

Réglementation associée aux dispositifs médicaux et mise en application pour la construction d'un système de management de la qualité adapté à leur développement

Mélanie Fringan

▶ **To cite this version:**

Mélanie Fringan. Réglementation associée aux dispositifs médicaux et mise en application pour la construction d'un système de management de la qualité adapté à leur développement. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01532500

HAL Id: dumas-01532500

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01532500

Submitted on 2 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017 N° 45

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 MAI 2017 à Bordeaux

Par Mélanie FRINGAN

Née le 31 octobre 1990, à Pau (64)

Réglementation associée aux dispositifs médicaux et mise en application pour la construction d'un système de management de la qualité adapté à leur développement

Directeur de thèse :

Anne-Sophie TRITTER

Jury :

Professeur Pierre TCHORELOFF – Président

Professeur Virginie BUSIGNIES

Anne-Sophie TRITTER

Docteur Guillaume ROSSI

SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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. »

REMERCIEMENTS

Cette thèse d'exercice vient mettre un point final à six années passées sur les bancs de l'université de Pharmacie de Bordeaux.

Ces remerciements sont donc l'occasion pour moi d'exprimer ma gratitude à toutes les personnes qui m'ont accompagnée et soutenue au cours de ces six années d'études et de la rédaction de cette thèse.

Aux membres du jury :

A ma Directrice de thèse,

Anne-Sophie TRITTER, Responsable Qualité Systèmes (Ipsen),

Merci de m'avoir accueillie au sein de l'équipe Qualité Systèmes, de m'avoir consacré du temps et de m'avoir accompagnée tout au long de mon année d'apprentissage et de cette thèse.

Au Président de mon jury,

Docteur Pierre TCHORELOFF,

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse ainsi que pour la qualité et la pertinence des enseignements que vous avez dispensés dans le cadre du master « Responsabilités et Management de la Qualité dans les Industries de Santé ».

Au Docteur Virginie BUSIGNIES,

Merci d'avoir remplacé le Docteur Pierre Tchoreloff et de m'avoir ainsi permis de soutenir ma thèse à la date prévue.

Au Docteur Guillaume ROSSI,

Merci d'avoir accepté de participer à cette thèse en tant que membre du jury et pour les précieux conseils pour la rédaction.

A ma famille et à mes amis :

A mes parents, à mon frère, et à tous les membres de ma famille, merci pour votre confiance, votre soutien et pour m'avoir permis de réaliser le métier que je veux exercer depuis mes 15 ans.

Aux copines béarnaises, Charlotte, Marine, Mathilde, Chloé, Cindy, Sarah, Justine et Camille, merci de m'avoir fait passer toutes ces années dans la joie et la bonne humeur.

Aux copains du master avec qui une véritable amitié est née en si peu de temps, Guillaume, Solène, Tiphaine, Servane, Marion, Coraline, Jacques et Audrey, merci de m'avoir permis de clore ces études en beauté.

A Ipsen - Dreux :

Merci à l'ensemble de l'équipe du département Qualité, pour votre accueil, votre générosité et pour tout ce que chacun de vous a pu m'apporter en connaissances durant ces deux ans et demi passés à vos côtés.

TABLES DES MATIERES

SERMENT DE GALIEN **2**

REMERCIEMENTS **3**

TABLES DES MATIERES **5**

TABLE DES FIGURES **7**

TABLE DES ABREVIATIONS **8**

INTRODUCTION **9**

I DEMARCHE QUALITE ET APPROCHE PROCESSUS **10**

1 DEMARCHE QUALITE : HISTOIRE ET EVOLUTIONS (1) 10

1.1 Fin XIXème – début XXème siècle, Etats-Unis : « Révolution Industrielle » et naissance du Contrôle Qualité *10*

1.2 Années 1930 à 1945, Etats-Unis : émergence des méthodes statistiques *11*

1.3 Années 1950 à 1970, Japon : concepts de « Qualité Totale » et « Assurance Qualité » *11*

1.4 Fin des Années 1970, Etats-Unis et Europe : généralisation de la « Qualité Totale » *13*

1.5 De 1990 à nos jours : le Management de la Qualité Totale *14*

2 L'APPROCHE PROCESSUS 15

2.1 Qu'est-ce que c'est ? *15*

2.2 Pourquoi ? *21*

II DISPOSITIF MEDICAL : CONTEXTE REGLEMENTAIRE EUROPEEN ET AMERICAIN **22**

1 DEFINITIONS EUROPEENNE ET AMERICAINE 22

2 CLASSIFICATIONS EUROPEENNE ET AMERICAINE 24

3 MISE SUR LE MARCHE EUROPEEN ET AMERICAIN : DEMARCHE, ACTEURS ET RESPONSABILITES ASSOCIEES 26

3.1 Marché européen *26*

3.2 Aux Etats-Unis *30*

4 NORME ISO 13485:2016 : QUELLES NOUVEAUTES PAR RAPPORT A LA VERSION DE 2003 ? 34

5 NORME ISO 13485:2016 ET 21 CFR PART 820 : QUELLES DIFFERENCES ? 45

III CAS PRATIQUE : CONSTRUCTION D'UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE ADAPTE AU DEVELOPPEMENT D'UN DISPOSITIF MEDICAL **51**

1 PRESENTATION DU CAS PRATIQUE 51

2 ETAPE 1 : CONSTRUCTION DE LA CARTOGRAPHIE MACROSCOPIQUE 52

2.1 Processus de réalisation *52*

2.2 Plan *54*

2.3 Processus support *56*

2.4 Cartographie à l'échelle macroscopique *65*
3 ETAPE 2 : CARTOGRAPHIE DETAILLEE 67
3.1 Sous-processus de réalisation *67*
3.2 Check *72*
3.3 Act *74*
4 ETAPE 3 : CONSTRUCTION DU SYSTEME DOCUMENTAIRE 75
4.1 Généralités sur le système documentaire (35) *75*
4.2 Système documentaire adapté au développement des dispositifs médicaux *79*
5 CARTOGRAPHIE GENERALE DU PROCESSUS 95
CONCLUSION **98**
BIBLIOGRAPHIE **100**
ANNEXES **104**
GLOSSAIRE **109**

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle PDCA ou roue de Deming 12

Figure 2 : La Qualité selon Crosby 13

Figure 3 : Cartographie à l'échelle macroscopique 18

Figure 4 : Cartographie à l'échelle microscopique 20

Figure 5 : Transformation des « Exigences clients » en « Satisfaction clients » 21

Figure 6 : Environnement réglementaire européen - Etapes et acteurs impliqués 29

Figure 7 : Environnement réglementaire américain - Etapes et acteurs impliqués 33

Figure 8 : Cycle de vie d'un dispositif médical 51

Figure 9 : Processus de réalisation 53

Figure 10 : Processus support « Documentation » 57

Figure 11 : Processus support « Enregistrement » 58

Figure 12 : Processus support « Ressources humaines » 59

Figure 13 : Processus support « Maîtrise des risques » 60

Figure 14 : Processus de maîtrise des risques selon la norme ISO 14971 63

Figure 15 : Processus support « Validation » 64

Figure 16 : Processus support « Veille réglementaire » 65

Figure 17 : Cartographie à l'échelle macroscopique 66

Figure 18 : Sous-processus « Initiation du projet » 67

Figure 19 : Sous-processus « Développement » 68

Figure 20 : Sous-processus « Transfert » 71

Figure 21 : Pyramide documentaire 76

Figure 22 : Cycle de vie d'un document 77

Figure 23 : Cartographie générale du processus 96

TABLE DES ABREVIATIONS

AFNOR :	Association Française de Normalisation est l'organisation française qui représente la France auprès de l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO)
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CFR :	Code of Federal Regulation
DHF :	Design History File
DHR :	Device History Record
DMR :	Device Master Record
FDA :	Food and Drug Administration
ISO :	International Organization for Standardization ou Organisation Internationale de Normalisation
Marquage CE :	Marquage Conformité Européenne
PDCA :	Plan-Do-Check-Act
QQOQCP :	Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi
SMQ :	Système de Management de la Qualité
TPP :	Target Product Profile
§	Paragraphe

INTRODUCTION

Ces dernières années, le domaine du dispositif médical a beaucoup évolué voyant le nombre de dispositifs médicaux disponibles sur le marché en constante augmentation. Ces produits, considérés comme de véritables produits de santé, sont caractérisés par leur diversité en termes d'indication, d'utilisation ou encore de complexité allant de la simple paire de lunettes de vue au scalpel ou à la pompe cardiaque.

Suite à certains scandales sanitaires en Europe ; notamment les scandales concernant les prothèses de hanche « métal sur métal » en 2010 puis les prothèses mammaires PIP en 2011 ; la réglementation autour des dispositifs médicaux a dû évoluer afin de mieux maîtriser leur mise sur le marché et ainsi fournir des dispositifs possédant un haut niveau de qualité, d'efficacité et de sécurité.

La réglementation européenne était édictée par la Directive 93/42/CE mise à jour en 2007 par la Directive 2007/42/CE. Depuis 2015, un projet de remplacement de la Directive par un Règlement a démarré. Celui-ci devrait entrer en application en 2017. Parmi les exigences de la Directive, l'une d'entre elle concerne la mise en place d'un système de management de la qualité. Le référentiel européen est la norme ISO 13485 « Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires ». Cette norme a également évolué puisqu'une nouvelle version est parue en 2016.

Pour les dispositifs médicaux destinés au marché américain, il n'existe pas de Directive comme en Europe. Cependant, la réglementation américaine possède un point commun avec la réglementation européenne : la mise en place d'un système de management de la qualité. Les exigences concernant la mise en place d'un tel système sont régies par le 21 CFR Part 820.

Cette thèse d'exercice est constituée de trois parties.

La première partie a pour objectif de présenter l'évolution de la démarche qualité depuis la fin du XIX^{ème} siècle jusqu'à nos jours ; puis l'approche processus, approche décrite dans la norme ISO 13485 pour mettre en place le système de management de la qualité appliqué aux dispositifs médicaux.

La seconde partie sera focalisée sur le contexte réglementaire, européen et américain, applicable. La norme ISO 13485 ayant été mise à jour en 2016, un comparatif avec la version de 2003 puis avec le 21 CFR Part 820 a été réalisé.

Enfin, l'application de l'approche processus pour la construction d'un système de management de la qualité appliqué au développement des dispositifs médicaux fera l'objet de la troisième partie.

I DEMARCHE QUALITE ET APPROCHE PROCESSUS

1 DEMARCHE QUALITE : HISTOIRE ET EVOLUTIONS [(1)]

1.1 Fin XIXème – début XXème siècle, Etats-Unis : « Révolution Industrielle » et naissance du Contrôle Qualité

A la fin du 19ème siècle, la « Révolution Industrielle » se met en place aux Etats-Unis. La société, au départ, principalement agraire et artisanale devient progressivement une société industrielle et commerciale.

L'industrialisation naît et, avec elle, l'introduction du Taylorisme. Le Taylorisme est une méthode de travail qui tire son nom de l'ingénieur américain Frederick Winslow Taylor et qui consiste en une organisation scientifique du travail. Cette méthode repose sur une division du travail en tâches simples et répétitives individuellement optimisées et sur le paiement des employés au rendement. Le Taylorisme permettra la production de composants en grande série, à des coûts économiques acceptables et avec une qualité de fabrication homogène et reproductible, à une époque où la diversité des modèles était relativement faible.

Dans les années 1910, le Fordisme, inventé par Henry Ford, apparaît. Cette méthode consiste en une rationalisation du mode d'organisation du travail taylorien avec la création des chaînes de montage dont le but était d'apporter le travail à l'ouvrier et non l'inverse. Le fordisme repose sur deux éléments fondamentaux : la standardisation et la production en série.

Le Taylorisme et le Fordisme ont conduit à une hausse de la productivité mais, en parallèle, à une baisse de la qualité des produits ; ceci s'expliquant par l'absence de contrôle engendrant un nombre important d'accidents lors de l'utilisation des produits. Cette époque est alors marquée par l'augmentation du nombre d'ouvriers qualifiés et par la création du poste de contremaître dont le rôle est d'effectuer un contrôle à 100% des produits fabriqués. C'est la naissance du Contrôle Qualité. Ce contrôle s'effectuant exclusivement en fin de fabrication, un nombre important de produits était rejeté avant leur commercialisation.

L'évolution des mentalités et notamment la volonté de la part des clients d'avoir à disposition des produits de qualité et diversifiés va entrainer l'apparition de nouveaux concepts.

1.2 Années 1930 à 1945, Etats-Unis : émergence des méthodes statistiques

L'émergence de la notion de qualité date des années 1930 avec l'arrivée d'un courant de pensée qui propose des méthodes nouvelles de travail et d'organisation pour maîtriser la qualité des produits.

Ce courant de pensée, conduit aux Etats-Unis par Walter Andrew Shewhart, a été mis en place au sein de la Bell Téléphone, filiale de la Western Electric créée en 1924 suite au nombre important de défauts sur les produits fabriqués empêchant leur mise en service.

Le concept de Shewhart, ingénieur statisticien, repose sur un contrôle organisé des produits et des services en utilisant les statistiques. C'est la naissance des départements qualité, indépendants des départements de production, dont le rôle est de contrôler la conformité et la qualité des produits livrés *a posteriori* sur un échantillon de produits. Les « Military Standards » décrivant les principes d'échantillonnage devant être appliqués sont alors diffusés et toujours utilisés à l'heure actuelle.

Ce concept sera déployé lors de la Seconde Guerre Mondiale pour la fabrication des armes à destination de l'Europe, l'enjeu étant majeur puisqu'il y avait un risque de perdre la guerre.

1.3 Années 1950 à 1970, Japon : concepts de « Qualité Totale » et « Assurance Qualité »

A l'issu de la Seconde Guerre Mondiale, l'économie japonaise est dévastée. La qualité va alors être considérée comme un paramètre essentiel dans la reconstruction de l'industrie japonaise et à terme de l'économie du pays.

Dans les années 1950, le Professeur William Edwards Deming, disciple de Shewhart, est missionné par le gouvernement américain pour enseigner et développer les concepts de qualité au Japon. Ces concepts sont appliqués par les industriels japonais et permettent progressivement à l'industrie de se reconstruire. Deming démontre que l'obtention de la qualité est dépendante de l'implication de tous les acteurs de l'entreprise (les employés, les clients, les fournisseurs…). La célèbre « Roue de Deming » ou cycle « PDCA » devient alors populaire et, avec elle, la notion d'amélioration continue. Cette méthode est constituée de quatre phases devant être enchainées successivement et réitérées jusqu'à obtenir le niveau de qualité souhaité. Ces quatre phases sont les suivantes :

- Plan : planifier, préparer, définir,
- Do : faire, mettre en œuvre,

- Check : vérifier, analyser, contrôler, évaluer,
- Act : agir, améliorer, décider.

Le cycle PDCA est communément représenté comme suit :

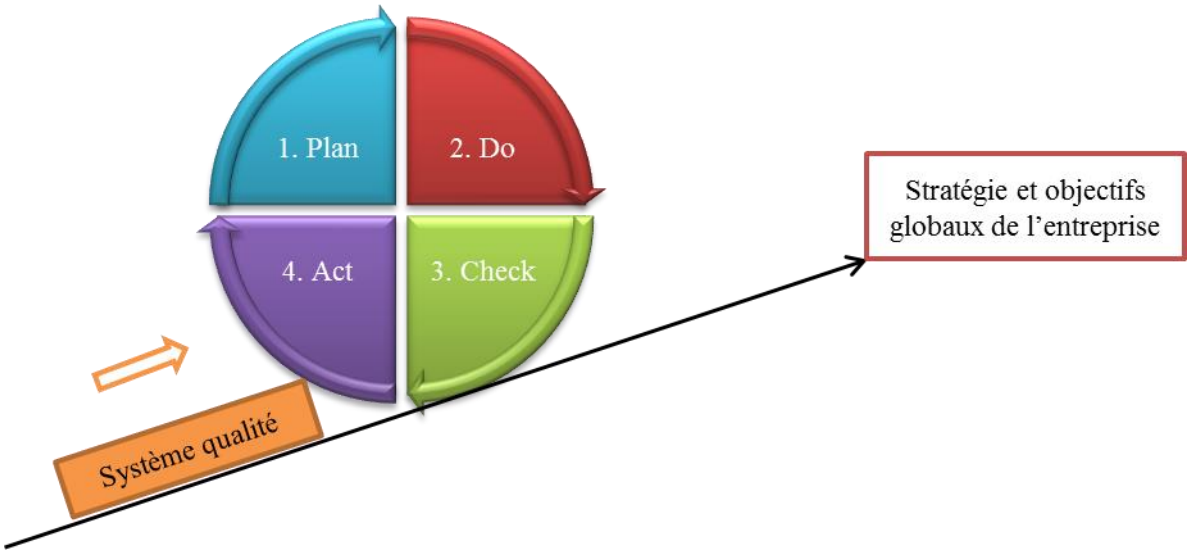


Figure 1 : Cycle PDCA ou roue de Deming

La cale symbolise le système qualité structuré selon les quatre phases. Elle assure le maintien et l'amélioration du niveau de performance.

Ces différentes phases seront présentées plus en détail dans le paragraphe suivant.

Dans les années 1960, les experts japonais voient la nécessité de changer de mode d'organisation et de système de pensée pour aller plus loin dans le domaine de la qualité. Le concept de « Qualité Totale » apparaît et est diffusé auprès des industriels par le Professeur Kaoru Ishikawa. Ce concept a pour but de parvenir à une qualité parfaite grâce à une très large mobilisation et implication de toute l'entreprise. Les industriels s'orientent ainsi vers une totale satisfaction du client entrainant une augmentation de la rentabilité et des bons résultats pour les entreprises.

Le Professeur Ishikawa créa également, en 1965, les premiers cercles qualité. Ces cercles sont constitués d'employés d'un même atelier ou ayant des préoccupations communes. Ils ont pour bu d'identifier des améliorations et ainsi obtenir une Qualité Totale. Au cours de ces réunions, les méthodes de résolution de problèmes seront utilisées.

A cette époque, naissent également les principes de « l'Assurance Qualité ». Ce nouveau concept doit permettre de démontrer que le produit a la qualité requise depuis sa fabrication jusqu'à son utilisation par le client. Cette démonstration se fait via des documents qui doivent être conservés. Ce concept doit permettre au client d'avoir confiance sur le fait que le produit a la qualité souhaitée.

Au cours du 20ème siècle, le Japon possède une longueur d'avance sur les Etats-Unis et l'Europe ; cela a ainsi permis au pays de se reconstruire progressivement.

1.4 Fin des Années 1970, Etats-Unis et Europe : généralisation de la « Qualité Totale »

Dans les années 1970, les Etats-Unis et l'Europe doivent faire face à la crise industrielle et à l'arrivée massive de produits japonais dans un domaine crucial pour l'économie d'un pays : l'automobile. Ces produits sont jugés, par les clients, de qualité supérieure aux produits américains et européens dans une époque où l'offre est supérieure à la demande.

Philip Crosby [(2)], inventeur du concept de « Zéro Défaut », se fait connaître dans le milieu industriel. Ses travaux ont eu pour but de faire évoluer la vision de la qualité que possédaient les industriels. En effet, à cette époque en Occident, la qualité n'intervient toujours qu'en tant que contrôle final. La vision de Crosby est différente puisqu'il considère la qualité comme étant « *la conformité à certaines spécifications établies par le management suite aux demandes des clients* ». C'est donc le fait de répondre à des critères définis qui détermine le niveau de qualité d'un produit, ces critères étant dépendant des attentes des clients ciblés.

La vision de Crosby peut se résumer ainsi :

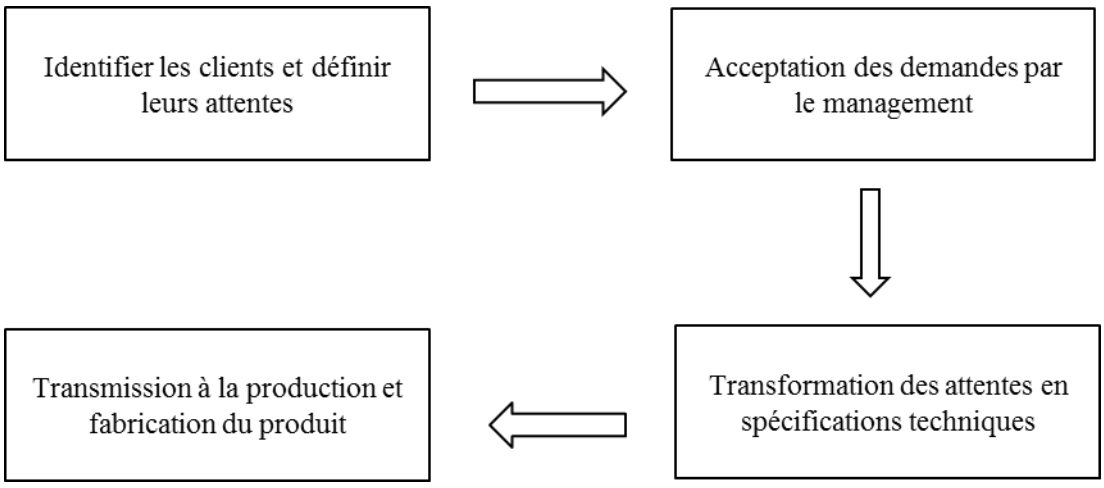


Figure 2 : La Qualité selon Crosby

La première étape primordiale est donc l'identification des clients et de leurs attentes afin de fabriquer un produit qui puisse répondre aux besoins du marché. De plus, tout comme pour Deming, le management joue un rôle essentiel puisqu'il est en charge d'accepter les demandes des clients et transmettre les données techniques à la production.

La vision de Crosby est basée sur le coût de la non-qualité qui s'élevait fréquemment à plus de 20 % du chiffre d'affaires des entreprises. Afin de réduire ce coût, il a popularisé son concept du Zéro Défaut. Ce concept a pour but d'éviter de reproduire des erreurs déjà commises par la mise en place d'actions correctives et préventives.

Au cours des années 1970 et 1980, l'Occident rattrape son retard. Les grandes entreprises modifient leur vision vis-à-vis de la qualité et vont entrer dans des démarches de Qualité Totale en favorisant la participation et la mobilisation du personnel.

1.5 De 1990 à nos jours : le Management de la Qualité Totale

Les changements de la société et la mise en œuvre de l'assurance qualité dans de nouveaux secteurs vont mener au concept de Management de la Qualité Totale.

Ce concept est en fait un système de management qui s'appuie sur un ensemble de valeurs, de techniques et d'outils et dont l'objectif est la satisfaction de l'ensemble des parties prenantes de l'entreprise (clients, actionnaires, employés…) et donc non plus uniquement du client. Le leadership visionnaire, la focalisation client, l'amélioration continue et le travail en équipe en sont les quatre principes fondateurs.

Ainsi, la notion de Qualité Totale, est progressivement remplacée par la notion de Management de la Qualité Totale, qui reflète mieux le fait que ce concept est avant tout un système de management.

La mise en place d'un tel système n'est pas simple. Cependant, des méthodes existent et la plus connue est l'« Approche Processus ».

2 L'APPROCHE PROCESSUS

2.1 Qu'est-ce que c'est ?

L'approche processus a fait son apparition dans le secteur industriel pendant les années 1980. Cependant, elle n'est devenue populaire qu'à partir des années 2000 suite à la publication des normes de la série ISO 9000 recommandant l'utilisation de cette approche pour la mise en place d'un système de management de la qualité efficace. Cette approche, considérée comme un véritable outil de management, est définie par H. Brandenburg et J-P. Wojtyna dans « L'approche processus – Mode d'emploi » [(3)] comme étant « *une méthode d'analyse ou de modélisation qui consiste à décrire de façon méthodique une organisation ou une activité, généralement dans le but d'agir dessus* ».

Cette méthode peut être déployée dans de nombreux domaines industriels et pas uniquement dans le secteur de la gestion de la qualité.

La méthode est composée de trois étapes.

La **première étape** a pour objectif de construire une première cartographie des processus à l'échelle macroscopique. Trois types de processus sont à identifier afin de construire cette cartographie.

❖ Le <u>processus de réalisation</u> est généralement représenté sous la forme d'un enchaînement d'activités, appelées « sous-processus », qui transforme des données d'entrée, ou inputs, en données de sortie, ou outputs.

Chaque activité apporte de la valeur ajoutée permettant d'obtenir un produit/service final répondant à la demande des clients.

Pour définir ce processus, il faut donc que l'ensemble des clients soient identifiés et que leurs exigences, ou données d'entrée, soient déterminées le plus précisément possible. Le fait que les exigences des clients soient définies le plus précisément possible permet de fournir un produit/service le plus adapté à leurs attentes et ainsi les satisfaire ; la satisfaction des clients devant être l'une des données de sortie la plus importante pour une entreprise.

Le second point essentiel pour définir complètement un processus de réalisation est la détermination des fournisseurs. En effet, pour répondre à la demande de ses clients, une entreprise peut avoir besoin de matières, matériels, compétences, qu'elle n'est pas en mesure de produire par ses propres moyens ou qu'elle ne possède pas. Il devient donc nécessaire de faire appel à des fournisseurs. La qualité des

produits/services mis à disposition par le(s) fournisseur(s) peut influencer la qualité du produit/service final et constitue donc un point critique du processus de réalisation.

Le processus de réalisation correspond donc aux actions à accomplir pour transformer la demande des clients en produits ou services satisfaisants cette demande. Ce processus agit directement sur la satisfaction des clients.

❖ Le processus de management peut être représenté au travers d'un cycle PDCA, autrement appelé « roue de Deming », du nom de son inventeur. Comme évoqué au paragraphe I.1.3, le sigle PDCA signifie « Plan-Do-Check-Act » et représente les quatre phases constituant la roue de Deming.

Cet outil est considéré comme un véritable outil d'amélioration continue puisque l'accomplissement d'un tour entraine le commencement d'un nouveau. A ce stade de cartographie macroscopique, seules les phases Plan et Do sont représentées. Les phases Check et Act sont décrites par la suite.

Cette roue débute donc par la phase « Plan » qui a pour but de planifier les activités pour assurer le bon fonctionnement du processus. Pour cela, il est indispensable de définir les lignes directrices à long, moyen et court termes.

- Les lignes directrices à long terme consistent à définir la mission générale de l'entreprise.
- Les lignes directrices à moyen terme, quant à elles, ont pour but de définir la stratégie ou encore la politique qualité de l'entreprise.
- Enfin, les lignes directrices à court terme correspondent aux objectifs. Ces derniers permettent de décrire le niveau de performance attendu à un instant donné et sont la déclinaison des lignes directrices en élément mesurables par un indicateur. *Note :* la notion d'indicateur sera abordée lors de la description de la phase « Check ».

Enfin, les responsabilités ainsi que les ressources nécessaires au déploiement et à la réalisation de ces lignes directrices doivent également être déterminées.

Cette phase est, généralement, sous la responsabilité de la Direction.

La seconde phase est intitulée « Do » et correspond à la mise en œuvre du processus de réalisation selon ce qui a été planifié. Cette mise en œuvre doit être maîtrisée pour répondre aux objectifs définis lors de la phase Plan.

❖ Le troisième type de processus, nommé processus support, est en interaction directe avec le processus de réalisation. Contrairement à ce dernier, il ne crée pas de valeur directement perceptible par le client mais apporte les ressources nécessaires au bon fonctionnement du processus de

réalisation. De manière générale, plusieurs processus support sont nécessaires afin d'apporter les ressources suffisantes (méthodologie, ressources matérielles ou humaines…).

Ces processus appartiennent à d'autres départements. Ceci implique une parfaite communication entre les départements propriétaires et les utilisateurs de ces processus support. En effet, lorsque des modifications ont lieu sur le processus support, l'impact sur le processus de réalisation doit être évalué et inversement.

Une fois ces trois types de processus identifiés, la cartographie peut être construite telle que ci-après. L'objectif principal d'une cartographie est de visualiser les interactions entre les trois types de processus ; mais également de visualiser les différents sous-processus constituant le processus de réalisation étudié.

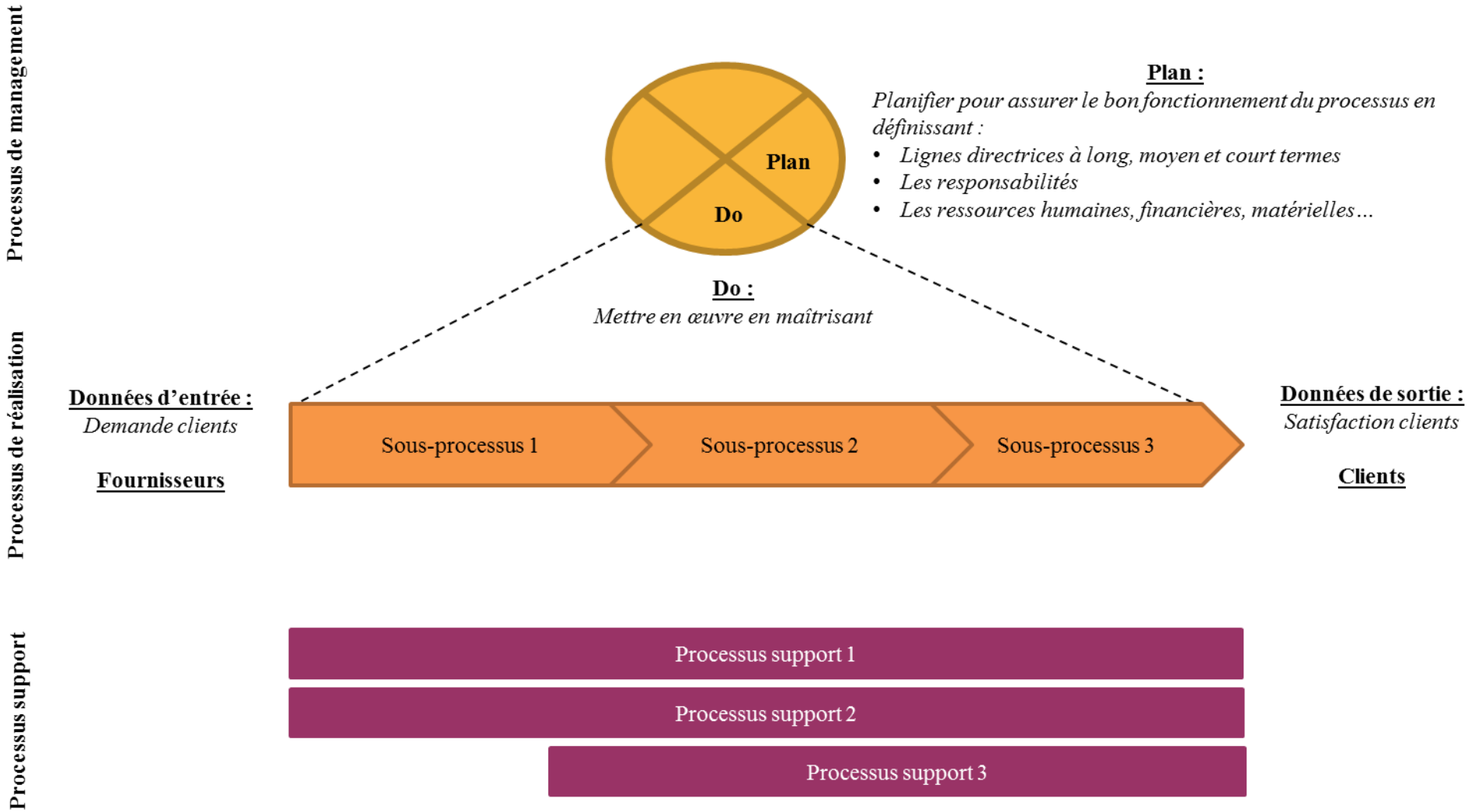


Figure 3 : Cartographie à l'échelle macroscopique

Sur cet exemple de cartographie, les trois types de processus sont caractérisés et schématisés de façon différente afin de mieux les identifier.

La **deuxième étape** consiste, dans un premier temps, à décrire de façon plus microscopique les sous-processus identifiés lors de la première étape. Pour chaque sous-processus, les moyens matériels, humains et documentaires nécessaires à la réalisation des différentes étapes doivent être définis. Les exigences réglementaires doivent être également prises en compte notamment pour déterminer les documents devant être générés.

Lors de cette deuxième étape, les phases Check et Act du processus de management doivent également être définies.

La phase « Check » permet de s'assurer que ce qui a été effectué, l'a été conformément à ce qui a été défini lors de la phase « Plan ». Pour cela, des indicateurs, ou outils de mesures, doivent être définis. Ils permettent d'évaluer la réalisation des objectifs en comparant la valeur obtenue à partir des données recueillies à une valeur cible. Il faut donc déterminer *a minima* la source des données, la fréquence des mesures et la valeur cible à atteindre. Idéalement, la mesure doit se faire de façon automatisée.

Pour compléter les résultats obtenus grâce aux indicateurs, des audits doivent être réalisés.

Toutes ces informations sont commentées lors des revues de Direction et peuvent être communiquées à l'ensemble des collaborateurs intervenant dans le processus si nécessaire.

Ensuite, en fonction des résultats obtenus et des écarts observés entre ce qu'il a été prévu de faire (phase « Plan ») et ce qui a réellement été mis en œuvre (phase « Do »), des actions sont mises en place dans le but d'améliorer le processus : ceci correspond à la phase « Act ». Trois types d'actions peuvent être définis : les actions correctives, les actions préventives et les actions d'amélioration.

Le cycle PDCA a pour but d'améliorer continuellement les processus. De ce fait, lorsque les actions définies lors de la phase Act sont mises en place, un nouveau cycle débute depuis la phase Plan puisque les objectifs ont pu évoluer et l'efficacité des actions doit être vérifiée.

Cette deuxième étape conduit à la construction d'une seconde cartographie à l'échelle plus microscopique, telle que représentée ci-après :

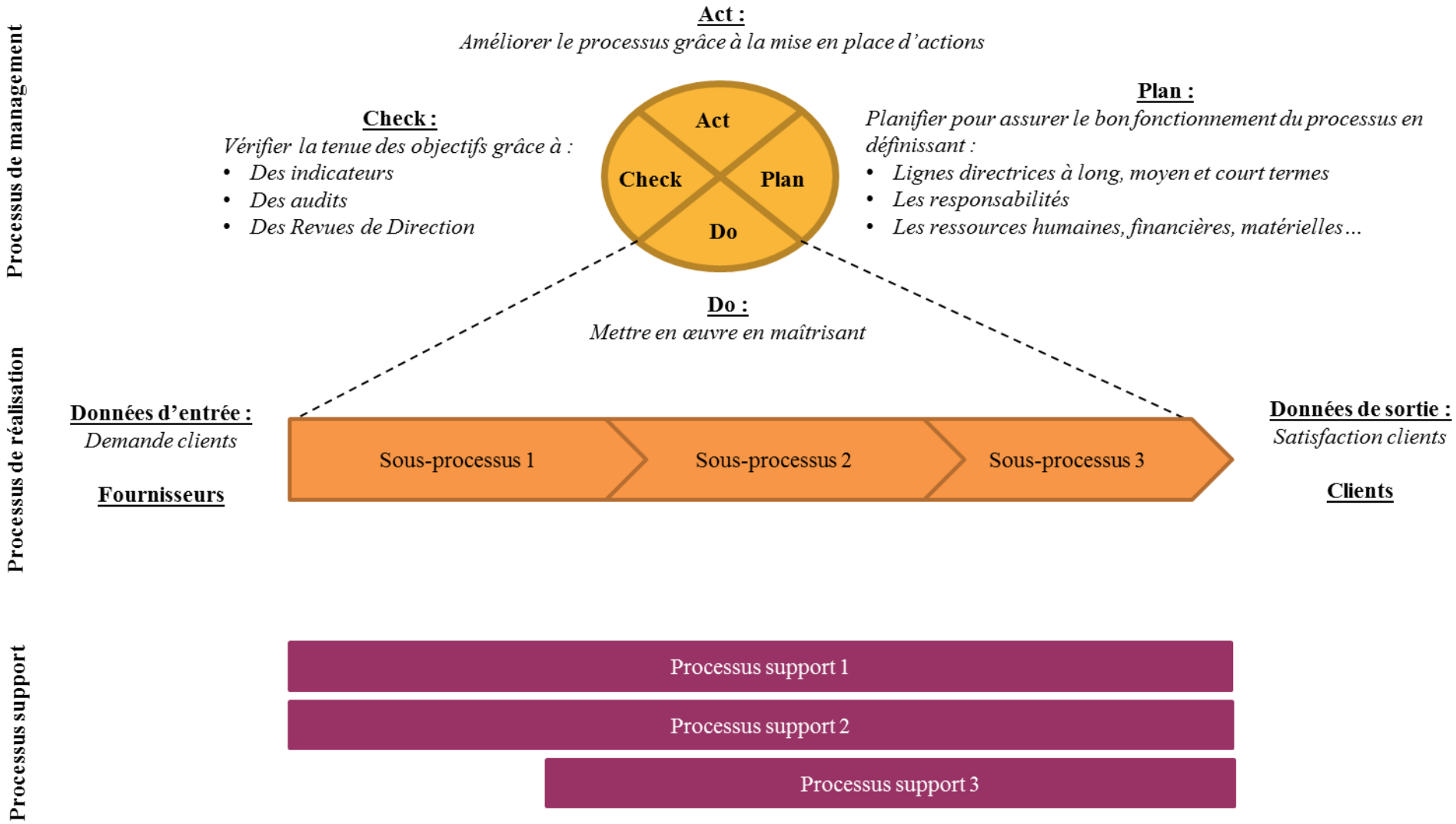


Figure 4 : Cartographie à l'échelle microscopique

Enfin, la **troisième étape**, consiste à construire le système documentaire (procédures, instructions…) conformément aux exigences réglementaires applicables et aux besoins identifiés.

2.2 Pourquoi ?

Cette méthode, à première vue simple, permet d'identifier et de décrire les processus nécessaires pour transformer la demande des clients en satisfaction clients.

La satisfaction des clients nécessite l'interaction entre ces trois types de processus pouvant être gérés par des départements différents au sein d'une entreprise. Cette méthode permet d'entrer dans une démarche d'amélioration continue et son utilisation est recommandée par la série des ISO 9000 pour la mise en place d'un système de management de la qualité efficace.

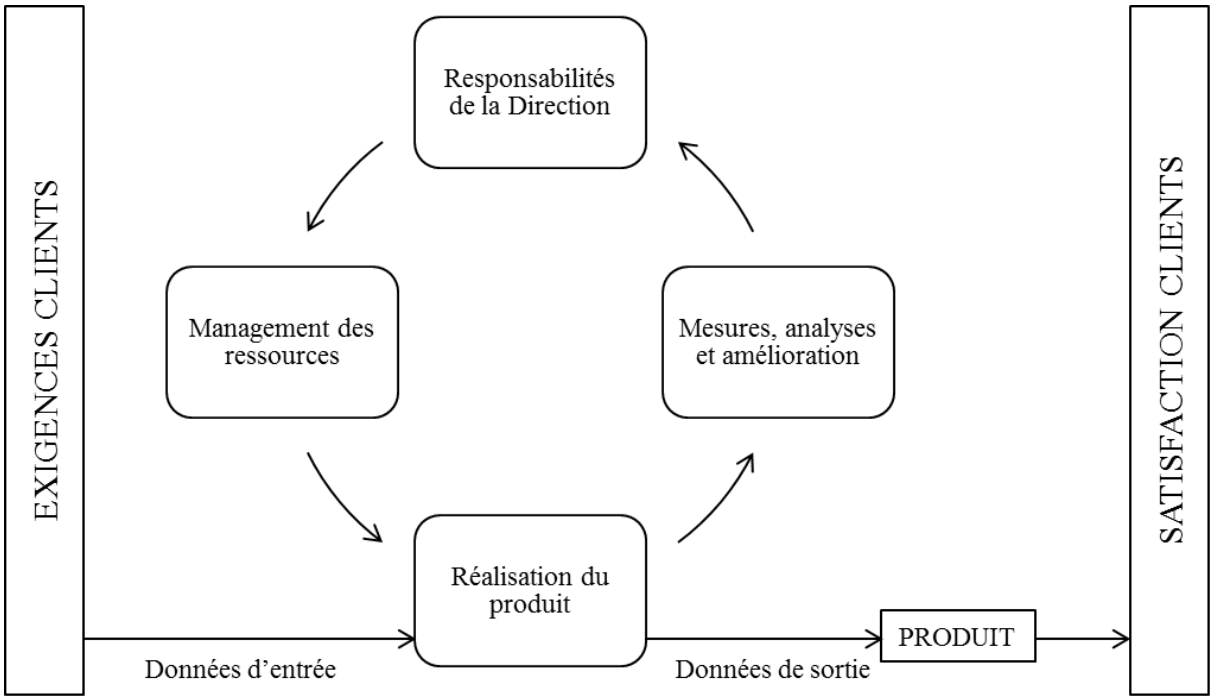


Figure 5 : Transformation des « Exigences clients » en « Satisfaction clients »

La seconde partie de cette thèse d'exercice a pour objectif de décrire le contexte réglementaire européen et américain autour du dispositif médical.

II DISPOSITIF MEDICAL : CONTEXTE REGLEMENTAIRE EUROPEEN ET AMERICAIN

1 DEFINITIONS EUROPEENNE ET AMERICAINE

Pour pouvoir comprendre le contexte réglementaire autour du dispositif médical, il est essentiel d'en connaître la définition.

En **Europe**, la Directive 93/42/CE [(4)] définit un dispositif médical comme « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :*

- *De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie,*
- *De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *D'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *De maîtrise de la conception.*

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. ».

La révision de 2007 [(5)] de cette Directive a permis d'inclure les accessoires dans cette définition. Selon l'article R5211-4 du Code de la Santé Publique [(6)], est considéré comme accessoire « *tout article qui est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif médical afin de permettre l'utilisation de ce dispositif conformément aux intentions de son fabricant* ». Les accessoires ne sont pas des dispositifs médicaux par eux-mêmes. Par exemple, le désinfectant utilisé pour un endoscope est considéré comme un accessoire de dispositif médical, à savoir l'endoscope.

Note : Un nouveau Règlement va entrer en application en Europe en 2017 qui remplacera la Directive 93/42/CE. Ce règlement n'étant pas publié au moment de la rédaction de cette thèse d'exercice, le contexte réglementaire décrit dans cette dernière correspond à celui donné par la Directive 93/42/CE.

Aux **Etats-Unis**, la Food and Drug Administration (FDA) définit un dispositif médical de la façon suivante. *« A medical device is an instrument, apparatus, implement, machine, contrivance, implant, in vitro reagent, or other similar or related article, including a component part, or accessory which is :*

- *Recognized in the official National Formulary, or the United States Pharmacopeia, or any supplement to them,*
- *Intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, in man or other animals, or*
- *Intended to affect the structure of any function of the body of man or other animal*

And which does not achieve its primary intended purposes through chemical action within or on the body of man or other animals and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of any of its primary intended purposes. » (7)

Les définitions américaine et européenne du « dispositif médical » ne sont pas en tous points similaires.

En effet, Outre-Atlantique, le champ d'application est plus large puisque, par exemple, les dispositifs médicaux intègrent les implants et les réactifs in vitro. Toujours d'après la définition américaine, ces dispositifs peuvent être utilisés chez l'Homme et l'animal (non pas uniquement chez l'Homme comme en Europe). Enfin, contrairement aux Etats-Unis, en Europe, un dispositif médical peut avoir comme objectif de maîtriser la conception.

Remarque :

Une autre catégorie de produit a été créée aux Etats-Unis : le « combination product » (que l'on peut traduire par « produit combiné »), terme défini dans le 21 CFR 3.2(e) : *«*

- *A product comprised of two or more regulated components, i.e., drug/device, biologic/device, drug/biologic, or drug/device/biologic, that are physically, chemically, or otherwise combined or mixed and produced as a single entity;*
- *Two or more separate products packaged together in a single package or as a unit and comprised of drug and device products, device and biological products, or biological and drug products;*
- *A drug device, or biological product packaged separately that according to its investigational plan or proposed labeling is intended for use only with an approved individually specified drug, device, or biological product where both are required to achieve the intended use,*

indication, or need to be changed, e.g., to reflect a change in intended use, dosage form, strength, route of administration, or significant change in dose; or

- *Any investigational drug, device or biological product packaged separately that according to its proposed labeling is for use only with another individually specified investigational drug, device, or biological product where both are required to achieve the intended use, indication or effect. »* [(8)]

En Europe, ce terme n'existe pas. Un produit est considéré soit comme médicament, soit comme dispositif médical et suit donc l'une ou l'autre des réglementations.

Cependant, étant donnée l'évolution des normes, on peut supposer que cette catégorie de produit « hybride » pourrait bientôt être intégrée en Europe.

La suite de cette thèse ne prendra pas en compte la catégorie « combination product ». Nous allons maintenant étudier la classification des dispositifs médicaux en Europe et aux Etats-Unis.

2 CLASSIFICATIONS EUROPEENNE ET AMERICAINE

En **Europe**, il existe quatre classes de dispositifs médicaux détaillées dans l'article 9 et l'annexe IX de la Directive 93/42/CE.

L'appartenance à une classe est fonction du caractère invasif, de la durée d'utilisation, du type chirurgical, du caractère actif et enfin de la partie vitale, ou non, du corps concernée par le dispositif (système nerveux central…).

Ces critères permettent de déterminer le niveau de risque et la classe du dispositif.

Ces quatre classes sont les suivantes :

- La classe I présente un faible degré de risque. Elle regroupe les dispositifs médicaux non invasifs, les dispositifs médicaux invasifs destinés à un usage temporaire (moins de 60 minutes en continu) et les instruments chirurgicaux réutilisables. Par exemple : les scalpels, les électrodes pour électrocardiogramme, les stéthoscopes…
- Les dispositifs de la classe IIa présentent un risque modéré. Les dispositifs non invasifs destinés à conduire du sang, des tissus ou liquides corporels et des gaz, ainsi que les dispositifs invasifs destinés à un usage court (entre une heure et 30 jours) appartiennent à cette classe. Par exemple : les sondes urinaires, les thermomètres, les gants chirurgicaux…

- La classe IIb présente un risque potentiel élevé et contient les dispositifs invasifs destinés à un usage long terme (plus de 30 jours). Par exemple : les sutures non résorbables, les préservatifs masculins, les implants dentaires…
- Enfin, la classe III, avec son risque potentiel critique, regroupe les dispositifs implantables actifs, les dispositifs invasifs long terme (plus de 30 jours) utilisés pour la contraception ou la protection contre les maladies sexuellement transmissibles, les dispositifs médicaux implantables long terme en contact avec le cœur, le système nerveux central. Par exemple : les sutures résorbables, les prothèses osseuses, les pompes cardiaques…

La classification est de la responsabilité du fabricant lui-même et est confirmée lors de l'apposition du marquage CE (modalités d'obtention définies dans le paragraphe suivant). Les exigences sont variables selon la classe. Ces classes déterminent les modalités d'évaluation de la conformité du dispositif.

Là encore, les réglementations européenne et américaine divergent. Aux **Etats-Unis**, il n'existe que trois classes de dispositifs médicaux. La classification est établie par la FDA selon le niveau de risque potentiel et l'utilisation. Ces trois classes, avec des niveaux d'exigences variables, sont les suivantes :

- La classe I possède un risque potentiel très faible. La conception et la fabrication de ces dispositifs sont considérées comme simples ou il existe un recul sur leurs utilisations suffisant pour démontrer leurs sécurités. Par exemple : les abaisse-langues, les bandages, les gants d'examen, les instruments chirurgicaux portatifs…
- La classe II est attribuée aux dispositifs médicaux plus élaborés possédant un risque potentiel plus important. Par exemple : les champs opératoires, les pompes, les chaises roulantes électriques…
- La classe III, dont le risque potentiel est élevé, regroupe les dispositifs médicaux permettant le maintien en vie ou prévenant des problèmes de santé importants. Par exemple : les valves cardiaques, les implants de stimulants cérébraux…

Malgré une classification différente, les deux réglementations utilisent le même critère de base : le niveau de risque lié au dispositif.

3 MISE SUR LE MARCHE EUROPEEN ET AMERICAIN : DEMARCHE, ACTEURS ET RESPONSABILITES ASSOCIEES

3.1 Marché européen

En Europe, le processus de mise sur le marché des dispositifs médicaux est décrit dans la Directive Européenne 93/42/CE modifiée 2007/47/CE. Son objectif est d'harmoniser les conditions de circulation, de mise sur le marché et de mise en service des dispositifs médicaux sur l'ensemble du marché de l'Espace Economique Européen. Pour cela, elle définit les exigences que les fabricants de dispositifs médicaux doivent respecter pour garantir la sécurité et la santé des patients et utilisateurs.

❖ La première étape du processus de mise sur le marché est l'**attribution de la classe du dispositif** médical par le fabricant lui-même. Pour rappel, les dispositifs peuvent être répartis en quatre classes (I, IIa, IIb, III) en fonction du niveau de risque qu'ils présentent. Pour déterminer la classe de son dispositif médical, le fabricant doit se reporter à l'article 9 ainsi qu'à l'annexe XI de la Directive Européenne qui détaille les classes.

❖ La deuxième étape est l'**apposition du marquage CE** (marquage de Conformité Européenne). Le marquage CE est une certification permettant la mise sur le marché et la libre circulation du dispositif dans les états membres de l'Union Européenne. Il est obligatoire pour tous les dispositifs médicaux à l'exception de ceux réalisés sur mesure ou destinés à des investigations cliniques. Les modalités d'obtention sont déterminées selon la classe du dispositif et donc du niveau de risque que le dispositif présente. Plus le niveau de risque est élevé, plus les modalités sont renforcées. La démarche est volontaire mais la certification est réalisée par un tiers, appelé « Organisme Notifié », et contrôlée a posteriori par les autorités compétentes telle que, par exemple, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France.

L'Organisme Notifié est un organisme indépendant dont le rôle est d'évaluer la conformité du dispositif médical aux exigences réglementaires applicables, tout au long de son cycle de vie. L'Organisme Notifié est choisi par le fabricant parmi les organismes répertoriés par le Journal Officiel des Communautés Européennes. La conformité à la Directive 93/42/CE est évaluée par rapport aux exigences essentielles décrites notamment dans l'annexe I de la Directive. Ces exigences essentielles ont été transposées en droit français dans le Code de la Santé Publique au sein des articles R5211-21 à R5211-24 [(9) (10) (11) (12)]. Cette évaluation comprend la vérification de la conformité de la documentation technique aux exigences de la Directive 93/42/CE et du système de management de la qualité à la norme ISO 13485 pour les dispositifs à partir de la classe IIa.

➢ La documentation technique, appelée « Dossier technique » ou « Technical file », est un élément essentiel puisqu'elle regroupe toutes les informations sur le dispositif médical depuis sa conception jusqu'à son retrait du marché, en passant par les étapes de production et de recueil des informations suite à l'autorisation de commercialisation. Le Dossier technique a pour but de décrire le dispositif médical (usage prévu, plans 2D, performances attendues…), la liste des exigences applicables et la preuve de la conformité à ces exigences, l'ensemble des risques identifiés et les mesures de maîtrise associées. Le guide « Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices (STED) »[(13)], publié par le Global Harmonization Task Force, fournit des recommandations sur le contenu du dossier technique.

La rédaction de ce dossier débute dès les premières étapes de développement puis est tenu à jour à l'aide des nouvelles données acquises lors de la vie du dispositif médical. Il doit être constitué pour l'ensemble des dispositifs médicaux, quelle que soit leur classe.

➢ La norme ISO 13485 [(14)] est une norme internationale qui constitue le référentiel européen des fabricants et distributeurs de dispositifs médicaux pour l'obtention de cette certification. Elle précise les exigences du système de management de la qualité pour l'industrie des dispositifs médicaux. D'après la Directive, un système de management de la qualité (plus ou moins complet) doit être mis en place pour les dispositifs médicaux à partir de la classe IIa et doit être basé sur les exigences requises par cette norme. Les fabricants de dispositifs médicaux ne doivent donc pas nécessairement être certifié ISO 13485 mais cette norme est un excellent support pour mettre un place le système de management de la qualité indispensable à l'obtention du marquage CE.

Le processus d'obtention du marquage CE est allégé pour les dispositifs de classe I et requiert une simple auto-déclaration de conformité CE de la part du fabricant.

En Europe, le fabricant est libre de choisir l'Organisme Notifié par lequel il souhaite être certifié. Par exemple, un fabricant français peut demander le marquage CE auprès d'un organisme notifié allemand pour commercialiser son produit dans l'ensemble de l'Union Européenne. En France il n'existe qu'un seul Organisme Notifié, le LNE-GMed.

❖ Une fois le marquage CE apposé, le dispositif médical peut être **mis sur le marché** dans les Etats Membres de l'Union Européenne. Le fabricant ou le mandataire doit alors déclarer la mise en service du dispositif médical s'il appartient à la classe IIa, IIb ou III à l'autorité compétente de l'Etat Membre dans lequel se situe le siège social conformément au l'article 14 de la Directive 93/42/CE. En

France, cet article a été transposé en droit français dans les articles L. 5211-4 et R.5211-66 [15] du Code de la Santé Publique. Le marquage CE est valable 5 ans.

❖ Après la mise sur le marché, le dispositif médical reste sous **surveillance**. En France, cette surveillance est effectuée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Ce système est appelé « matériovigilance » et a pour but de prévenir les incidents et risques d'incidents graves mettant en cause les dispositifs médicaux par des mesures préventives et/ou correctives appropriées.

Remarque : ce système est l'équivalent de la pharmacovigilance existant pour les médicaments.

L'ANSM joue un rôle en amont de la mise sur le marché puisqu'en France, elle est en charge de l'habilitation des Organismes Notifiés autorisés à délivrer le marquage CE et elle les déclare ensuite à la Commission Européenne. En vérifiant les compétences des Organismes Notifiés par la réalisation de contrôles réguliers, elle n'intervient pas directement dans l'attribution du marquage CE mais garantit le processus. Elle enregistre les fabricants, distributeurs, importateurs ou exportateurs de dispositifs et les dispositifs objets de leurs activités. Enfin, elle donne les autorisations pour les investigations cliniques.

L'ANSM intervient donc en amont et en aval du processus de mise sur le marché des dispositifs médicaux, mais n'a pas de rôle dans l'autorisation de leur mise sur le marché.

Le schéma ci-dessous récapitule les étapes principales de la mise sur le marché européen d'un dispositif médical :

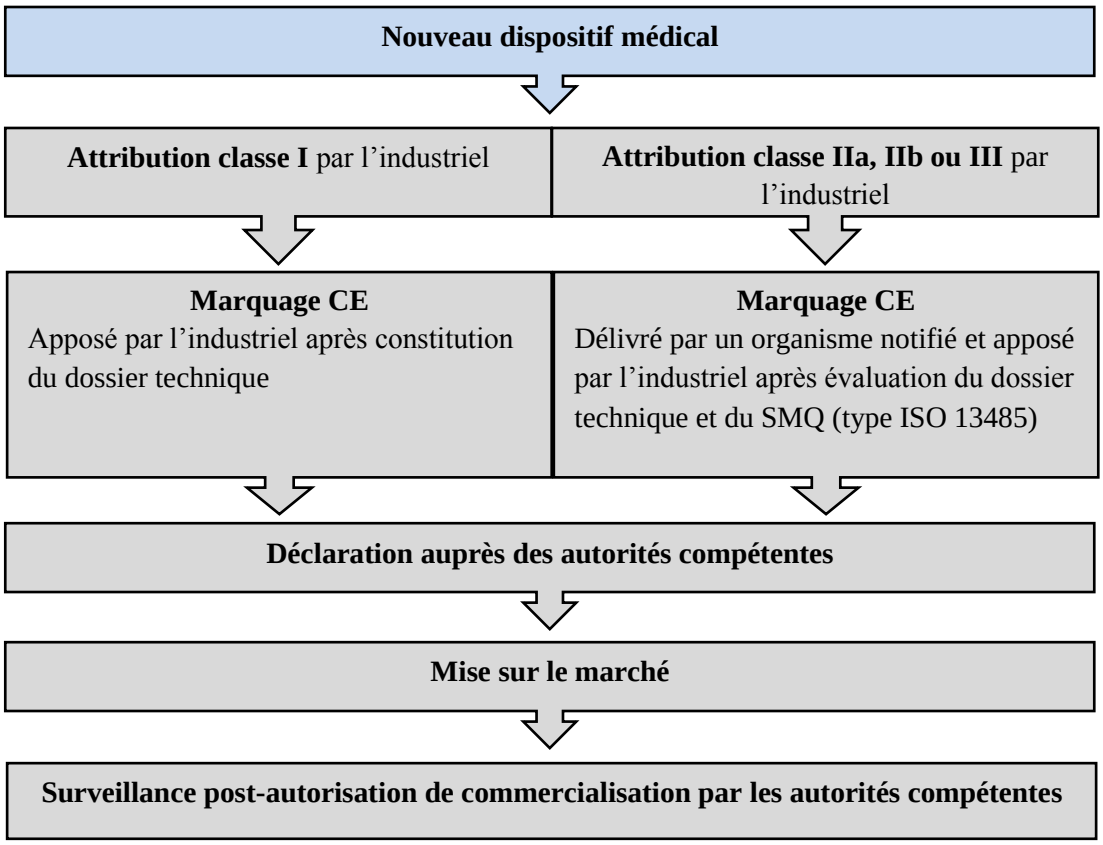


Figure 6 : Environnement réglementaire européen - Etapes et acteurs impliqués

3.2 Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, l'un des acteurs principaux est la Food and Drug Administration (FDA). La FDA est responsable de la protection de la santé publique de la population américaine. Pour cela, elle s'assure de la sécurité et de l'efficacité des dispositifs médicaux sur le marché américain. Elle est aussi en charge de l'enregistrement des sociétés commercialisant des dispositifs médicaux aux Etats-Unis et tient à jour la liste de ces dispositifs.

La procédure d'autorisation de mise sur le marché américain d'un dispositif médical diffère de la procédure européenne. Il y a deux types de procédures : la 510 (k) et la Pre-Market Approval [(16)].

❖ La procédure de **Pre-Market Notification 510 (k)** [(17)] s'applique essentiellement aux dispositifs médicaux de classes I et II et à quelques dispositifs de classe III. Dans le cadre de cette procédure, le fabricant doit démontrer que le dispositif est au moins équivalent en termes de sécurité et d'efficacité à un dispositif déjà commercialisé aux Etats-Unis appelé « Predicate device » et qu'il répond aux aspects de « Substantial equivalence » [(18)].

Un dispositif est considéré équivalent si, en comparaison au Predicate device :

- L'utilisation prévue et les caractéristiques technologiques sont identiques,

Ou

- L'utilisation prévue est identique et les caractéristiques technologiques ainsi que les informations soumises à la FDA sont différentes ; ne suscitant pas de nouvelles questions relatives à la sécurité et à l'efficacité et il est démontré que le dispositif est au moins aussi sûr et efficace que le dispositif commercialisé.

Les types de dispositifs médicaux existants sont décrits dans les 21 CFR Part 862 à 892 [(19)]. Ces types de dispositifs sont classés en fonction de la spécialité médicale à laquelle ils appartiennent (cardiovasculaire, hématologie…) ; chaque Part correspondant à une spécialité. Ces Parts contiennent deux paragraphes : la description et la classe (I, II ou III) du dispositif commercialisé. Le fabricant peut donc se référer à ces différents Part pour identifier le Predicate device.

Le fabricant doit ensuite constituer le dossier 510(k) ; dossier soumis à la FDA pour évaluation par la suite. Le 21 CFR Part 807 Subpart E [(20)] liste les rubriques nécessitant d'être traitées dans le dossier. Trois types de dossier existent :

- Le dossier 510(k) « Traditional » [(21)] est le type de dossier le plus communément utilisé et plus particulièrement dans le cas où il n'existe pas de guides, normes, réglementations spéciales applicables et reconnues par la FDA. Dans ce dossier, le fabricant fournit des informations sur

les indications d'utilisation et sur la technologie. Si le dispositif n'est pas identique au Predicate, les résultats des tests de performance pour démontrer l'équivalence substantielle sont intégrés au dossier.

- Le dossier 510(k) « Abbreviated » [(22)] est utilisé dans le cas où il existe des guides, normes, réglementations spéciales applicables et reconnues par la FDA. Le dossier comprend les déclarations de conformité aux guides ou normes reconnus, des rapports sommaires démontrant l'utilisation de ces guides et des moyens de maîtrise spécifiques. Ceci a pour but d'accélérer la revue du dossier de soumission par la FDA.
- Le dossier 510(K) « Special » [(23)] est soumis dans le cadre d'une modification d'un dispositif ayant déjà fait l'objet d'une procédure 510(k). Ce type de dossier permet au fabricant de déclarer sa conformité aux exigences du 21 CFR Part 820 concernant le Design Control, sans fournir de données complémentaires. Les autres exigences du 21 CFR Part 807 restent cependant applicables.

Pour les trois types de dossier et afin d'obtenir le 510 (k), les moyens de maîtrise mis en place pour fournir un niveau d'assurance approprié de sécurité et d'efficacité sont vérifiés.

Dans le cas de dispositif de classe I, seuls les moyens de maîtrise généraux sont vérifiés. Ces moyens généraux sont, par exemple, le respect du 21 CFR Part 820 [(24)] pour la fabrication ou du 21 CFR Part 801[(25)] pour l'étiquetage du dispositif.

Pour les dispositifs de classes II et III, en plus des moyens de maîtrise généraux, des moyens spécifiques sont vérifiés tels que le respect de certains standards internationaux ou la mise en place d'un système de surveillance après mise sur le marché par exemple.

Après évaluation du dossier, et si aucune information complémentaire n'est demandée par la FDA, cette dernière adresse une lettre (« order ») autorisant la commercialisation du dispositif aux Etats-Unis.

❖ La procédure de **Pre-Market Approval** [(26)] est le processus réglementaire pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des dispositifs médicaux de classe III à l'exception de ceux répondant aux exigences de la procédure 510 (k) (cf. Section 9 des 21 CFR Part 862 à 892). Les exigences régissant cette procédure font l'objet du 21 CFR Part 814 [(27)]. L'approbation autorisant la mise sur le marché est basée sur des preuves scientifiques fournissant l'assurance que le dispositif est efficace et sans danger pour son utilisateur. Les moyens de maîtrise généraux et spécifiques sont vérifiés.

Pour les deux types d'approbation, un système de management de la qualité conforme au 21 CFR Part 820 doit être mis en place.

Rappel : en Europe, un système de management de la qualité ne doit être mis en place qu'à partir des dispositifs de la classe IIa.

La FDA exerce une activité de surveillance et de contrôle du produit après la mise sur le marché grâce à la réévaluation régulière des systèmes qualité des fabricants et au Medical Device Reporting pour les évènements concernant ces dispositifs.

La démarche générale de mise sur le marché d'un dispositif médical aux Etats-Unis est présentée ci-dessous :

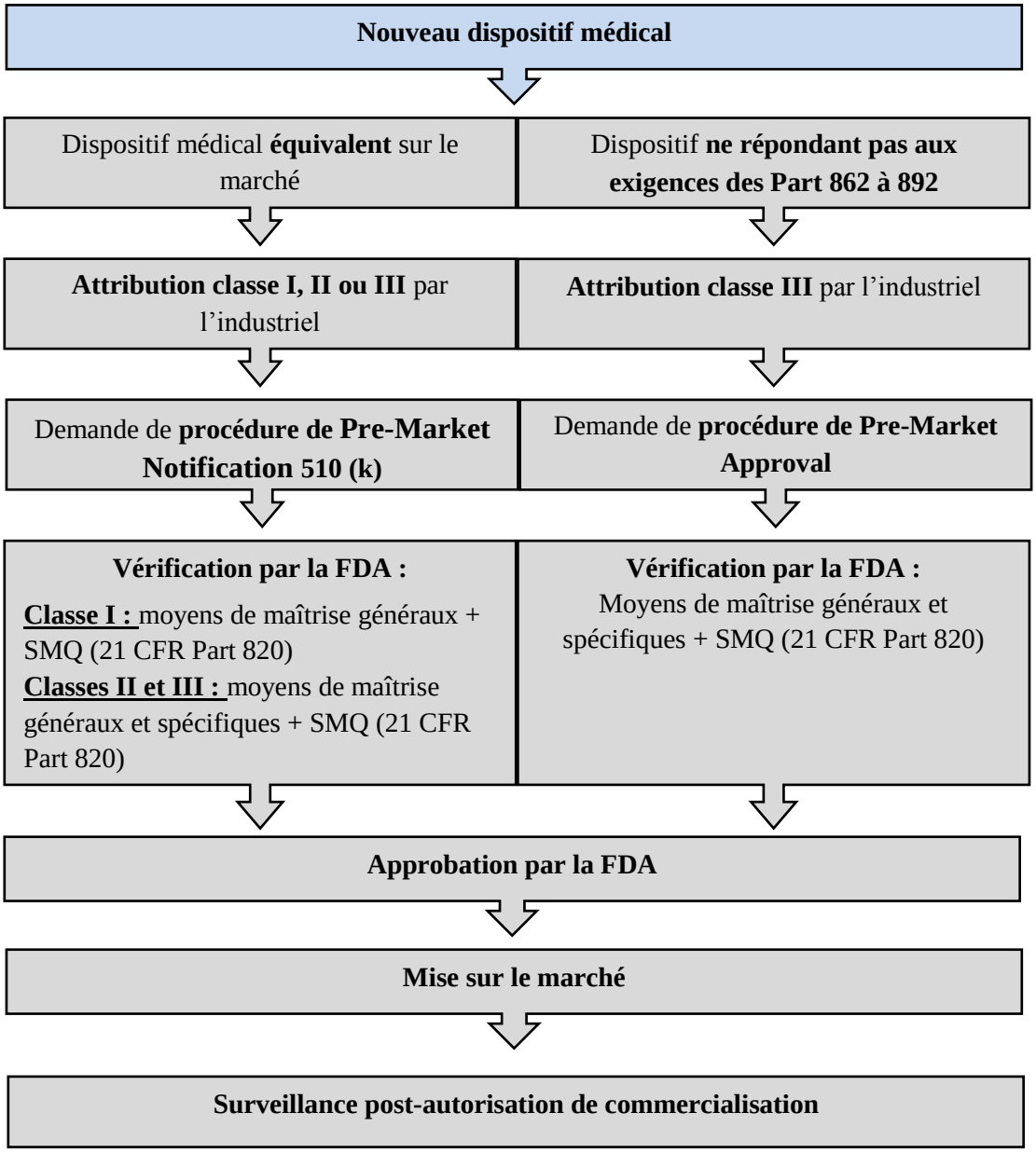


Figure 7 : Environnement réglementaire américain - Etapes et acteurs impliqués

Ainsi, de nombreuses différences existent entre les réglementations européenne et américaine que ce soit au niveau des définitions, des classifications comme au niveau des procédures de mise sur le marché. Alors qu'aux Etats-Unis, seule la FDA intervient, en Europe, un Organisme Notifié et l'autorité compétente du pays font partie du processus. Enfin, ces deux réglementations utilisent chacune un référentiel spécifique pour la mise en place d'un système de management de la qualité.

Ces deux référentiels que sont la norme ISO 13485 pour l'Europe et le 21 CFR Part 820 sont différents, tant par l'approche décrites que par les exigences. Concernant la norme ISO, une nouvelle version a été publiée en 2016. Les modifications apportées à la version de 2003 sont présentées dans le paragraphe ci-après.

4 NORME ISO 13485:2016 : QUELLES NOUVEAUTES PAR RAPPORT A LA VERSION DE 2003 ?

L'Organisation Internationale de Normalisation, plus connue sous le sigle ISO (International Organization for Standardization), fût créée en 1947 par 65 délégués de 25 pays dans le but d'unifier les normes industrielles à l'échelle internationale. Actuellement basée à Genève en Suisse, elle est à l'origine de plus de 20000 normes qui couvrent la quasi-totalité des secteurs de l'industrie. Ces normes sont élaborées par des comités techniques composés d'experts travaillant sur un sujet spécifique. En 1987, la première norme relative au management de la Qualité fût publiée et donna naissance à la série des ISO 9000 [(28)]. Depuis, d'autres normes utilisées dans l'industrie pharmaceutique ont vu le jour, comme par exemple, la norme ISO 14000 sur le management environnemental et l'ISO 19011 relative au processus d'audit.

Pour répondre aux besoins de l'industrie des dispositifs médicaux, l'ISO 13485 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 210. L'objet de cette norme est de préciser les exigences pour la mise en place d'un système de management de la qualité adapté à l'industrie des dispositifs médicaux. La première version datant de 1993 a été modifiée en 2003 puis en 2012. En 2012, il n'y avait pas eu de modification du corps de la norme mais un ajout des annexes ZA, ZB et ZC. Le but étant de montrer de manière explicite la correspondance entre cette norme et les exigences données par les Directives européennes 90/385/CE, 93/42/CE, 98/79/CE. Un projet de révision a débuté en 2014 et a été soumis à enquête publique jusqu'en avril 2015. Le nouveau texte a été publié en avril 2016.

La nouvelle version de cette norme suit le modèle de l'ISO 9001:2008 [(29)] (malgré la révision de 2015 [(30)] qui en a affecté le contenu comme la structure) dont le sommaire est disponible en annexe 1. La conservation de ce modèle doit permettre de faciliter l'assimilation de ces nouvelles exigences par les organismes utilisant la norme ISO 13485 comme référence. Une annexe B a notamment été créée en conséquence dans la norme ISO 13485 afin de présenter les correspondances avec la norme ISO 9001:2015.

Les modifications apportées en 2016 à la norme ISO 13485 sont :

- Soit de type structurel, et peu de changements en termes de contenu ont été opérés,
- Soit appliquées au contenu avec de nouvelles exigences ou des exigences plus détaillées impliquant parfois la création de nouveaux paragraphes.

Les sommaires de l'ancienne et de la nouvelle version sont disponibles respectivement en annexes 2 et 3.

❖ De façon générale, dans l'ensemble du texte, il a été précisé que l'organisme doit prendre en compte les exigences réglementaires applicables, (propres à chaque pays), en plus de celles spécifiées par la norme et/ou par les clients.

Dans la version de 2003, la référence aux exigences réglementaires était peu mentionnée rendant parfois difficile l'utilisation de cette norme selon les pays. Cependant, dans la nouvelle version, il est précisé, que l'application de ces exigences est limitée à celles relatives au système de management de la qualité et à la sécurité ou aux performances du dispositif médical.

De plus, pour répondre aux exigences réglementaires, l'organisme doit construire l'ensemble de ses processus en se basant sur une approche fondée sur les risques : un processus étant défini comme toute activité recevant des éléments d'entrées et les transformant en éléments de sortie.

Adopter une telle approche était déjà demandé dans la version de 2003 mais est désormais plus présente dans la version de 2016 : dès l'introduction, les références à cette approche sont plus nombreuses comparé à l'ancienne version.

Les définitions de « gestion des risques » et de « risque » ont été ajoutées, renvoyant à deux normes existantes, l'ISO 14971 « Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux » [(31)] ainsi qu'à l'IEC/ISO 62304 « Logiciels de dispositifs médicaux – Processus du cycle de vie du logiciel » [(32)].

Enfin, la maîtrise des enregistrements est un point qui est également beaucoup plus présent dans cette nouvelle version.

Les enregistrements représentent une source d'information capitale pour démontrer la conformité à la norme ainsi qu'aux exigences réglementaires applicables. Ils reflètent la maîtrise des processus d'un organisme. Leur analyse permet l'amélioration de ces processus car ils constituent des éléments de traçabilité qui permettent la recherche des causes à l'origine d'un problème.

❖ Des modifications ont été apportées dès l'article introductif « **Avant-propos** ». En effet, le champ des acteurs impliqués dans la mise en place d'un système de management de la qualité, a été élargi. Cette norme pourra servir de référence à l'ensemble des acteurs intervenant dans le cycle de vie

du dispositif médical. Ce cycle de vie débute dès les premières phases de développement et prend fin lors de la mise hors service ou au rebut du dispositif.

Les organismes responsables du stockage, les distributeurs, les importateurs ou encore les fournisseurs de produits ou de services, intervenant dans le cycle de vie, devront donc se baser sur cette norme pour construire un système de management de la qualité cohérent et adapté à leurs activités.

Un paragraphe « Clarification des concepts » a été ajouté afin de définir les différents termes et expressions utilisés dans cette norme, tels que « lorsque approprié », « documenter », « doit »… Ce paragraphe indique également que la gestion des risques est limitée aux exigences relatives à la sécurité et à la performance du dispositif.

Le paragraphe « Approche processus » a été étoffé et défini désormais ce qu'est l'approche processus et indique son importance pour la mise en place d'un système de management de la qualité.

❖ L'article 1 « **Domaine d'application** » a été modifié du fait de l'élargissement du champ d'application de la norme.

❖ Dans l'article 3 « **Termes et définitions** », de nouvelles définitions ont été ajoutées. En effet, dans la version de 2003, seulement huit termes étaient définis contre vingt dans la version de 2016.

Pour plus de clarté quant aux rôles des intervenants, les définitions de « distributeur », « importateur » et « fabricant » ont, par exemple, été précisées.

Dans la suite de cette étude comparative, le terme « organisme » sera utilisé pour chaque acteur intervenant dans le cycle de vie du dispositif médical indépendamment de l'activité exercée. Selon l'ISO 9000, dont les définitions s'appliquent également pour l'ISO 13485, un organisme est défini comme une *« personne ou groupe de personnes ayant un rôle avec les responsabilités, l'autorité et les relations lui permettant d'atteindre ses objectifs »*. De ce fait, les compagnies, sociétés, entreprises sont considérées comme des organismes.

❖ L'article 4 décrit les exigences générales relatives au « **Système de management de la qualité** » ainsi que les exigences spécifiques à la gestion de la documentation.

La première partie, concernant les exigences générales, est présentée différemment : six paragraphes ont été créés. Au sein de chaque paragraphe, de nouvelles exigences apparaissent par rapport à l'ancienne version.

Tout d'abord, le(s) rôle(s) exercé(s) par l'organisme doivent être documentés. Cela fait référence à l'obligation par l'organisme de se déclarer auprès des autorités compétentes.

Ensuite, l'adoption d'une approche fondée sur les risques est essentielle pour construire les processus liés au système de management de la qualité. Comme dans l'article introductif, l'importance de la maîtrise des enregistrements est mise en avant.

Les processus peuvent être modifiés dans le cadre de l'amélioration continue, mais ces modifications doivent être évaluées. L'évaluation doit porter sur l'incidence des modifications sur le système de management de la qualité et sur les dispositifs médicaux. Ces modifications doivent être maîtrisées de manière à rester en conformité avec les exigences réglementaires et celles de la norme. Ces processus peuvent également être externalisés mais l'organisme doit en assurer la surveillance et la maîtrise. Le niveau d'effort doit être proportionnel au risque induit et à l'aptitude de la partie externe à satisfaire aux exigences. Il est nécessaire d'établir des contrats qualité avec la partie externe pour les processus externalisés critiques.

Enfin, les logiciels utilisés dans le système de management de la qualité, tels que les systèmes de gestion documentaire électronique et de traitement des déviations, doivent être validés avant leur première utilisation et lorsque des modifications sont apportées. Comme précédemment, l'approche par les risques doit être utilisée pour définir la stratégie de validation ou de revalidation.

La deuxième partie, quant à elle, concerne les exigences relatives à la documentation. Le paragraphe « Dossier du dispositif médical » a été ajouté et exige qu'un ou plusieurs dossiers soient créés et tenus à jour pour chaque dispositif médical ou pour chaque famille. Ces dossiers doivent notamment comprendre une description générale du dispositif et de l'usage pour lequel il sera prévu, l'étiquetage, les instructions d'utilisation, les spécifications (produit, d'emballage, de stockage…).

Toute modification apportée aux dispositifs doit être tracée dans ces dossiers.

Ces précisions sont ajoutées dans le but de répondre aux exigences de la Directive 93/42/CE, cette Directive obligeant l'organisme à tenir à jour la documentation technique relative au dispositif.

Enfin, comme énoncé précédemment, les enregistrements doivent être maîtrisés. Si des modifications ont lieu, celles-ci doivent rester identifiables pour assurer la traçabilité des données. Les enregistrements, comme tous les documents, doivent être conservés de manière à rester intègres et à en éviter la perte.

❖ L'article 5 décrivant les exigences relatives aux « **Responsabilités de la direction** » a été revu. Les modifications portent essentiellement sur le paragraphe « Revue de direction ». En effet, l'organisme doit désormais établir et mettre en œuvre des procédures relatives à la revue de Direction. De plus, ces revues doivent avoir lieu à intervalles planifiés et documentés. Enfin, les données d'entrée et de sortie de la Revue de direction ont été complétées.

❖ L'article 6 « **Management des Ressources** » a subi très peu de modifications. L'accent a cependant été davantage mis sur :

- La nécessité de documenter les processus nécessaires pour définir les compétences, dispenser la formation et assurer la sensibilisation du personnel,
- La documentation des exigences pour empêcher les contaminations croisées (mélange de produits) et pour maîtriser les contaminations particulaires ou microbiologiques dans le cas des dispositifs médicaux stériles.

❖ L'article 7, intitulé « **Réalisation du produit** », décrit les exigences liées au processus de réalisation du produit. Dans la version de 2016, il n'y a pas de changements majeurs quant à la construction de l'article puisque l'on retrouve les six parties déjà présentes en 2003. Ces six parties sont les suivantes :

- « Planification de la réalisation »,
- « Processus relatifs aux clients »,
- « Conception et développement »,
- « Achats »,
- « Production et préparation du service » remplacé par « Production et prestation de service »,
- « Maîtrise des dispositifs de surveillance et de mesure » remplacé par « Maîtrise des équipements de surveillance et de mesure ».

Cependant, le contenu de ces six chapitres a évolué.

➢ Tout d'abord, dans le chapitre « Planification de la réalisation », quelques précisions ont été apportées. La première modification concerne l'approche, basée sur les risques, à déployer tout au long du processus de réalisation du produit. L'organisme doit désormais documenter un ou plusieurs processus relatifs à la gestion des risques.

D'autres précisions ont été ajoutées pour que la planification soit la plus complète possible. En effet, les infrastructures, l'environnement de travail, la validation, la manipulation, le stockage et la traçabilité spécifique au produit doivent, par exemple, être pris en compte dès cette étape.

➢ Concernant le chapitre « Processus relatifs aux clients », peu de modifications ont été apportées.

Cependant, il convient de déterminer toute formation nécessaire à l'utilisateur afin d'utiliser le dispositif de manière sûre et efficace. Lors de la revue des exigences relatives au produit, l'organisme doit s'assurer que les exigences réglementaires applicables sont satisfaites et que l'utilisateur est toujours formé.

La seconde modification notable concerne la communication aux autorités réglementaires. Celles-ci doivent être considérées comme un client. Ceci est une nouveauté par rapport à l'ancienne version et permet de répondre à une des exigences de la Directive 93/42/CEE : l'organisme doit informer les autorités réglementaires de tout incident supposé ou avéré lié au dispositif.

- Le troisième chapitre, « Conception et développement » a été entièrement revu.

Commençons par la structure de ce chapitre. Il est désormais composé de dix paragraphes alors qu'il n'en comptait que sept en 2003.

Tout d'abord, le premier paragraphe de la version 2003 « Planification de la conception et du développement » a été scindé en deux. Dans la version 2016, un premier paragraphe introductif intitulé « Généralités » a été ajouté avant le paragraphe « Planification de la conception et du développement ».

Dans ce dernier, quelques précisions ont été apportées. L'organisme doit documenter les méthodes pour assurer la traçabilité des éléments de sortie de la conception et du développement par rapport aux éléments d'entrée, ainsi que les ressources nécessaires, y compris la compétence nécessaire du personnel. Ceci s'ajoute aux exigences déjà décrites dans la version 2003. De plus, l'exigence concernant la gestion des interfaces entre les différents groupes impliqués dans cette étape du processus a, quant à elle, était supprimée. Il est également nécessaire de documenter les revues réalisées à chaque étape du développement.

Dans les trois paragraphes suivants « Eléments d'entrée de la conception et du développement », « Eléments de sortie de la conception et du développement » et « Revue de la conception et du développement », peu de changements ont été opérés. Dans celui concernant les éléments d'entrée, seule une notion est ajoutée. C'est la notion d' « aptitude à l'utilisation » qui permet de faire le lien avec l'ISO/IEC 62366[(33)]. Cette norme décrit un processus permettant aux fabricants d'évaluer et de réduire les risques survenant dans le cadre d'une utilisation normale des dispositifs. Ces risques sont donc associés à une utilisation correcte ainsi qu'à des erreurs d'utilisation. De plus, il a été précisé que les exigences doivent être vérifiables et validables. Ceci permet de faire le lien avec les paragraphes 6 et 7. Dans les deux autres paragraphes, d'une part des précisions sur les enregistrements ont été apportées ; d'autre part la liste des participants impliqués dans la revue de conception ainsi que la date de cette revue doivent apparaitre dans un rapport dont le but est d'enregistrer le résultat de la revue.

Le sixième paragraphe « Vérification de la conception et du développement » oblige l'organisme à documenter des plans de vérification qui peuvent comprendre les méthodes, les critères d'acceptation et les tailles d'échantillonnage. Dans la version de 2003, on ne parlait pas concrètement de plans de vérification mais l'organisme devait, tout de même, réaliser cette vérification conformément aux dispositions planifiées. Il est à noter que la notion de taille d'échantillonnage a fait son apparition et est retrouvée dans plusieurs chapitres. Une précision a été ajoutée concernant les dispositifs médicaux devant être raccordés à plusieurs autres dispositifs médicaux ou lorsqu'il y a une interface entre un ou plusieurs dispositifs médicaux.

Dans le paragraphe suivant intitulé « Validation de la conception et du développement », les mêmes modifications que dans le chapitre précédent sont intégrées. Cependant, ce sont des plans de validation qui sont à documenter et non plus des plans de vérification. De plus, la validation doit être réalisée sur un dispositif représentatif du dispositif final donc fabriqué selon les mêmes instructions, avec les mêmes équipements.

Le huitième paragraphe est une nouveauté puisqu'il concerne le « Transfert de la conception et du développement ». Cette étape de transfert a pour objectif de s'assurer que les spécifications attribuées au dispositif ainsi qu'au procédé de fabrication définies lors des étapes de développement sont adaptées à une production à l'échelle industrielle. A l'issue de cette étape, les spécifications seront définitives.

Le chapitre suivant « Maîtrise des modifications de la conception et du développement » a été modifié. D'après la nouvelle version, un processus de gestion des modifications doit être établi et les conséquences de ces modifications sur le produit doivent être évaluées pour entreprendre des actions si nécessaires. Dans la version de 2003, il n'était pas exigé de mettre en place un processus de gestion des modifications mais celles-ci devaient tout de même être identifiées, revues, vérifiées et validées. Ces exigences sont toujours présentes dans la nouvelle version. Cependant, des précisions ont été apportées pour réaliser au mieux la revue de ces modifications qui doit également inclure l'évaluation des éléments de sortie de la gestion des risques et des processus de réalisation du produit.

Enfin, un dernier paragraphe a été ajouté, intitulé « Dossiers de la conception et du développement ». L'organisme doit tenir à jour un dossier de conception et de développement pour chaque dispositif médical ou famille de dispositifs. Ce dossier doit contenir notamment les éléments permettant de démontrer que le dispositif médical est conforme aux exigences ainsi que les enregistrements prouvant

la bonne gestion des modifications. Ce dossier permet de faire le lien avec la documentation technique de la Directive 93/42/CE.

- Le quatrième chapitre, intitulé « Achats », a subi lui-aussi de nombreuses modifications.

Dès le premier paragraphe, « Processus d'achat », des mises à jour ont eu lieu. D'après cette nouvelle version, l'implication de l'organisme chez ses fournisseurs doit être plus importante, ce qui peut se traduire par la mise en place d'un processus complet de « relation client/fournisseur ».

Dans un premier temps, l'organisme doit planifier la sélection des fournisseurs mais aussi établir des critères de sélection et d'évaluation. Ces critères doivent être basés sur les performances et l'aptitude du fournisseur à répondre aux attentes de l'organisme et à être en conformité avec les exigences réglementaires applicables. Ils doivent être établis en fonction du niveau de risque associé au dispositif médical mais également en fonction de l'incidence du produit acheté sur la qualité du dispositif médical. Après avoir sélectionné le fournisseur, l'organisme doit mettre en place des mesures de surveillance. Ces mesures doivent permettre d'évaluer la capacité du fournisseur à respecter les exigences fixées par l'organisme et par les autorités réglementaires. Les résultats obtenus doivent constituer un élément d'entrée du processus de réévaluation du fournisseur. Ils doivent être enregistrés et conservés. Dans le cas de non-respect de ces exigences, des actions doivent être définies avec le fournisseur, en fonction du niveau de risque associé au produit acheté et conformément aux exigences réglementaires. Les résultats de la mise en place de ces actions doivent également être documentés par l'organisme.

Ensuite, dans le paragraphe « Informations relatives aux achats », un point a été ajouté concernant les modifications ayant lieu chez le fournisseur.

Il est précisé qu'un accord écrit entre le fournisseur et l'organisme peut être nécessaire. Cet accord oblige le fournisseur à prévenir l'organisme de toute modification ayant une incidence sur la capacité du produit acheté à satisfaire aux exigences d'achat spécifiées. Cette notion est nouvelle puisque dans la version de 2003, il n'y avait pas de référence à un quelconque accord entre les deux parties sur ce sujet. Dans le cas où des modifications ont lieu, l'organisme doit évaluer leurs incidences sur le processus de réalisation du produit.

Enfin, dans le paragraphe « Vérification du produit acheté », il est précisé que l'étendue de la vérification doit être basée sur le résultat de l'évaluation du fournisseur et est proportionnée aux risques associés au produit acheté.

De plus, comme évoqué précédemment, si des modifications sont survenues, l'organisme doit déterminer si ces modifications ont une incidence sur le processus de réalisation du produit ou directement sur le dispositif médical.

➢ Dans le cinquième chapitre de l'article 7 « Production et prestation de service », de nombreuses modifications ont été apportées. D'un point de vue structurel, ce paragraphe a été scindé en onze paragraphes alors qu'il n'en comportait que cinq en 2003.

Tout d'abord, selon le paragraphe « Maîtrise de la production et de la prestation de service », les activités de production et de prestation de service ne doivent plus uniquement être planifiées et réalisées mais doivent aussi être surveillées et maîtrisées pour s'assurer que le dispositif médical est conforme aux spécifications. La surveillance de certaines activités critiques, comme la qualification des infrastructures, les opérations d'étiquetage et de conditionnement, la libération du produit…, permet de maîtriser la production.

Dans le paragraphe « Propreté du produit », désormais indépendant du précédent, l'accent est mis sur la maîtrise de la contamination et notamment dans le cas où le produit ne peut pas être nettoyé avant stérilisation ou avant utilisation.

Le paragraphe « Prestations associées » a été modifié pour se focaliser à nouveau sur l'importance des enregistrements. Ceux-ci doivent être analysés et, si nécessaire, être traités comme des réclamations, mais surtout ils doivent être utilisés comme source d'information pour permettre une amélioration continue des processus.

Dans le paragraphe « Validation des processus de production et de prestation de service » la liste des points à documenter a été complétée. L'organisme doit désormais documenter la qualification des équipements, utiliser des techniques statistiques afin de définir et justifier les tailles d'échantillonnage et approuver les modifications apportées aux processus.

Le paragraphe « Exigences spécifiques relatives à la validation des procédés de stérilisation et des systèmes de barrière stérile » a été ajouté. Ces procédés doivent désormais être validés avant leur mise en œuvre et après toute modification du produit ou du procédé.

Le paragraphe « Identification et traçabilité » a été scindé en deux : « Identification » d'une part et « Traçabilité » d'autre part.

Dans le paragraphe « Identification », de nouvelles exigences viennent compléter celles déjà existantes. D'abord, la notion d'identification unique pour chaque dispositif médical a été transférée du paragraphe « Traçabilité » à celui d'« Identification ». De plus, l'état du produit doit être identifiable à chaque étape de production, de stockage…

Le paragraphe « Traçabilité », lui, n'a pas été modifié.

Enfin, le onzième paragraphe « Préservation du produit » oblige l'organisme à établir la documentation nécessaire pour décrire les conditions de conservation du produit dans le but d'en préserver l'intégrité et à concevoir des emballages et des conteneurs d'expéditions adaptés dans le cas où ces protections suffisent à préserver le produit. Dans le cas contraire, l'organisme devra décrire les exigences dans des documents.

➢ Pour finir, le dernier chapitre « Maîtrise des équipements de surveillance et de mesure » n'a pas subi de réelles modifications, excepté dans le titre dans lequel le terme « dispositifs » a été remplacé par celui d'« équipements ».

❖ Le huitième et dernier article relatif au « **Mesurage, analyse et amélioration** » a, comme les autres été modifié dans sa structure et son contenu.

➢ Tout d'abord, le champ d'application du chapitre « Surveillance et mesurage » a été élargi. En effet, les retours d'informations doivent toujours provenir des clients mais également des activités de production et de postproduction. Le lien est donc désormais réalisé avec la norme ISO 14971 dans laquelle le processus de gestion des risques décrit prend en compte ces activités.

En complément les paragraphes « Traitement des réclamations » et « Signalement aux autorités » ont été créés.

Les trois autres paragraphes de ce chapitre ont été très peu modifiés. La notion d'enregistrement a notamment été renforcée.

➢ Le troisième chapitre « Maîtrise du produit non conforme » a été revu et scindé en quatre paragraphes. Peu de modifications ont été effectuées, seules quelques précisions ont été apportées.

➢ Dans le quatrième chapitre concernant l'« Analyse des données », la liste des éléments d'entrée a été complétée pour y ajouter les audits et les comptes rendus des prestations de service. L'analyse des données d'entrée doit permettre de démontrer la pertinence, l'adéquation et l'efficacité

du système de management de la qualité. Si cela n'était pas le cas, l'analyse des données est alors utilisée comme élément d'entrée d'amélioration du système de management de la qualité.

- Enfin, le dernier chapitre « Amélioration » a été complété par de nouvelles exigences. Les activités de surveillance après mise sur le marché doivent être une source d'évaluation du système de management de la qualité. De plus, les actions correctives et préventives doivent être planifiées et l'absence d'impact négatif sur les performances et la sécurité du dispositif ainsi que la capacité à satisfaire aux exigences réglementaires doit être vérifiée.

L'ISO 13485 n'est pas l'unique référentiel pour la mise en place d'un système de management de la qualité adapté au domaine du dispositif médical. En effet, cette norme n'est pas le référentiel utilisé aux Etats-Unis. Sur le territoire américain, le système de management de la qualité doit être conforme aux exigences données par le 21 CFR Part 820. Dans le chapitre suivant, une comparaison sera réalisée entre ces deux référentiels (ISO/CFR) car malgré une volonté d'harmoniser et de créer des exigences communes, des différences subsistent.

5 NORME ISO 13485:2016 ET 21 CFR PART 820 : QUELLES DIFFERENCES ?

Le CFR, ou Code of Federal Regulation, est un recueil des règles et règlements généraux et permanents publiés dans le Federal Register par les départements de l'Exécutif et les agences indépendantes du gouvernement fédéral américain.

Ce Code est divisé en 50 Titres représentant les grands domaines soumis à la réglementation fédérale. Chaque Titre est composé de Chapitres, eux-mêmes divisés en Part, en Subpart puis en Sections. Ces Titres sont revus annuellement selon un calendrier défini [(34)].

Le Titre 21 comprend des règlements relatifs aux domaines de l'alimentation et des médicaments. Il est édicté par la FDA, la Drug Enforcement Administration et l'Office of National Drug Control Policy.

Dans le domaine pharmaceutique, les « Parts » les plus utilisés sont le Part 11 relatif aux enregistrements et signatures électroniques et le Part 211 correspondant aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour les produits finis. Le Part 820 décrit, quant à lui, les exigences essentielles à la mise en place d'un système de management de la qualité applicable aux dispositifs médicaux.

Cette partie a pour objectif de mettre en évidence les écarts principaux existant entre le 21 CFR Part 820 et la norme ISO 13485.

Tout d'abord, le champ d'application de ces deux textes diffère. Même si les deux sont applicables à l'ensemble des dispositifs médicaux et aux accessoires, seule la norme ISO couvre l'ensemble du cycle de vie de ces dispositifs : de leur conception initiale jusqu'à leur mise hors service. Le 21 CFR Part 820, quant à lui, n'est applicable qu'aux étapes de développement, de fabrication et de distribution.

Une autre différence majeure est à souligner. La norme ISO repose sur :

- Un système de management de la qualité fondé sur les processus et insiste particulièrement sur l'importance de la gestion des processus externalisés,
- Une approche basée sur les risques pour construire les différents processus et suivre leur évolution.

A l'inverse, le 21 CFR Part 820 ne décrit pas spécifiquement d'approche à suivre et la notion de gestion des risques n'est mise en avant qu'une seule fois dans l'ensemble du texte (au sein du paragraphe « Design validation » dans lequel une analyse de risque est exigée).

L'objectif de ces deux textes est également différent.

La norme ISO se focalise sur la satisfaction des exigences des clients. Le « client » est utilisé comme terme générique puisque cela peut être toute organisation ou personne qui reçoit un produit et peut donc être interne ou externe à l'organisme mettant à disposition le dispositif médical.

Le 21 CFR Part 820 est beaucoup plus orienté produit puisque, d'après ce texte, l'objectif principal est de répondre aux attentes liées aux opérations de conception, de fabrication et de distribution. Les termes utilisés sont « utilisateurs ou patients », celui de « client » n'étant jamais employé.

En plus d'utiliser une approche différente pour mettre en place le système de management de la qualité, certains éléments sont plus ou moins détaillés et des exigences sont divergentes en fonction des deux textes.

Tout d'abord, la manière d'appréhender la documentation du système de management de la qualité est différente.

Dans la norme ISO, il est demandé aux organismes de rédiger un Manuel Qualité comprenant une description du domaine d'application du système de management de la qualité, les références aux procédures établies pour ce système et la description des interactions entre les différents processus.

Le Manuel Qualité a pour objectif, entre autre, de donner un aperçu de la structure documentaire en place. La création d'un tel document n'est pas, à proprement parler, exigée par le 21 CFR Part 820 mais un aperçu de cette structure doit tout de même être établi.

En termes de documents à générer, le référentiel américain exige la création d'un Design History File (DHF), d'un Device Master Record (DMR) et d'un Device History Record (DHR) pour chaque dispositif médical.

- Le DHF doit contenir ou faire référence aux enregistrements nécessaires pour démontrer que la conception a bien été réalisée selon les plans de conception élaborés et les exigences réglementaires relatives à cette étape du développement.
- Le DMR doit inclure ou faire référence à l'ensemble des spécifications du dispositif final (incluant celles du dispositif, procédé de fabrication, conditionnement, étiquetage…) et aux procédures (système qualité, maintenance, installation, méthodes…).
- Le DHR doit permettre de démontrer que chaque dispositif a été fabriqué conformément au DMR et aux exigences réglementaires du 21 CFR Part 820. Ce dossier doit être généré pour chaque lot ou unité produit et contenir notamment, la date de fabrication, les quantités fabriquées ou encore les quantités libérées pour la distribution.

Dans la norme ISO, ces termes ne sont pas employés. Cependant, un dossier compilant les enregistrements créés pour démontrer la conformité aux exigences en matière de conception et de développement doit être tenu à jour. Ce dossier doit être créé pour chaque dispositif ou famille de dispositif et peut être apparenté au DHF. Pour les autres étapes du cycle de vie, les enregistrements doivent également être conservés mais sans obligation pour l'organisme de les compiler dans des dossiers spécifiques.

La norme ISO est donc moins explicite quant à la manière de conserver et compiler les enregistrements que le 21 CFR Part 820.

Ensuite, la norme européenne comme le règlement américain requièrent la réalisation de revues de Direction. Celles-ci doivent permettre de revoir le système de management de la qualité en place afin d'évaluer qu'il est adéquat et efficace.

Pour les mener à bien, la norme fournit une liste non exhaustive des éléments d'entrée et de sortie de ces revues ; ce que ne fournit pas le 21 CFR Part 820.

D'après la norme, les éléments d'entrée doivent, notamment, être issus des résultats des audits, des actions correctives et préventives ou encore des réclamations provenant des clients. Les éléments de sortie doivent, par exemple, comprendre les éléments d'entrée revus mais également toute action permettant l'amélioration du système de management de la qualité, des processus, du produit, etc.

D'autres différences concernent le processus de réalisation des dispositifs. Ce processus inclut les étapes de développement et conception, de production, d'étiquetage et de conditionnement mais aussi de stockage, de manutention et de distribution.

L'ensemble des étapes de ce processus est décrit dans les deux référentiels mais pas nécessairement au sein des mêmes paragraphes.

La norme ISO spécifie l'ensemble des exigences liées à ce processus dans l'article 7. Deux de ces étapes sont mises en avant et sont celle de la conception et du développement et celle de la production qui font chacune l'objet d'un chapitre. Dans les autres chapitres de cet article, des exigences liées aux autres étapes sont définies et plus particulièrement dans les chapitres « 7.5.3. Identification et traçabilité » et « 7.5.5. Préservation du produit ».

Dans le 21 CFR Part 820, quatre Subparts décrivent les exigences pour ce processus : Subparts « C – Design controls », « G – Production and process controls », « K – Labeling and packaging controls » et « L – Handling, storage, distribution and installation ». Comme dans la norme ISO, un Subpart est destiné aux exigences liées à l'identification et à la traçabilité.

Selon le 21 CFR Part 820, l'étape de conception et développement doit être maîtrisée pour les dispositifs présentant les plus hauts niveaux de risques, c'est-à-dire pour ceux appartenant aux classes II et III. Certains dispositifs appartenant à la classe I peuvent être concernés par cette exigence et sont listés.

A l'inverse, selon la norme ISO, l'étape de conception et développement doit être maîtrisée pour l'ensemble des dispositifs médicaux, quel que soit leur classe.

Malgré cette différence, la démarche à suivre est identique pour les deux textes : l'organisme devra d'abord planifier l'étape de développement et conception, en définir les données d'entrée et les données de sortie, effectuer des revues et enfin valider le passage à l'étape de transfert en production.

Concernant ces données d'entrée, la norme ISO est plus explicite que le 21 CFR Part 820 puisqu'elle fournit une liste non exhaustive d'éléments à prendre en compte et fait notamment le lien avec les données de sortie issues du processus de gestion des risques.

De son côté, le 21 CFR Part 820 ne fournit pas de liste mais précise que ces données d'entrée doivent inclure les exigences liées aux besoins des utilisateurs et des patients.

Une autre différence concerne le processus de gestion des modifications qui doit être mis en place. Ces modifications doivent être identifiées, documentées, revues, vérifiées, validées et approuvées avant leur mise en œuvre.

La norme ISO apporte des précisions pour la revue de ces modifications lorsque le produit est déjà livré, ce qui n'est pas le cas pour le 21 CFR Part 820.

Concernant l'étape de production du produit, les points mis en avant sont différents entre ces deux textes.

D'un côté, le 21 CFR Part 820 décrit des exigences très spécifiques concernant les équipements, la gestion de la maintenance ou encore les procédés automatisés.

La norme ISO est plus généraliste pour ce qui est du processus de production en lui-même puisque, par exemple, les points cités ci-dessus ne font pas l'objet d'exigences particulières. Mais, par exemple, cette norme décrit des exigences plus spécifiques relatives à la mise en place d'un système permettant d'assurer la traçabilité du produit.

En effet, le 21 CFR Part 820 exige que ce système de traçabilité ne soit mis en place que pour certains dispositifs tels que les implants chirurgicaux ou dispositifs permettant de maintenir la vie. A l'inverse, ce système doit être mis en place pour tous les types de dispositifs selon la norme ISO. De plus, d'après le référentiel américain, avoir un système de traçabilité doit faciliter la mise en place d'actions correctives.

Alors que d'après la norme ISO, il doit, en plus de faciliter la mise en place de telles actions, permettre d'examiner les problèmes incluant les réclamations clients et de mettre en œuvre des corrections pouvant affecter, par exemple, les processus, les matières premières ou encore les composants. Enfin, les enregistrements doivent permettre d'identifier le lieu où le dispositif a été livré. Cette traçabilité doit donc s'étendre du début du processus de production jusqu'à la distribution au client final.

Dans le 21 CFR Part 820, l'étendue du déploiement du système de traçabilité n'est pas précisée.

Enfin, les dernières étapes du processus de réalisation, que sont l'étiquetage, le conditionnement, le stockage, la distribution et la manutention, font l'objet de deux paragraphes dans le 21 CFR Part 820. Ces étapes ne sont pas clairement identifiées dans la norme ISO. Cependant, certaines exigences sont stipulées, et plus précisément dans le chapitre traitant de la préservation du produit. Alors que la norme n'exige de l'organisme qu'il soit seulement en mesure de protéger le dispositif médical contre les altérations ou les contaminations pouvant survenir au cours de ces étapes, le référentiel américain requiert des exigences supplémentaires. Ces exigences concernent les activités d'étiquetage. En effet, le fabricant doit être capable de fournir un étiquetage qui reste intègre jusqu'à l'utilisation du dispositif. Pour cela, cet étiquetage doit être vérifié avant la libération du produit ou bien conservé dans des conditions particulières.

Pour terminer, la norme ISO et le 21 CFR Part 820 partagent une vision commune, celle de l'amélioration continue. Ces deux textes recommandent la mise en place d'actions correctives et préventives dans le but d'améliorer l'efficacité du système de management de la qualité et les performances du produit.

La mise en place de telles actions peut, par exemple, s'avérer nécessaire suite à la réception de réclamations de la part des clients. C'est également l'objet des revues de direction : l'analyse des éléments d'entrée doit permettre de dégager des actions d'amélioration.

Il est à noter que le traitement des réclamations reste davantage détaillé dans le 21 CFR Part 820 que dans la norme malgré la révision de 2016.

En effet, le 21 CFR Part 820 précise les cas dans lesquels une revue, une évaluation et une investigation sont nécessaires. De plus, il donne des indications quant aux informations à recueillir *a minima* lors d'une investigation.

Malgré des approches différentes adoptées par ces deux référentiels, de nombreuses exigences sont communes. Cependant, certains points sont plus ou moins détaillés en fonction du référentiel. Ceci peut être dû au fait que la norme ISO a pour objectif d'harmoniser internationalement les exigences et doit donc pouvoir être compatible avec les différentes réglementations locales existantes. Le 21 CFR

Part 820, lui, n'est applicable que sur le territoire américain et n'est donc basé que sur la réglementation américaine.

Malgré ces différences, la révision de 2016 de la norme ISO permet de se rapprocher de plus en plus des exigences requises par le 21 CFR Part 820.

La troisième partie de cette thèse d'exercice a pour but de décrire la construction d'un système de management de la qualité adapté au développement des dispositifs médicaux et conforme aux exigences de la norme ISO 13485 et du 21 CFR Part 820.

L'approche utilisée est l'approche processus telle que décrite dans la norme ISO 13485.

III CAS PRATIQUE : CONSTRUCTION D'UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE ADAPTE AU DEVELOPPEMENT D'UN DISPOSITIF MEDICAL

1 PRESENTATION DU CAS PRATIQUE

Ce cas pratique a pour but d'appliquer l'approche processus décrite au paragraphe I.2 pour la construction d'un système de management adapté au développement d'un dispositif médical et destiné à être mis sur les marchés européen et américain.

Pour rappel, la méthode est composée de trois étapes principales :

- L'étape 1 a pour objectif de construire une « cartographie macroscopique ». Pour cela, le processus de réalisation dans ses grandes étapes, les phases Plan et Do ainsi que les processus support doivent être définis.
- L'étape 2 consiste à construire une « cartographique détaillée » en définissant les sous-processus qui constituent le processus de réalisation ainsi que les phases Check et Act.
- L'étape 3 a pour but de créer le système documentaire conformément aux exigences réglementaires.

Le cycle de vie d'un dispositif médical peut être représenté comme ci-dessous. La phase de développement est la seconde étape.

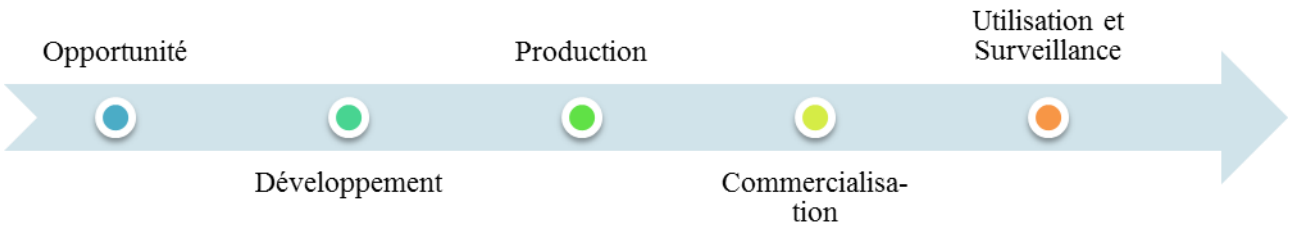


Figure 8 : Cycle de vie d'un dispositif médical

L'initiation d'un nouveau projet de développement de dispositifs médicaux débute, généralement, suite à l'identification d'un besoin et donc à l'identification d'une opportunité de développement.

Dans ce cas pratique, le département Marketing sera considéré comme le département initiateur de la demande ; ce département ayant pour rôle d'identifier les opportunités de développement grâce à des études de marché.

Les études de marché permettent de recueillir les besoins auprès d'une population cible d'utilisateurs, d'identifier les produits existants sur le marché ou en cours de développement ainsi que les principaux concurrents. Les parts de marché potentielles sont également évaluées. En parallèle, une étude des exigences réglementaires applicables est effectuée puisque l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché est nécessaire à la commercialisation des produits.

Le projet peut ainsi consister à créer un nouveau produit ou à améliorer un produit existant (démarche de Life Cycle Management).

Le système de management de la qualité doit alors être mis en place. Sa construction débute par la réalisation de la cartographie à l'échelle macroscopique.

2 ETAPE 1 : CONSTRUCTION DE LA CARTOGRAPHIE MACROSCOPIQUE

2.1 Processus de réalisation

Comme expliqué dans la présentation de la méthode au paragraphe I.2, le processus de réalisation permet de décrire une activité qui transforme des données d'entrée en données de sortie. Ici, le processus de réalisation correspond à l'étape de développement du cycle de vie du dispositif médical.

L'objectif de ce processus est de développer des dispositifs médicaux ayant un haut niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ces dispositifs médicaux doivent également répondre aux attentes des futurs utilisateurs et être conformes aux exigences réglementaires. De plus, le dispositif médical et son procédé de fabrication doivent être transposables à l'échelle industrielle.

Le processus de développement est initié suite à une demande du département Marketing. Grâce à des études de marché, une opportunité de développement a été identifiée. Les attentes du projet sont formalisées à travers le Target Product Profile (TPP). Ce document permet de définir les caractéristiques principales du dispositif médical final permettant de répondre aux besoins du marché. Les exigences réglementaires et la stratégie réglementaire associée au projet constituent également une donnée d'entrée essentielle.

Les clients du processus de développement sont de deux types :

- Client direct, à savoir le département ou site de Production,
- Clients indirects et finaux constitués par les utilisateurs du dispositif médical ainsi que les autorités réglementaires.

Afin de développer un dispositif médical, trois étapes sont nécessaires : l'**initiation du projet**, le **développement** du dispositif et du procédé de fabrication, le **transfert** vers le site de production. Ces trois étapes, correspondant chacune à un sous-processus du processus de réalisation seront détaillées lors de la construction de la cartographie à l'échelle microscopique (§ III. 3).

Le processus de développement est cartographié à l'échelle macroscopique ci-dessous :

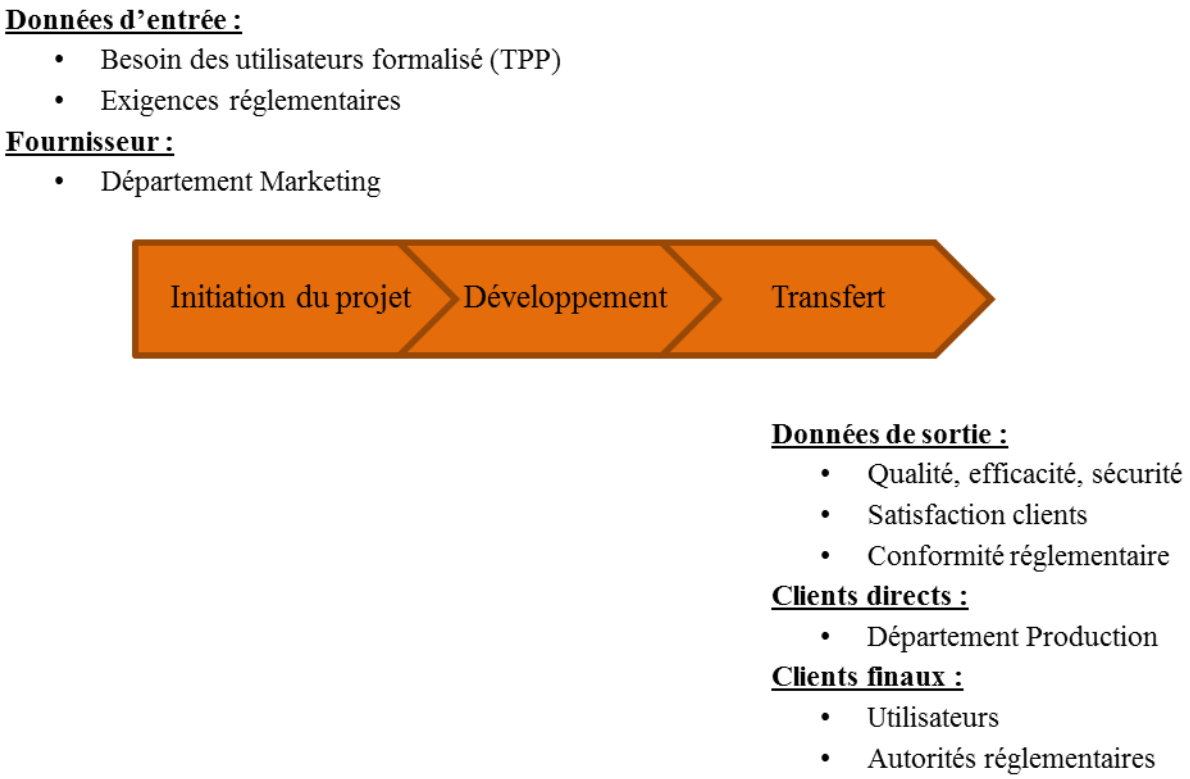


Figure 9 : Processus de réalisation

Maintenant que le processus de réalisation est défini, la phase Plan du processus de management peut désormais être organisée.

2.2 Plan

Avant tout projet, il est essentiel de planifier les activités afin d'assurer le bon fonctionnement du processus de réalisation. Pour cela, les lignes directrices, les responsabilités et les ressources nécessaires doivent être définies. Ceci constitue une exigence de la norme ISO 13485.

(a) Lignes directrices

Comme évoqué lors de la présentation de la méthode (§ I.2.), trois types de lignes directrices sont à définir afin de planifier les activités et ainsi assurer le développement des dispositifs médicaux. La définition des lignes directrices étant propre à une entreprise, ce paragraphe restera relativement général.

❖ Le premier type de lignes directrices correspond aux lignes directrices à long terme. Celles-ci ont pour but d'identifier la **mission générale** d'une entreprise ou du site. Par exemple, la mission générale d'une entreprise est d'améliorer la qualité de vie des utilisateurs des produits.

❖ Après avoir identifié la mission générale de l'entreprise, les lignes directrices à moyen terme peuvent être déterminées. C'est au travers de celles-ci que sera établie la **politique qualité** d'une entreprise ou d'un site.

Selon la norme ISO 13485, la politique qualité est définie par la Direction et doit répondre à plusieurs points.

Premièrement, elle doit être adaptée à la mission générale que l'entreprise s'est fixée. Pour cela, des processus doivent être mis en place pour fournir des produits ayant les attributs qualité appropriés et adaptés au stade de développement. Ces processus doivent permettre de développer des produits répondant aux besoins des utilisateurs et des autorités mais aussi des différents clients internes comme externes.

Deuxièmement, la politique qualité doit permettre de maintenir l'efficacité du système de management de la qualité. C'est pourquoi, un système de surveillance des processus qualité ainsi qu'un contrôle de la performance et de la qualité des produits doivent être mis en place pour faciliter l'amélioration continue. Ceci sera détaillé lors de l'étape 2, respectivement dans les phases Check et Act.

Enfin, la politique qualité doit être revue régulièrement pour qu'elle reste en adéquation permanente avec la mission générale de l'entreprise et avec les besoins des clients. La fréquence de revue de la politique qualité est par exemple d'au minimum tous les trois ans ou, si nécessaire, à chaque fois

qu'elle est impactée par un changement. Elle est alors communiquée à l'ensemble du personnel qui doit en prendre connaissance.

❖ Le troisième type de lignes directrices, appelées lignes directrices à court terme, correspond aux **objectifs qualité**.

Ces objectifs doivent être cohérents avec la politique qualité et doivent également être mesurables grâce à des indicateurs qui seront détaillés dans la phase Check de l'étape 2.

Les objectifs qualité doivent être définis annuellement par la Direction qui se base, sur les actions d'amélioration identifiées lors des revues de direction, sur la veille réglementaire ainsi que sur les différents audits qualité menés et inspections réglementaires s'il y a lieu.

(b) Responsabilités

Pour mettre en place un système de management de la qualité efficace, plusieurs niveaux de responsabilités, correspondant aux différents acteurs impliqués, doivent être définis. Trois niveaux peuvent être identifiés avec chacun des responsabilités spécifiques.

❖ Au premier niveau, les responsabilités sont attribuées à la Direction du site composée du Directeur du site et des Directeurs de chaque département.

- Tout d'abord, le Directeur du site est responsable de la mise en place d'un département Qualité sur le site. Avec le support des Directeurs de chaque département, il veille à ce que le système de management de la qualité soit correctement mis en œuvre, que tous les membres du personnel soient impliqués et responsabilisés sur les enjeux qualité et qu'ils agissent dans le sens de l'amélioration continue pour atteindre les objectifs fixés.
- Ensuite, chaque Directeur de département a la responsabilité d'approuver les procédures applicables à son département, de répercuter et contrôler les objectifs qualité propres à son département ainsi que de faire appliquer les instructions qualité du site par son personnel.
- Enfin, le Directeur Qualité du site est responsable de la fonction Qualité sur le site. En ce sens, il doit s'assurer que la qualité des produits est maintenue, que les intérêts des utilisateurs sont protégés, que le site est conforme à la réglementation et que les objectifs qualité sont atteints.

❖ Les responsabilités attribuées au département Qualité constituent le second niveau.

Ce département doit être une organisation indépendante des départements opérationnels, il représente la Qualité sur le site et pilote le système de management de la qualité.

❖ Enfin, le troisième niveau de responsabilités appartient à l'ensemble du personnel du site. En effet, tous les collaborateurs doivent agir pour atteindre les objectifs qualité.

Afin de construire la cartographie à l'échelle macroscopique, les processus support doivent être définis.

2.3 Processus support

Pour rappel, les processus support ne créent pas directement de valeur ajoutée perceptible par les clients. Ils jouent néanmoins un rôle essentiel dans la satisfaction des clients puisqu'ils ont un rôle de soutien pour le bon fonctionnement du processus de réalisation. En effet, ces processus support, gérés habituellement par des départements tels que la Qualité, les Ressources Humaines ou encore l'Informatique, apportent les ressources ou supports matériels, humains, méthodologique… nécessaires au processus de réalisation.

Dans ce cas pratique, les processus support identifiés comme nécessaires au développement des dispositifs médicaux sont les suivants :

- « Documentation » géré par le département Qualité,
- « Enregistrement » géré par le département Qualité,
- « Ressources humaines » cogéré par le département Qualité et le département Ressources Humaines,
- « Maîtrise des risques » géré par le département Qualité,
- « Validation » géré par le département Qualité,
- « Veille réglementaire » géré par le département Affaires Réglementaires.

Selon le stade de développement, ces processus peuvent avoir une importance majeure ou moins importante dans le fonctionnement du processus de réalisation.

La suite de ce paragraphe a pour objectif de présenter chaque processus support en précisant, pour chacun, les données d'entrée, les données de sortie ainsi que les interactions avec le processus de réalisation.

Pour faciliter la compréhension, une représentation graphique est faite pour chaque processus support.

2.3.1 Processus support « Documentation »

Le premier processus support, appelé « Documentation », a pour but d'assurer la maîtrise de l'ensemble des documents nécessaires au développement, de leur création jusqu'à leur archivage.

Ce processus support, géré par le département Qualité, peut être représenté de la manière suivante :

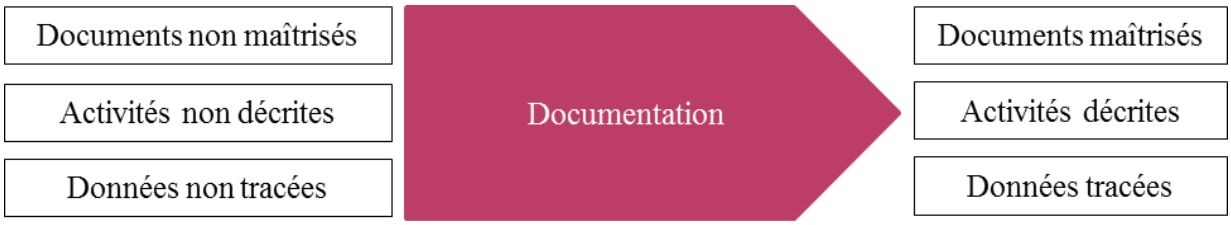


Figure 10 : Processus support « Documentation »

Les documents peuvent avoir comme objectif principal :

- De décrire une activité ; ce sont par exemple les procédures,
- De décrire la façon de réaliser une opération ; tels que les instructions ou les protocoles,
- De recueillir des données ; par exemple, les enregistrements ou les rapports.

Le processus support de « Documentation » est essentiel tout au long du processus de développement et doit donc être mis en place dès l'initiation du projet.

Note : le cycle de vie et les différents types de documents à créer au cours du développement des dispositifs médicaux sont présentés au paragraphe III.4.

2.3.2 Processus support « Enregistrement »

Le second processus support est le processus « Enregistrement ». Il permet de tracer toutes les modifications et déviations survenant lors des projets de développement. Le niveau de traçabilité des modifications et déviations va augmenter avec l'avancée des phases de développement.

Ce processus support, également géré par le département Qualité, peut être représenté de la manière suivante :



Figure 11 : Processus support « Enregistrement »

Dans les phases très amont du développement, il peut être autorisé de limiter les enregistrements des modifications et des déviations. En revanche, plus la phase de commercialisation approche, plus il devient nécessaire d'enregistrer les modifications et les déviations survenues.

L'impact sur le produit et sur les processus en place, doit être évalué à chaque survenue de déviations ou de modifications. Des actions, correctives ou préventives, sont ensuite définies et mises en place.

Ceci se fait généralement de manière électronique, lorsque le site est équipé d'un logiciel, ou de façon papier.

2.3.3 Processus support « Ressources humaines »

Le troisième processus support essentiel au bon fonctionnement de l'ensemble du processus de réalisation concerne le personnel et de manière plus générale, les ressources humaines.

Ce processus support est représenté ci-dessous :

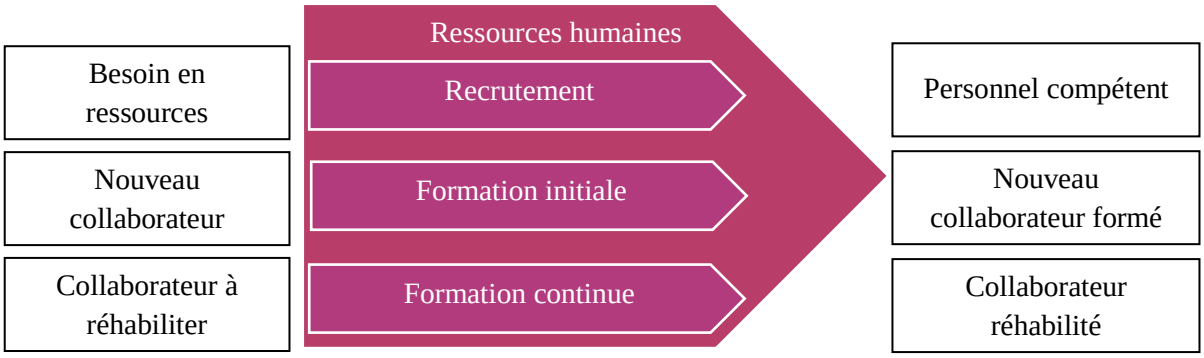


Figure 12 : Processus support « Ressources humaines »

❖ Le premier des trois sous-processus composant ce processus support concerne le recrutement de personnel compétent lorsqu'un besoin en ressources est identifié. Le recrutement s'effectue selon différents critères intégrant notamment les diplômes et l'expérience professionnelle antérieure. Ce sous-processus est géré par le département des Ressources Humaines même si la décision de recrutement se fait en concertation entre ce département et le département demandeur.

❖ Une fois le recrutement effectué, les nouveaux collaborateurs doivent suivre un parcours de formations initiales pour pouvoir exercer leur activité.

Ce parcours est un programme qui comprend des formations aux processus qualité (données brutes, système documentaire, gestion des changements…) ainsi que des formations plus techniques pour l'habilitation au poste de travail. Le programme doit être établi selon le poste que le collaborateur occupera. La formation initiale est un élément nécessaire pour commencer une activité mais n'est pas suffisante par la suite.

❖ En effet, les collaborateurs doivent régulièrement suivre de nouvelles formations dans le cadre de la formation continue pour rester habilités à exercer leur activité. Ce sous-processus concerne donc les collaborateurs déjà formés dans le cadre de leur réhabilitation, les collaborateurs de retour après une absence prolongée ou encore les collaborateurs ayant changé de poste.

Ces deux sous-processus appartiennent au département Qualité mais, comme pour le sous-processus de recrutement, les programmes de formation initiale et continue doivent être élaborés en concertation avec le département demandeur.

2.3.4 Processus support « Maîtrise des risques »

Ce processus support, géré par le département Qualité et applicable à toutes les étapes du processus de réalisation est représenté ci-dessous :



Figure 13 : Processus support « Maîtrise des risques »

Le processus support de maîtrise des risques est un processus s'appliquant tout au long du cycle de vie du produit, depuis le développement jusqu'à la mise sur le marché. Cette démarche est décrite dans la norme ISO 14971 « Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux » dont la dernière version date de janvier 2013.

Ce processus est composé de cinq étapes principales : l'analyse du risque, l'évaluation du risque, la maîtrise du risque, l'évaluation de l'acceptabilité du risque résiduel global et les informations de production et de postproduction.

❖ La première étape est une étape d'analyse du risque et est composée de trois sous-étapes :

- Une étape préliminaire consistant à identifier et analyser les caractéristiques du dispositif susceptibles d'affecter la sécurité du dispositif médical dans le cadre d'une utilisation conforme à l'emploi prévu mais également dans le cas d'une mauvaise utilisation.
- Ensuite, les situations dangereuses doivent être identifiées.
- Enfin, pour chaque situation dangereuse, les risques doivent être identifiés et estimés selon des critères de gravité et de probabilité d'occurrence.

❖ La seconde étape est l'étape d'évaluation du risque. L'objectif est de déterminer si des mesures de réduction de risques doivent être mises en place. Dans le cas où le risque est jugé inacceptable, un plan d'actions est nécessaire afin d'atteindre un niveau de risque acceptable, le processus de gestion des risques continue ; sinon celui-ci s'arrête.

❖ L'étape de maîtrise du risque est composée de 6 sous-étapes :

- La première consiste à identifier les mesures de maîtrise des risques.
- Puis, ces mesures doivent être mises en œuvre. L'efficacité de cette mise en œuvre doit être, par la suite, vérifiée.
- Les risques résiduels sont ensuite évalués. Si nécessaire, de nouvelles mesures doivent être mises en œuvre.
- Dans les cas où les risques résiduels n'atteignent pas un niveau acceptable malgré la multiplication des mesures de maîtrise, une évaluation du rapport risque/bénéfice doit être faite.
- Après définition des mesures de maîtrise, il convient de vérifier si de nouvelles situations dangereuses sont apparues. Si tel est le cas, le processus de gestion des risques recommence depuis la première étape d'analyse du risque.
- Enfin, l'organisme doit s'assurer que l'ensemble des risques ont été pris en compte.

❖ La quatrième étape consiste à l'évaluer l'acceptabilité du risque résiduel global. Si le risque résiduel global est jugé inacceptable, il doit être démontré que les avantages médicaux sont supérieurs au risque résiduel global dans les conditions d'utilisation définies.

❖ Enfin, la dernière étape consiste à définir, mettre en place et documenter un système de collecte et de revue des informations de production et postproduction pour le dispositif médical en question mais également pour des dispositifs médicaux similaires.

Afin de documenter la démarche de gestion des risques, la norme ISO 14971 exige la rédaction de trois documents : le Risk Management Plan, le Risk Management File et le Risk Management Report.

❖ L'objectif du Risk Management Plan est de planifier l'activité de gestion des risques en fonction des étapes de développement. Selon la norme, ce document doit :

- Décrire les étapes pour lesquelles cette démarche est applicable,
- Définir les rôles et responsabilités des différents intervenants,
- Les exigences concernant la revue des activités de gestion des risques,
- Les critères d'acceptabilité des risques,
- Les activités de vérification,

- Les activités associées à la collecte et à la revue des informations de production et postproduction.

Le Risk Management Plan est un document évoluant au cours du développement ; c'est pourquoi, certaines sections peuvent ne pas être présentes dans un premier temps. Dans le cadre du développement, la collecte des informations postproduction n'est, par exemple, pas applicable.

Le Risk Management Plan doit faire partie du second document : le Risk Management File.

❖ Le Risk Management File contient l'ensemble des enregistrements et des documents relatifs au processus de gestion des risques, ou *a minima* leurs références s'ils ne peuvent pas être joints physiquement. Ce document doit également contenir une description du dispositif médical étudié, la liste des personnes ayant participé aux différentes analyses de risques et enfin le champ d'application et la date de ces analyses de risques. De plus, le Risk Management File est mis à jour à l'issu de chaque itération des analyses de risques.

❖ Enfin, le Risk Management Report permet de faire une revue du processus de gestion des risques. Cette revue doit *a minima* démontrer que le Risk Management Plan a été correctement implémenté, que l'ensemble des risques résiduels sont à un niveau acceptable et que les méthodes mises en place pour obtenir les informations pertinentes de production et postproduction sont adaptées. Ce document, constituant également une partie du Risk Management File, est nécessaire pour obtenir l'autorisation de commercialisation.

Le schéma ci-après synthétise le processus de maîtrise des risques tel que décrit dans la norme ISO 14971.

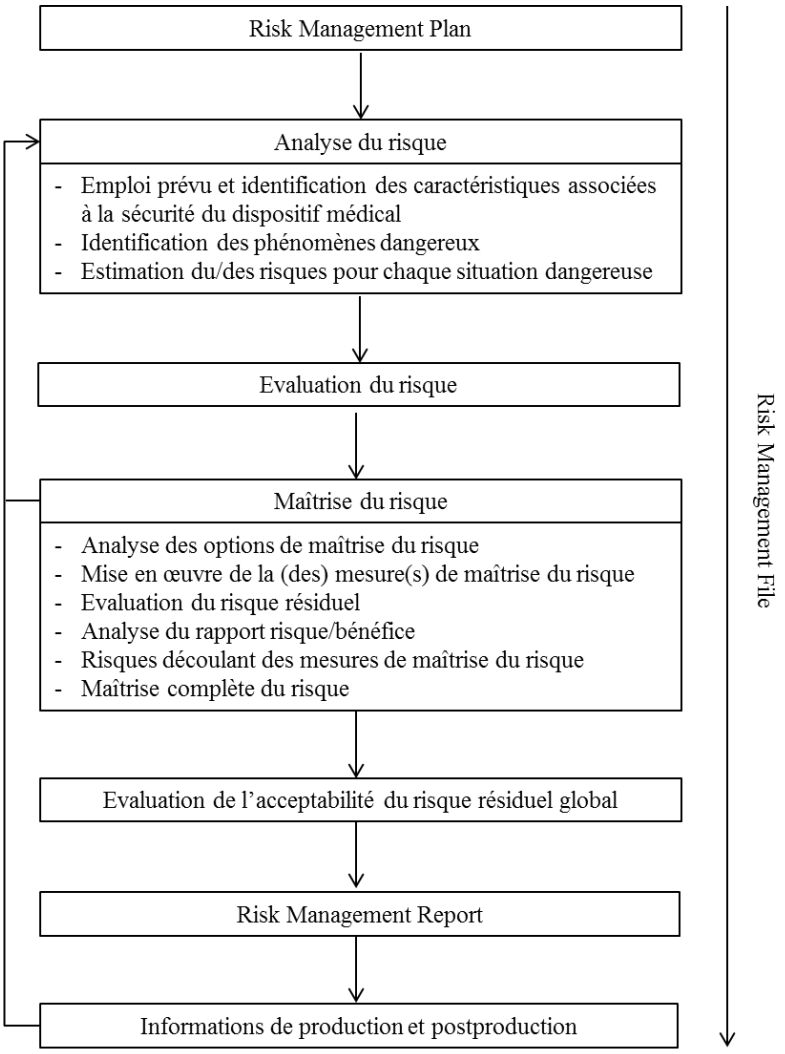


Figure 14 : Processus de maîtrise des risques selon la norme ISO 14971

2.3.5 Processus support « Validation »

Comme le processus de documentation, le processus de « Validation » appartient au département Qualité. Il peut être schématisé comme suit :

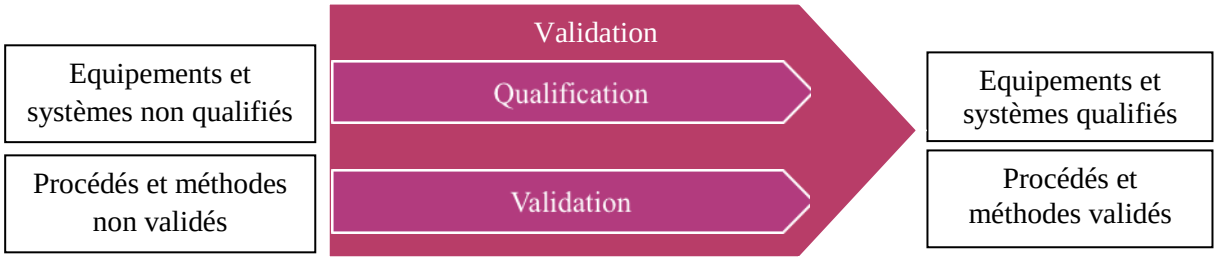


Figure 15 : Processus support « Validation »

D'après la norme ISO 13485, « *la validation doit démontrer l'aptitude des processus à réaliser de manière reproductible les résultats attendus* ». Dans le terme « Validation » sont en réalité inclus deux termes :

- La Validation s'appliquant aux méthodes, procédés de fabrication, procédés de nettoyage,
- La Qualification s'appliquant aux installations, systèmes et équipements.

Dans le cadre du développement des dispositifs médicaux, le niveau de qualification et de validation augmente au fur et à mesure que les phases se rapprochent de la commercialisation des produits. En effet, d'après la norme ISO 13485, le procédé de fabrication doit être validé dans les cas où il n'est pas possible de mettre en place des mesures de contrôles avant l'usage par les utilisateurs.

2.3.6 Processus support « Veille réglementaire »

Le dernier processus support correspond à la veille réglementaire.

Cette veille permet de surveiller la publication de nouveaux textes concernant l'environnement réglementaire des dispositifs médicaux. Les écarts à ces textes doivent être identifiés, leur impact sur les pratiques évalué puis un plan d'actions mis en place. Ce plan d'actions peut, par exemple, consister en la mise à jour des documents internes, tels que les procédures.

Ce processus est essentiel pour que les activités réalisées restent en conformité avec la réglementation en vigueur.



Figure 16 : Processus support « Veille réglementaire »

Le processus support de « Veille réglementaire » est géré par le département Affaires Réglementaires. Cependant, les interactions avec le département Qualité sont fortes puisque ce dernier sera en charge d'évaluer l'impact des changements de la réglementation sur les processus en place.

Le processus de réalisation, les phases Plan et Do (correspondant au processus de réalisation) ainsi que les processus support sont définis. La cartographie à l'échelle macroscopique peut être construite.

2.4 Cartographie à l'échelle macroscopique

La cartographie est représentée ci-après.

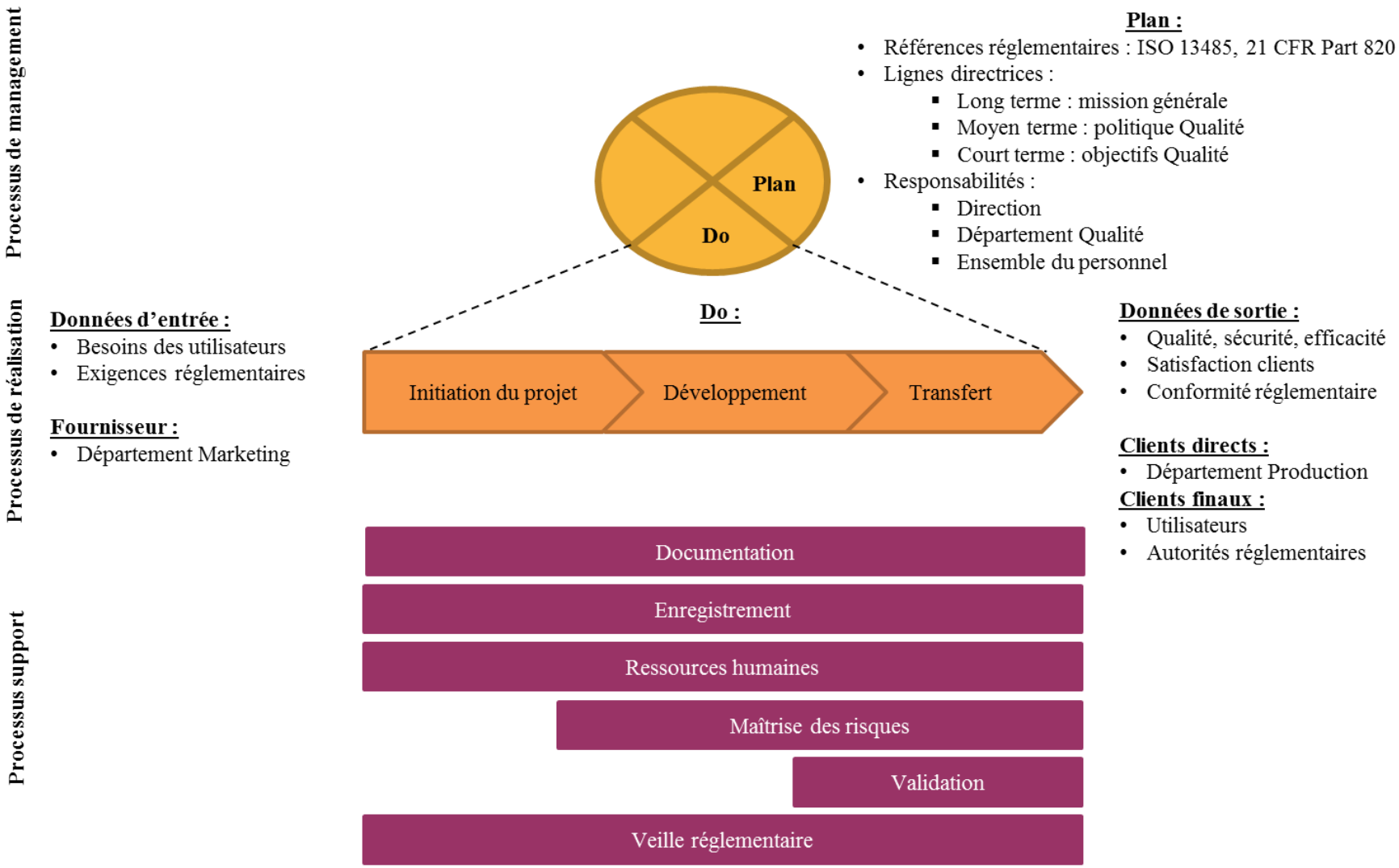


Figure 17 : Cartographie à l'échelle macroscopique

3 ETAPE 2 : CARTOGRAPHIE DETAILLEE

3.1 Sous-processus de réalisation

3.1.1 Initiation du projet

Le sous-processus « Initiation du projet » correspondant à la première phase du processus de réalisation peut être schématisé de la manière suivante :



Figure 18 : Sous-processus « Initiation du projet »

❖ Grâce à la formalisation, dans le TPP, des caractéristiques que devra posséder le dispositif, une recherche des concepts technologiques disponibles et pouvant répondre aux besoins exprimés, peut être effectuée par le département de Développement.

Cette recherche permet de déterminer si la solution, pour répondre aux attentes du TPP, résulte en :

- L'adaptation d'une solution existante,
- Un développement d'une solution personnalisée dans le cas où la technologie n'est pas présente sur le marché ou non disponible parce qu'elle est, par exemple, brevetée et donc ne peut pas être exploitée.

Suite à cette phase de recherche, plusieurs concepts technologiques sont présélectionnés et une étude de faisabilité est effectuée grâce à la fabrication de prototypes très simples.

Ces prototypes peuvent être mis à disposition de groupes d'utilisateurs finaux pour recueillir leur point de vue et leurs exigences concernant l'ergonomie et la maniabilité du dispositif. Ils peuvent également être utilisés dans le cadre de communication interne pour expliquer le concept.

Cependant, ces prototypes sont très éloignés en termes de fonctionnalités du dispositif final.

❖ Les résultats obtenus au cours de ces études permettent de sélectionner un concept puis d'établir le planning de développement si la décision est prise de passer à la phase suivante. Celui-ci est établi avec l'ensemble des intervenants du projet ; néanmoins, des modifications peuvent être

effectuées selon l'évolution du projet. Les délais impartis pour chaque phase ainsi que les coûts liés à l'activité de développement sont également pris en compte pour concevoir ce planning.

Une fois ce planning défini et transmis à l'ensemble des intervenants, le projet passe à la phase de développement.

3.1.2 Développement

Le sous-processus « Développement », sous la responsabilité du département de Développement, peut être schématisé comme suit :



Figure 19 : Sous-processus « Développement »

Ce sous-processus fait l'objet du chapitre 7.3 « Conception et Développement » de la norme ISO 13485 ainsi que du Subpart C « Design Controls » du 21 CFR Part 820.

De plus, le guide américain « Design Control Guidance for Medical Device Manufacturers », publié en 1997[35], donne de nombreuses indications sur les attentes de la FDA concernant ce sous-processus. Dans ce paragraphe, les termes employés par ce guide ont été utilisés.

❖ La première étape est l'étape de développement du dispositif médical et du procédé de fabrication.

Le point de départ de cette étape est la définition des critères de performances, des caractéristiques fonctionnelles et d'interface du dispositif médical et des exigences réglementaires applicables au travers des « Design inputs ».

Les Design Inputs sont élaborés essentiellement à partir des besoins des utilisateurs et de l'emploi prévu, donc du Target Product Profile. Ils sont également élaborés à partir d'analyses de risques. A ce stade du développement, deux analyses de risques peuvent être initiées : l'analyse de risque sur le dispositif et l'analyse de risque sur le procédé de fabrication. La première permet d'identifier les risques liés à la capabilité du dispositif et la seconde ceux liés à la fiabilité du procédé de fabrication.

Enfin, les exigences réglementaires applicables, les différents guides européens et américains, les projets impliquant des produits similaires ou encore les prototypes doivent eux-aussi être pris en considération pour définir des Design inputs adaptés.

A l'instar du TPP, document qui peut être jugé comme abstrait et dont les exigences ne sont pas mesurables, les Design inputs sont clairs, précis, vérifiables et non contradictoires. Plusieurs itérations seront nécessaires pour obtenir un niveau de qualité correspondant aux exigences et critères d'acceptation définis (compte tenu également de la complexité croissante du dispositif au cours de son développement).

Une fois les Design inputs définis, le processus entre dans la phase de Design Process. Les plans et schémas 2D puis 3D du dispositif peuvent ainsi être élaborés. Le procédé de fabrication peut également commencer à être mis au point pour permettre la fabrication de prototypes. Les premiers prototypes, généralement plus simples que le dispositif final, ne sont pas fabriqués à partir des mêmes composants ni sur les mêmes équipements.

Des tests tels que la vérification des dimensions en fonction des plans 2D et 3D définis, la vérification de la présence de tous les composants ainsi que des études de biocompatibilité, ou encore la vérification de la bio charge sont réalisés sur ces prototypes. Le procédé de fabrication et le dispositif entrent alors dans des boucles d'amélioration jusqu'à l'obtention d'un dispositif médical conforme aux Design inputs et donc représentatif du dispositif médical final.

Au fur et à mesure des fabrications, les analyses de risques sur le dispositif et le procédé doivent être mises à jour et des moyens de maîtrises pourront être mis en place. De plus, une analyse des risques liés à l'utilisation doit être réalisée dès que le dispositif se rapproche du dispositif final. Elle permet d'identifier les risques liés à un usage du dispositif dans les conditions normales d'utilisation mais aussi dans le cas d'une mauvaise utilisation. Cette analyse de risque permet notamment de définir les indications qui apparaîtront sur la notice d'utilisation ou sur le conditionnement mais aussi de mettre en œuvre les sécurités nécessaires.

Pour s'assurer que le dispositif médical fabriqué correspond aux attentes, notamment en termes de sécurité et de fonctionnement, la conformité des « Design outputs » vis-à-vis des Design inputs doit être vérifiée.

Les Design outputs correspondent à toutes les informations nécessaires pour fabriquer le dispositif. Ils contiennent donc l'ensemble des spécifications du dispositif, de ses composants, du procédé de fabrication, de l'étiquetage, du conditionnement… Ils contiennent également l'ensemble des instructions de fabrication, les instructions d'installation et d'entretien si nécessaire.

❖ L'étape de Vérification va consister à s'assurer que les Design outputs permettent de répondre à toutes les exigences des Design inputs et que le dispositif a été développé conformément aux exigences réglementaires applicables et au planning défini. Dans le cas contraire, des mesures correctives doivent être mises en place et si nécessaire les Design inputs sont modifiés, de nouveaux prototypes fabriqués et les Design outputs à nouveau vérifiés. Cette étape de vérification peut être basée sur les résultats obtenus lors des tests et études réalisés lors du Design Process (vérification des dimensions, de la biocompatibilité, bio charge…) ou encore lors des inspections (vérification de la conformité réglementaire).

❖ Enfin, l'étape de Validation va avoir pour objectif de s'assurer que le dispositif médical est conforme aux besoins des utilisateurs et à l'utilisation prévue. Pour cela, des tests sont réalisés à l'aide de dispositifs représentatifs du dispositif qui sera commercialisé. Ceux-ci seront donc fabriqués selon le procédé de fabrication validé et par les équipements industriels qualifiés qui seront utilisés pour la production commerciale. Ces tests peuvent être des tests de performance *in vitro*, des tests fonctionnels, des essais chez l'animal et/ou des études cliniques *in vivo*. Ils sont donc menés soit dans des conditions réelles d'utilisation soit dans un environnement simulé.

A l'issu de la validation, le dispositif médical est figé, il n'est alors plus possible d'y apporter des modifications. Le 21 CFR Part 820 emploie le terme de « Design Frozen ». Le dispositif est alors prêt pour le passage à l'étape industrielle.

3.1.3 Transfert

Au cours de la phase de développement, de nombreuses informations sont collectées concernant le dispositif et son procédé de fabrication. Ces informations sont des données capitales pour l'industrialisation du procédé de fabrication et la production à l'échelle industrielle du dispositif.

L'objectif du sous-processus de « Transfert » est donc de transmettre toutes ces informations et de fabriquer les premiers lots à l'échelle industrielle. C'est pour cela que ce sous-processus est sous la responsabilité du département de Développement, qui doit transmettre les données recueillies lors du développement, et du département de Production qui doit mettre à disposition ses infrastructures et encadrer la fabrication.

Le sous-processus de « Transfert » est schématisé ci-dessous :



Figure 20 : Sous-processus « Transfert »

❖ L'objectif de la première étape est d'adapter le procédé conçu lors de la phase de développement à la production commerciale de routine pour qu'il soit capable de fournir un dispositif conforme aux exigences qualité définies à grande échelle.

L'adaptation du procédé consiste, par exemple, à remplacer les étapes manuelles par des étapes automatisées pour augmenter la productivité et diminuer les coûts de fabrication. Lors du développement, les étapes d'assemblage, de conditionnement secondaire ou encore d'étiquetage peuvent être manuelles.

Une fois le procédé établi, celui-ci doit être validé.

❖ La seconde étape consiste donc à valider le procédé établi. La validation d'un procédé a pour but d'apporter la preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace, robuste et reproductible à l'échelle industrielle pour produire un dispositif conforme à ses spécifications. Cette étape est constituée de deux éléments.

Le premier élément est la qualification des équipements, utilités, locaux et systèmes informatisés nécessaires à la réalisation du procédé. Le terme « qualification » renvoie aux activités entreprises pour démontrer que les utilités, les équipements, les locaux et les systèmes informatisés sont adaptés à l'usage qui en sera fait et fonctionnent correctement. Ces activités sont nécessairement réalisées avant la fabrication à l'échelle industrielle.

La validation du procédé est le deuxième élément. Cette validation englobe la qualification des locaux, utilités, équipements et systèmes informatiques, la formation du personnel au procédé de fabrication et les procédures de contrôle pour produire des lots commerciaux. La validation doit permettre de confirmer la bonne conception du procédé et démontrer que le procédé de fabrication commercial possède les performances requises.

Pour cela, un nombre important d'échantillons est prélevé lors des fabrications, des tests additionnels ainsi qu'un examen des performances du procédé, plus approfondi que ce qui sera réalisé en production commerciale de routine, sont effectués. Ces moyens de surveillance devront être suffisants pour confirmer que la qualité du dispositif est homogène d'un lot à l'autre.

❖ L'étape de validation étant exécutée sur un petit nombre de lots (généralement 3 lots représentatifs des futurs lots commerciaux), les conclusions doivent être confirmées lors de la fabrication des premiers lots commerciaux. Un niveau plus élevé d'examen, de test et d'échantillonnage pourra être réalisé au cours de cette étape de surveillance du procédé.

Le nombre de lots à suivre sera déterminé par une approche basée sur les risques intégrant les résultats obtenus lors de l'étape de validation, les caractéristiques du produit et le planning de production. Tout ceci, doit permettre d'avoir confiance dans le procédé défini et ainsi mettre sur le marché un dispositif médical répondant aux attentes des différents clients et aux exigences réglementaires.

Les activités de qualification comme de validation doivent être documentées.

Ce sous-processus est sous la responsabilité des départements de Développement et de Production. A l'issue de celui-ci, les responsabilités appartiennent exclusivement au département de Production.

Les sous-processus de réalisation étant définis, la phase Check du processus de management peut maintenant être déterminée.

3.2 Check

La troisième phase du processus de management est la phase « Check ». Celle-ci permet de vérifier la tenue des objectifs définis précédemment tout au long du développement des produits.

Pour cela, plusieurs moyens sont mis en place.

❖ Le premier de ces moyens est la mise en place et le suivi d'indicateurs qualité.

Ces indicateurs qualité permettent de mesurer la tenue des objectifs et sont établis pour l'ensemble des processus qualité. Parmi ces indicateurs, sont par exemple suivis : le nombre de déviations générées, le temps de traitement des plans d'actions suite aux évènements qualité... Ce suivi est réalisé selon une fréquence définie, par exemple, mensuelle.

❖ Ensuite, des analyses de tendance sont effectuées pour détecter des tendances anormales et les traiter avant qu'elles ne conduisent à une non-conformité. Elles font l'objet de rapports d'analyse réguliers et les conclusions ainsi que les plans d'action sont suivis dans la Revue Annuelle Qualité.

❖ Le troisième moyen de surveillance correspond aux inspections réglementaires. Lors de ces inspections, les autorités vérifient la conformité du site et du système Qualité à la réglementation.

❖ Les audits internes, menés par le département Qualité selon un planning défini, représentent également un moyen de surveillance et d'identification d'axes d'amélioration. Ces audits ont pour but de vérifier la conformité des pratiques aux exigences internes et externes (réglementation en vigueur…). Ils peuvent donc être réalisés à chaque phase du développement et cibler une activité bien précise ou être, au contraire, plus généraux. Dans le cas où des non-conformités sont identifiées, un plan d'actions est défini. Pour chaque action, un responsable d'action est désigné en fonction du domaine d'expertise, un délai de réalisation est déterminé et une vérification d'efficacité peut être demandée. L'objectif des audits internes est de contrôler la mise en œuvre et le respect du système Qualité en place. Enfin, ils permettent de préparer le site aux inspections réglementaires.

❖ L'ensemble des points précédents est abordé lors des revues de Direction menées par la Direction du site.

Lors de ces revues, sont présentés :

- L'avancement et l'atteinte des objectifs qualité du site,
- Les résultats des inspections réglementaires, audits et engagements vis-à-vis des autorités,
- Les principaux indicateurs concernant la performance des procédés, la qualité des produits, l'efficacité du système qualité.

L'objectif de ces revues de Direction est d'échanger sur la performance qualité du site mais également d'établir des plans d'actions si nécessaire (résolution de problème, tendances anormales de certains indicateurs,…). En effet, les revues de Direction doivent permettre de conclure quant à l'efficacité du système de management de la qualité en place.

❖ Le dernier moyen de surveillance du processus de réalisation est la Revue Annuelle Qualité. Cette Revue a pour but de faire un bilan de l'année écoulée en termes d'atteinte des objectifs qualité mais aussi d'évaluer l'impact potentiel des objectifs non réalisés ou en retard.

Dans le cas où les objectifs n'ont pu être atteints ou si des axes d'amélioration ont été identifiés, des plans d'actions sont définis et intégrés à la Revue Annuelle Qualité. Ces points seront les données d'entrées pour la Revue Annuelle Qualité de l'année suivante.

Enfin, la phase Act du processus de management peut être définie.

3.3 Act

La dernière phase du processus de management est l'étape « Act ».

A l'issu de l'étape précédente de surveillance de la performance Qualité, des plans d'actions doivent être mis en place dans le but d'agir sur les causes identifiées ou supposées à l'origine de la non atteinte des objectifs dans les délais.

Trois types d'actions ; correctives, préventives, d'amélioration ; peuvent alors être définis.

Les actions correctives sont des actions destinées à éviter qu'une anomalie ne se reproduise.

Les actions préventives sont destinées à éviter qu'un risque ne se réalise.

Et enfin, les actions d'amélioration sont destinées à améliorer les performances. A l'inverse des deux autres types, celles-ci sont définies en l'absence d'une anomalie ou d'un risque.

Une fois toutes les actions mises en place, un nouveau cycle PDCA débute pour maintenir le système dans une démarche d'amélioration continue et de satisfaction des utilisateurs et autres clients.

La cartographie finale est présentée au paragraphe 5. Cartographie générale du processus.

La troisième étape de l'approche processus est la construction du système documentaire conformément aux exigences réglementaires.

4 ETAPE 3 : CONSTRUCTION DU SYSTEME DOCUMENTAIRE

D'après la norme ISO 13485, le système de management de qualité d'un organisme doit permettre de démontrer la capacité de ce dernier à satisfaire aux exigences de ses clients et aux exigences réglementaires applicables. Pour pouvoir démontrer sa capacité à les satisfaire, l'organisme doit mettre en place un système documentaire. Le système documentaire constitue donc la base du système de management de la qualité.

4.1 Généralités sur le système documentaire [36]

4.1.1 Pyramide documentaire

Le système documentaire permet la gestion de l'ensemble des documents et enregistrements ayant une incidence sur la qualité des produits, la maîtrise des processus et le système qualité d'une entreprise.

Selon la norme ISO 9000:2015, un document est un support contenant et véhiculant des informations ; les informations étant considérées comme des données porteuses de sens. Ce support se présente généralement sous deux formes : papier ou électronique. Les documents peuvent :

- Etre élaborés en interne, donc par l'entreprise elle-même. Ce sont les instructions, spécifications…
- Provenir de l'extérieur. Ce sont les normes, guides internationaux…

En interne, plusieurs types de documents sont nécessaires pour documenter le système de management de la qualité. Ces différents documents peuvent être hiérarchisés grâce à la pyramide documentaire ci-après :

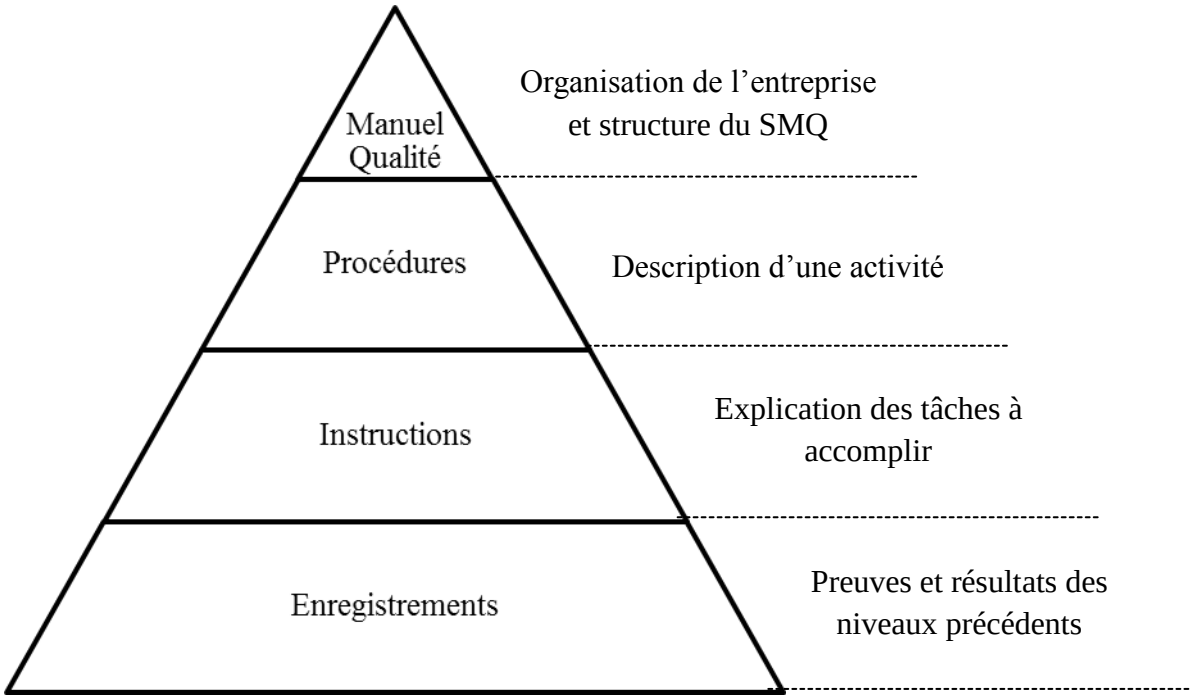


Figure 21 : Pyramide documentaire

❖ Le premier document essentiel est le Manuel Qualité.

Ce document est rédigé par la Direction. Il contient une description de l'entreprise, de l'organisation et du système de management de la qualité. Ce document formalise la politique qualité, les rôles et responsabilités et présente les interactions entre les processus (qualité et opérationnel).

❖ Le second type de documents correspond aux procédures.

Ces documents sont des documents qualité généraux qui permettent de décrire une activité. Les procédures peuvent être de deux types :

- Organisationnelles décrivant le système de management de la qualité,
- Fonctionnelles décrivant les activités et applicables aux différents départements d'une entreprise.

❖ Ces procédures peuvent ensuite être déclinées en instructions.

Ces documents sont également des documents Qualité, ils décrivent la façon de réaliser une opération. Ils ont donc un aspect beaucoup plus technique que les procédures.

A ce niveau de la pyramide, se trouvent également les protocoles et les spécifications. Les protocoles permettent, comme les instructions, de décrire une opération (ex : test de qualification sur un équipement, fabrication d'un lot). Les spécifications décrivent les exigences en fonction desquelles un produit sera déclaré conforme. Elles servent donc de base à l'évaluation qualité.

❖ Enfin, le dernier type de documents permet de réaliser les enregistrements lors de l'exécution d'une procédure ou d'une instruction.

Ces documents permettent de recueillir des données suite à une observation, à des mesures ou des essais ou lors de la fabrication d'un lot. Ils sont les preuves de la réalisation d'une activité. Ils se présentent généralement sous forme de formulaires ou de rapports.

4.1.2 Cycle de vie d'un document

Un document suit un cycle de vie composé de six étapes représentées ci-dessous :

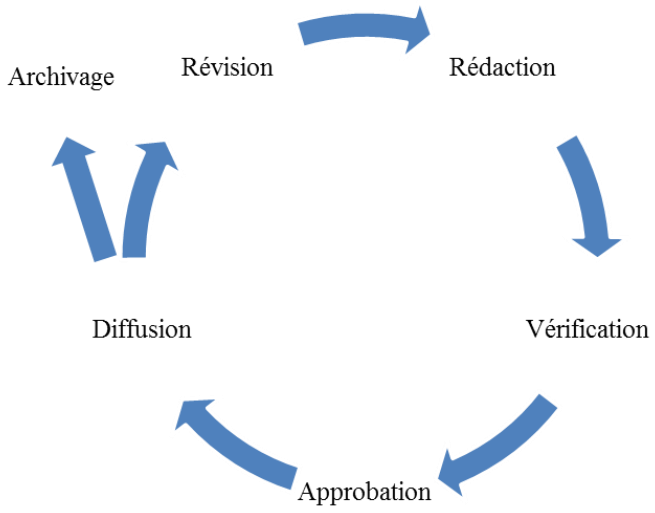


Figure 22 : Cycle de vie d'un document

❖ La première étape est la rédaction du document. Cette étape débute par l'attribution d'une référence au document, souvent constituée de chiffres et de lettres et d'un numéro de version. Cette référence doit être unique et lui sera donc attribué tout au long de sa vie, même après suppression. Le document est rédigé par un « Rédacteur » qui est responsable du contenu du document, tant par les aspects technique que qualité.

❖ Une fois le document rédigé, le Rédacteur démarre un circuit de vérification. Ce circuit permet de recueillir les commentaires des personnes concernées par ce document et ainsi d'y apporter des corrections. Les relecteurs ont pour objectifs de vérifier l'exactitude du contenu d'un point de vue qualité et technique mais aussi de vérifier la cohérence avec les autres documents en lien avec celui-ci.

❖ Après que l'ensemble des commentaires ait été pris en compte, le circuit d'approbation peut démarrer. A minima, trois personnes doivent être intégrées à ce circuit : le Rédacteur, un Vérificateur et un Approbateur. Ces personnes sont choisies parmi le département utilisateur et le department Qualité. Le Rédacteur et le Vérificateur ont les mêmes rôles qu'aux étapes précédentes. L'Approbateur, quant à lui, vérifie la clarté du contenu et la cohérence avec les autres documents et les exigences réglementaires. Par sa signature, il autorise la mise en application du document ainsi que sa diffusion.

Un document en application possède les informations suivantes :

- Sa version,
- Sa date de mise en application,
- Des numéros de page et un nombre total de pages,
- Une page de signatures indiquant le nom, la fonction, le rôle (rédacteur, vérificateur, approbateur) des signataires ainsi que la date de signature,
- Une liste de diffusion.

❖ L'étape suivante est la diffusion du document approuvé. Il est important que le document soit diffusé aux personnes concernées et de s'assurer que les personnes ont bien pris connaissance du document.

Puis en fonction du type de documents :

❖ L'étape suivante est l'étape de révision. Cela concerne notamment les instructions ou les procédures. Cette étape de révision a lieu soit selon une fréquence définie, soit de façon anticipée suite à une modification de la réglementation par exemple. Dans ce cas, une montée de version du document est effectuée et un nouveau cycle débute. Dans la nouvelle nouvelle version, les mêmes informations que celles énoncées à l'étape d'approbation seront présentes ; cependant les modifications apportées doivent être mises en évidence.

❖ La dernière étape est l'étape d'archivage. Cela concerne les enregistrements mais aussi les anciennes versions des documents soumis à révision. L'archivage doit se faire dans un endroit identifié, ayant un accès limité, sécurisé et permettant d'éviter la destruction ou la perte. Le système d'archivage doit également permettre de retrouver facilement les documents. Enfin, la durée d'archivage doit être définie et la destruction des documents doit être organisée en fonction de cette durée.

Afin de mettre en place un système de management de la qualité adapté au développement des dispositifs médicaux, le système documentaire doit être construit.

4.2 Système documentaire adapté au développement des dispositifs médicaux

La construction d'un système documentaire débute par la rédaction de procédures, d'abord générales puis plus détaillées.

❖ Le premier document à rédiger est la procédure organisationnelle décrivant le processus de développement d'un dispositif médical dans son ensemble. Cette procédure doit :

- Décrire brièvement chaque sous-processus,
- Définir les rôles et responsabilité des intervenants dans le projet,
- Définir la fréquence des « Revues » permettant le passage au sous-processus suivant.

Cette procédure est rédigée par le département de développement des dispositifs médicaux et approuvée par le département Qualité.

❖ A partir de cette procédure, trois autres procédures sont à créer correspondant aux étapes d'initiation du projet de développement, de développement du dispositif médical et de transfert du dispositif médical et du procédé de fabrication à l'échelle industrielle. Ce sont des procédures fonctionnelles et ont donc pour objectifs de décrire de façon plus détaillée les sous-processus d'initiation, de développement et de transfert. Elles doivent comprendre :

- Une description de chaque étape,
- Une définition des rôles et responsabilité de chaque intervenant, et notamment les points d'intervention du département Qualité,
- La liste des documents attendus à chaque étape.

Pour chacune de ces trois procédures, les tableaux ci-après permettent de lister les documents attendus. Pour chacun, l'outil QQOQCP a été utilisé de la façon suivante :

- **C**omment : nom du document,
- **Q**uoi : objectif du document,
- **Q**uand : étape du projet,
- **Q**ui : départements signataires du document,
- **P**ourquoi : référence à l'exigence réglementaire applicable,
- **O**ù : outil de gestion documentaire.

L'ensemble des documents étant gérés dans l'outil de gestion documentaire, cette information n'a pas été reportée dans les tableaux.

Procédure : « Initiation d'un projet de développement d'un dispositif médical »				
Etape 1 : Recherche de concepts Objectif : rechercher le concept répondant aux exigences des clients.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Target Product Profile	Description des caractéristiques du dispositif conformément aux exigences des clients	Avant démarrage des recherches	Ensemble des départements impliqués dans le projet	ISO 13485 §7.2.1

Procédure : « Initiation d'un projet de développement d'un dispositif médical »				
Etape 2 : Sélection du concept Objectif : sélectionner le concept répondant aux exigences des clients.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Rapport de sélection	Justification du concept sélectionné Validation du concept sélectionné	Après sélection du concept	Départements Marketing et Développement	-

Procédure : « Initiation d'un projet de développement d'un dispositif médical »				
Etape 3 : Planification du projet Objectif : planifier le projet de façon globale et les étapes de développement.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Planning du projet	Définition des délais accordés pour chaque phase du projet Définition des jalons essentiels du projet	Avant démarrage du processus développement	Ensemble des départements impliqués dans le projet	ISO 13485 §7.1
Planning de développement	Définition des délais accordés pour chaque étape du développement Planification des Revues, Vérifications, Validations, Transfert	Avant démarrage du processus développement	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.2 21 CFR Part 820 – Subpart C
Risk Management Plan	Planification des activités de gestion des risques	Avant démarrage du processus développement	Départements Développement et Qualité	ISO 14971 §3.4

Procédure : « Projet de Développement d'un dispositif médical »				
Etape 1 : Développement du dispositif médical et du procédé de fabrication associé **Sous-étape A : Design inputs** Objectif : définir les Design inputs pour concevoir un dispositif médical adapté répondant aux attentes des clients et aux exigences réglementaires.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Risk Management File	Première itération des analyses de risques « Dispositif » et « Procédé »	Avant définition des Design inputs	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.3 ISO 14971 §3.5
Design History File (DHF)	Définition et vérification des Design inputs Organisation des Design Review	Pour autoriser le passage à la sous-étape B « Design process »	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.3 ISO 13485 §7.3.5 ISO 13485 § 7.3.10 21 CFR Part 820 – Subpart C

Procédure : « Projet de Développement d'un dispositif médical »				
Etape 1 : Développement du dispositif médical et du procédé de fabrication associé **Sous-étape B : Design process** Objectif : produire des prototypes conformes aux attentes des clients et aux exigences réglementaires.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Plans, schémas 2D et 3D	Description technique détaillée du dispositif	Avant fabrication des prototypes	Départements de Développement et Qualité	-
Protocole de fabrication	Description du procédé de fabrication et définition des spécifications cibles	Avant fabrication des prototypes	Départements de Développement et Qualité	-
Protocoles d'études	Description des études (biocompatibilité…) et définition des critères d'acceptation	Avant fabrication des prototypes	Départements de Développement et Qualité	-

Procédure : « Projet de Développement d'un dispositif médical »				
Etape 1 : Développement du dispositif médical et du procédé de fabrication associé **Sous-étape C : Design outputs** Objectif : définir des Design outputs pour satisfaire aux Design inputs.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Rapport de fabrication	Conclusions sur le procédé de fabrication et sur les spécifications cibles	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.4 21 CFR Part 820 – Subpart C
Rapports des études	Conclusions des études menées	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.4 21 CFR Part 820 – Subpart C
Risk Management File	Itérations des analyses de risques « Dispositif » et « Procédé » (après chaque campagne de fabrication) Première itération de l'analyse de risques « Utilisateur »	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.4 ISO 14971 §3.5 21 CFR Part 820 – Subpart C

Procédure : « Projet de Développement d'un dispositif médical »				
Etape 2 : Vérification Objectif : vérifier que les Design outputs répondent aux exigences des Design inputs.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Plans de vérification	Description des méthodes de vérification et des critères d'acceptation	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.6
Rapport de vérification	Enregistrement des conclusions des vérifications	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.6 21 CFR Part 820 – Subpart C

Procédure : « Projet de Développement d'un dispositif médical »				
Etape 3 : Validation Objectif : s'assurer de l'aptitude du dispositif à satisfaire aux exigences pour l'usage prévu.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Plans de validation	Description des méthodes de vérification et des critères d'acceptation	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.7
Protocoles d'études (*in vivo*, *in vitro*…)	Description des études et définition des critères d'acceptation	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.7
Rapports d'études (*in vivo*, *in vitro*…)	Enregistrement des conclusions des études menées	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.7
Risk Management File	Itérations de l'analyse de risques « Utilisateur » suite aux études menées	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.7 ISO 14971 §3.5
Spécifications	Définition des spécifications finales du dispositif	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.7

Procédure : « Projet de Développement d'un dispositif médical »				
Etape 3 : Validation Objectif : s'assurer de l'aptitude du dispositif à satisfaire aux exigences pour l'usage prévu.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Rapport de validation	Enregistrement des conclusions de la validation	Avant validation du dispositif	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.7 21 CFR Part 820 – Subpart C

Procédure : « Projet de Développement d'un dispositif médical »				
Etape 4 : Revue Objectif : autoriser le passage au processus de Transfert				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Risk Management Report	Référencement des analyses de risques	Avant passage au processus de Transfert	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.5 ISO 14971 §8
Design History File	Vérification de l'ensemble de la documentation de développement	Avant passage au processus de Transfert	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.5 ISO 13485 § 7.3.10 21 CFR Part 820 – Subpart C
Compte-rendu de la Design Review	Formalisation de l'autorisation de passage au processus de Transfert	Avant passage au processus de Transfert	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.5 21 CFR Part 820 – Subpart C

Procédure : « Transfert d'un dispositif médical et du procédé de fabrication »				
Etape 1 : Adaptation du procédé de fabrication Objectif : adapter le procédé de fabrication pour une production à l'échelle commerciale.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Risk Management File	Itérations de l'analyse de risque « Procédé »	Avant adaptation du procédé de fabrication	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.8 ISO 14971 §3.5
Protocoles de fabrication	Description du procédé de fabrication adapté et des critères d'acceptation	Avant adaptation du procédé de fabrication	Départements Développement et Qualité	ISO 13485 §7.3.8
Rapports de fabrication	Enregistrement des conclusions sur les adaptations apportées au procédé de fabrication	Après fabrication	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8
Risk Management File	Itérations de l'analyse de risques « Procédé » après chaque campagne de fabrication	Après fabrication	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8 ISO 14971 §3.5

Procédure : « Transfert d'un dispositif médical et du procédé de fabrication »				
Etape 2 : Validation du procédé de fabrication Objectif : valider le procédé de fabrication pour une production à l'échelle commerciale.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Protocole de validation	Description de la validation et des critères d'acceptation	Avant validation	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8
Protocole de fabrication	Description du procédé de fabrication, des contrôles et méthodes de contrôles et définition des critères d'acceptation	Avant validation	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8
Rapport de fabrication	Enregistrement des conclusions sur le procédé de fabrication	Avant validation	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8
Rapport de validation	Conclusions sur la validation du procédé	Avant passage à l'étape de surveillance	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8 21 CFR Part 820 – Subpart C

Procédure : « Transfert d'un dispositif médical et du procédé de fabrication »				
Etape 2 : Validation du procédé de fabrication Objectif : valider le procédé de fabrication pour une production à l'échelle commerciale.				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Risk Management File	Itération de l'analyse de risque « Procédé » à l'issu de la campagne de validation	Avant passage à l'étape de surveillance	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8 ISO 14971 §3.5
Spécifications	Définition des spécifications finales du dispositif et du procédé de fabrication	Avant passage à l'étape de surveillance	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8 21 CFR Part 820 – Subpart C

Procédure : « Transfert d'un dispositif médical et du procédé de fabrication »				
Etape 3 : Revue Objectif : autoriser le passage à l'étape de Surveillance du procédé				
Comment ?	Quoi ?	Quand ?	Qui ?	Pourquoi ?
Risk Management Report	Référencement des analyses de risques	Avant passage à l'étape de Surveillance du procédé	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8 ISO 14971 §8
Design History File	Vérification de la documentation de Transfert	Avant passage à l'étape de Surveillance du procédé	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8 ISO 13485 § 7.3.10 21 CFR Part 820 – Subpart C
Compte-rendu de la réunion de Revue	Formalisation de l'autorisation de passage à l'étape de Surveillance du procédé	Avant passage à l'étape de Surveillance du procédé	Départements Développement, Production et Qualité	ISO 13485 §7.3.8

Les documents liés à la surveillance du procédé ne sont pas détaillés car cette étape est sous la responsabilité du département Production.

A partir de ces procédures, des instructions peuvent être créées afin de décrire très spécifiquement une activité du processus de développement. Une instruction peut, par exemple, décrire la façon de réaliser une Revue ou encore décrire comment créer et renseigner le Design History File.

❖ Cette documentation technique doit également être accompagnée de la documentation décrivant les processus Qualité intervenant dans le développement des dispositifs médicaux. Ces procédures, sous la responsabilité du département Qualité, sont les suivantes :

- Procédure de gestion de la documentation décrivant le cycle de vie des différents types de documents, les rôles et responsabilités des Rédacteur, Vérificateur et Approbateur ainsi que les règles d'archivage. Ces dernières comprennent les durées de conservation selon les types de documents, les lieux d'archivage, la règles de consultation des documents archivés et leur destruction.
- Procédure de gestion des données brutes définissant les règles de receuil des données, de vérification, de modification et de conservation.
- Procédure de gestion des déviations décrivant les étapes d'ouverture, d'enquête, de traitement et de clôture d'une déviation.
- Procédure de gestion des changements décrivant les étapes d'ouverture, d'évaluation de l'impact sur les processus en place, de définition et de mise en place des actions et enfin de clôture d'une demande de modification.
- Procédure de gestion des actions correctives et préventives définissant les origines de ces actions (audits, projets d'amélioration continue…) et décrivant les étapes de réalisation, de vérification de l'efficacité et de clôture.
- Procédure de gestion des audits décrivant les types d'audits (internes ou externes), la détermination du plan d'audits, leurs réalisations, la rédaction des rapports et la réponse aux observations.
- Procédure de veille réglementaire définissant le champ d'application (textes relatifs aux dispositifs médicaux) et décrivant les étapes d'évaluation des changements de la réglementation sur les processus en place et de mise en œuvre des actions.
- Procédure de gestion des formations décrivant les processus de formations initiales et continues et de réhabilitation.

- Procédure de gestion des risques décrivant le processus de gestion des risques et la documentation associée (Risk Management Plan, Risk Management File et Risk Management Report).
- Procédure de gestion des validations décrivant le processus de qualification et de validation ainsi que la documentation associée (plan de validation, protocoles, rapports…).

❖ Enfin, le dernier document à créer est le Manuel Qualité. Comme indiqué dans le paragraphe III.4.1, ce document est rédigé par la Direction. Il contient une description de l'entreprise, de l'organisation et du système de management de la qualité. Ce document formalise la politique qualité, les rôles et responsabilités et présente les interactions entre les processus.

L'ensemble des documents listés, techniques comme Qualité, sont nécessaires pour encadrer le processus de développement des dispositifs médicaux et ainsi répondre aux exigences réglementaires applicables.

5 CARTOGRAPHIE GENERALE DU PROCESSUS

Les trois types de processus étant maintenant définis (processus de management, de réalisation et processus support), la cartographie ci-après offre une vision globale du processus de développement des dispositifs médicaux. Elle met également en évidence les interactions entre les trois types de processus.

Le processus de réalisation est le point central de la cartographie. Le processus de management a été représenté en haut de la cartographie puisqu'il pilote le processus de réalisation. Enfin, les processus support ont été placés en bas de la cartographie puisqu'ils jouent un rôle de soutien en apportant les ressources, méthodologies… nécessaires au bon déroulé du processus de réalisation.

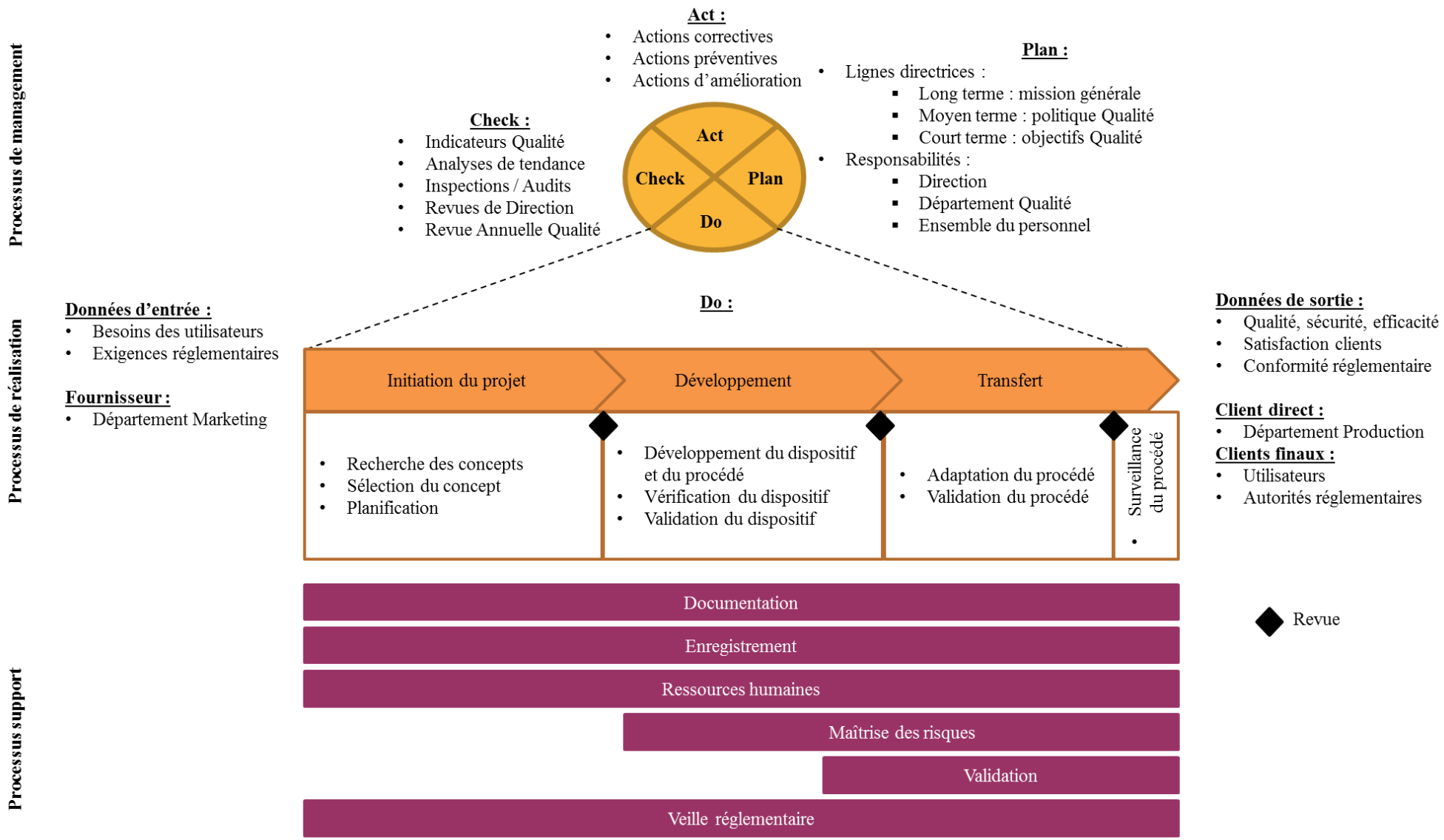


Figure 23 : Cartographie générale du processus

Comme représenté sur la cartographie, les processus support sont moins nombreux au début du projet. En effet, le niveau de qualité augmente au fur et à mesure de l'avancement du projet pour être totale lors de la production de dispositifs destinés à être utilisés par les utilisateurs finaux.

Les étapes de revue ont également été représentées. Elles ont pour objectif de faire un bilan de l'avancement du projet, du point de vue planning, budget ou encore documentaire puis d'autoriser ou non le passage à l'étape suivante. A l'issu de ces revues, la décision ou le refus de passage à l'étape suivante est formalisé. Les revues sont généralement des réunions rassemblant l'ensemble des intervenants du projet et les décisions prises sont formalisées par les comptes rendus de réunions.

Concernant le sous-processus de transfert, une revue a lieu à l'issue de la validation du procédé. En effet, la surveillance du procédé a lieu lors de la production de lots commerciaux et est donc sous la responsabilité du département de Production. La revue permet ainsi de formaliser le transfert de responsabilité et le passage à l'étape commerciale.

En conclusion, l'approche processus s'est révélée être une méthode efficace pour intégrer les exigences des deux référentiels même si l'utilisation de cette approche n'est préconisée que par la norme ISO. Cette approche, et l'utilisation des cartographies, a également permis de voir que les deux référentiels sont, finalement, complémentaires pour la mise en place d'un système de management de la qualité efficace appliqué au développement d'un dispositif médical.

CONCLUSION

La réglementation internationale autour du dispositif médical est en pleine évolution. Ceci s'explique, d'une part, par le nombre croissant de dispositifs médicaux apparaissant sur le marché ; d'autre part, par le fait que ces produits, considérés comme de véritables produits de santé au même titre que les médicaments, peuvent représenter un risque pour la santé publique.

A ce jour en Europe, la Directive 93/42/CE fixe les conditions d'accès à la mise sur le marché, décrit les responsabilités attribuées aux différents acteurs tels que l'industriel ou les autorités et surtout exige la mise en place d'un système de management de la qualité conforme à la norme ISO 13485. Aux Etats-Unis, comme en Europe, la mise en place d'un système de management de la qualité est nécessaire pour la mise sur le marché des dispositifs. Ce système doit être basé sur le 21 CFR Part 820. Ce dernier a moins évolué ces dernières années comparativement à la Norme ISO puisqu'il n'est applicable que sur le territoire américain, contrairement à la norme qui, elle, est applicable à l'ensemble de l'Europe.

La norme ISO 13485, dont la dernière version a été publiée en 2016, décrit une méthodologie, plus communément appelée « approche processus », permettant la mise en place d'un système basé sur la satisfaction des clients, que sont les utilisateurs du dispositif et les autorités compétentes. Cette méthodologie a été utilisée dans le cas présent de construction d'un système de management de la qualité adapté au développement des dispositifs médicaux destinés à être mis sur le marché européen mais également américain. L'approche processus a ainsi permis d'intégrer les exigences des deux référentiels. Les deux référentiels s'avérant, finalement complémentaires ; l'un apportant une méthodologie, l'autre une terminologie. La mise en place de ce système est primordiale dès les premières étapes de développement puisque de nombreuses informations sont générées et permettent d'acquérir de la connaissance sur le produit.

Une nouvelle évolution de la réglementation européenne est prévue en 2017. Un Règlement, remplaçant progressivement la Directive, entrera en vigueur et de nombreux changements sont à prévoir[37] [38].

Tout d'abord, la définition du dispositif médical va être élargie. Elle intègrera notamment les dispositifs médicaux incorporant un dispositif médical de diagnostic in vitro ainsi que les produits de nettoyage et de désinfection.

Ensuite, les responsabilités des Opérateurs Economiques (mandataire, distributeur, importateur…) seront redéfinies. Les Organismes Notifiés devront, quant à eux, être davantage considérés comme des autorités de tutelles. Enfin, un groupe d'experts va être créé : le Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM). Ce groupe sera en charge de revoir les rapports d'évaluation préliminaire de certains dispositifs médicaux de classe III.

Concernant les références aux textes réglementaires, les fabricants pourront se baser sur des Spécifications Communes dans le cas où les normes harmonisées ne sont pas suffisantes ou non existantes pour se conformer aux prescriptions générales de sécurité et de performances. Est considéré comme Spécification Communes, « tout document autre qu'une norme qui énonce des prescriptions techniques et/ou cliniques offrant un moyen de se conformer aux obligations légales applicables à un dispositif, à un procédé ou à un système ».

Le nouveau Règlement restreindra également le recours à l'équivalence et à l'utilisation des données cliniques existantes. Il permettra d'optimiser la traçabilité grâce à l'attribution d'un Identifiant Unique et la création de Base de Données Européennes recensant les dispositifs médicaux mis sur le marché, les Identifiants Uniques, les Organismes Notifiés... Enfin, la surveillance post-autorisation de commercialisation sera renforcée avec, notamment, l'obligation pour les fabricants de soumettre un rapport annuel de sécurité.

Pendant trois ans, les fabricants auront le choix de répondre à la Directive ou au Règlement pour obtenir le marquage CE ; le marquage CE étant valable cinq ans. A partir de 2020, il ne sera plus possible d'obtenir un certificat CE selon la Directive. Puis, à partir de 2025, les dispositifs médicaux ayant obtenu leur marquage selon la Directive ne pourront plus être commercialisés. Tous les dispositifs devront alors être conformes au Règlement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Martinez F. Les principes généraux de la qualité. Actualité et dossier en santé publique (adsp). Juin 2001;(35).

2. Trois-Dimensions Consulting. Philip Crosby [Internet]. [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: http://3dc.asso-web.com/30+philip-crosby.html

3. Brandenburg H, Wojtyna J-P. L'approche processus - Mode d'emploi. Editions d'Organisation; 2006. 191 p.

4. Conseil de l'Union Européenne. Directive 93/42/CEE [Internet]. 1993 [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31993L0042

5. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Directive 2007/47/CE [Internet]. 2007 [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32007L0047

6. Code de la Santé Publique. Article R5211-4, version en vigueur au 3 avril 2015 [Internet]. Code de la santé publique Avril, 2015. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916191&dateTexte=&categorieLien=cid

7. Center for Devices and Radiological Health. FDA Basics - What is a medical device? [Internet]. [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm211822.htm

8. U.S. Food and Drug Andministration. 21 CFR Part 3 - Product jurisdiction [Internet]. Code of Federal Regulations avr 1, 2016. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=3.2

9. Code de la Santé Publique. Article R5211-21, version en vigueur au 21 mars 2010 [Internet]. Code de la Santé Publique mars 21, 2010. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5B73A0F0054B815F77C1AE270F511314.tpdila21v_3?idArticle=LEGIARTI000020567069&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20161107

10. Code de la Santé Publique. Article R5211-22, version en vigueur au 3 avril 2015 [Internet]. Code de la Santé Publique Avril, 2015. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5B73A0F0054B815F77C1AE270F511314.tpdila21v_3?idArticle=LEGIARTI000030428655&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20161107

11. Code de la Santé Publique. Article R5211-23, version en vigueur au 3 avril 2015 [Internet]. Code de la Santé Publique Avril, 2015. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5B73A0F0054B815F77C1AE270F511314.tpdila21v_3?idArticle=LEGIARTI000030428648&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20161107

12. Code de la Santé Publique. Article R5211-24, version en vigueur au 1 mai 2012 [Internet]. Code de la Santé Publique Mai, 2012. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5B73A0F0054B815F77C1AE270F511314.tpdila21v_3?idArticle=LEGIARTI000025787301&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20161107

13. Global Harmonization Task Force. Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices (STED) [Internet]. 2000. Disponible sur: http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n011-2008-principles-safety-performance-medical-devices-080221.pdf

14. Association Française de Normalisation. NF EN ISO 13485 - Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires. 2016.

15. Code de la Santé Publique. Article R5211-66, version en vigueur au 1 mai 2012 [Internet]. Code de la Santé Publique mai, 2012. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916259&dateTexte=&categorieLien=cid

16. Center for Devices and Radiological Health. Overview of Device Regulation [Internet]. [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/

17. Center for Devices and Radiological Health. Premarket Notification 510(k) [Internet]. [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/default.htm

18. Center for Devices and Radiological Health. The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)] Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [Internet]. [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM284443.pdf

19. U.S. Food and Drug Andministration. 21 CFR Part 862-892 [Internet]. Code of Federal Regulations avr 1, 2016. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPartFrom=862&CFRPartTo=892

20. U.S. Food and Drug Andministration. 21 CFR Part 807 - Establishment regulation and device listing for manufacturers and initial importers of devices [Internet]. Code of Federal Regulations avr 1, 2016. Disponible sur: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=807&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.1.5.5

21. Center for Devices and Radiological Health. Premarket Notification (510k) - How to Prepare a Traditional 510(k) [Internet]. [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm134572.htm

22. Center for Devices and Radiological Health. Premarket Notification (510k) - How to Prepare an Abbreviated 510(k) [Internet]. [cité 4 mars 2017]. Disponible sur:

https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm134574.htm

23. Center for Devices and Radiological Health. Premarket Notification (510k) - How To Prepare A Special 510(k) [Internet]. [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm134573.htm

24. U.S. Food and Drug Andministration. 21 CFR Part 820 - Quality system regulation [Internet]. Code of Federal Regulations avr 1, 2016. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=820&showFR=1

25. U.S. Food and Drug Andministration. 21 CFR Part 801 - Labeling [Internet]. Code of Federal Regulations avr 1, 2016. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=801

26. Center for Devices and Radiological Health. Premarket Approval (PMA) [Internet]. [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketApprovalPMA/ucm2007514.htm

27. U.S. Food and Drug Andministration. 21 CFR Part 814 - Premarket approval of medical devices [Internet]. Code of Federal Regulations avr 1, 2016. Disponible sur: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=814&showFR=1

28. International Organization for Standardization. À propos de l'ISO [Internet]. [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: https://www.iso.org/fr/about-us.html

29. Association Française de Normalisation. NF EN ISO 9001 - Systèmes de management de la qualité - Exigences. 2008.

30. Association Française de Normalisation. NF EN ISO 9001 - Systèmes de management de la qualité - Exigences. 2015.

31. Association Française de Normalisation. NF EN ISO 14971 - Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. 2013.

32. Association Française de Normalisation. NF EN 62304 - Logiciels de dispositifs médicaux - Processus du cycle de vie du logiciel. 2006.

33. International Organization for Standardization. ISO/IEC 62366 - Dispositifs médicaux : Application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux. 2015.

34. Government Publishing Office. Code of Federal Regulations [Internet]. [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: https://www.gpo.gov/help/index.html#about_code_of_federal_regulations.htm

35. Center for Devices and Radiological Health. Design control guidance for medical device manufacturers [Internet]. 1997 [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../ucm070642.pdf

36. Antoine A. Le système documentaire [Internet]. 2000 [cité 4 mars 2017]. Disponible sur: https://www.canal-u.tv/video/eco_gestion/le_systeme_documentaire.766

37. Tarabah F, Colineaux C. Nouveau règlement DM : un maillage dense de changements (Partie 1) [Internet]. Disponible sur: http://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/nouveau-reglement-dm-un-maillage-dense-de-changements-partie-1/7505

38. Lebon A, Colineaux C. Nouveau règlement : certains DM de classe IIb et III sur la sellette (Partie 2) [Internet]. Disponible sur: http://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/nouveau-reglement-certains-dm-de-classe-iib-et-iii-sur-la-sellette-partie-2/8613

ANNEXES

Annexe 1 : Sommaire de la norme ISO 9001:2008..... 105

Annexe 2 : Sommaire de la norme ISO 13485:2003..... 106

Annexe 3 : Sommaire de la norme ISO 13485:2016..... 107

Annexe 1 : Sommaire de la norme ISO 9001:2008

Sommaire

Page

1 Domaine d'application 1
1.1 Généralités 1
1.2 Périmètre d'application 1
2 Références normatives 1
3 Termes et définitions 1
4 Système de management de la qualité 2
4.1 Exigences générales 2
4.2 Exigences relatives à la documentation 2
5 Responsabilité de la direction 4
5.1 Engagement de la direction 4
5.2 Écoute client 4
5.3 Politique qualité 4
5.4 Planification 4
5.5 Responsabilité, autorité et communication 5
5.6 Revue de direction 5
6 Management des ressources 6
6.1 Mise à disposition des ressources 6
6.2 Ressources humaines 6
6.3 Infrastructures 6
6.4 Environnement de travail 7
7 Réalisation du produit 7
7.1 Planification de la réalisation du produit 7
7.2 Processus relatifs aux clients 7
7.3 Conception et développement 8
7.4 Achats 10
7.5 Production et préparation du service 10
7.6 Maîtrise des équipements de surveillance et de mesure 11
8 Mesure, analyse et amélioration 12
8.1 Généralités 12
8.2 Surveillance et mesurage 12
8.3 Maîtrise du produit non conforme 13
8.4 Analyse des données 14
8.5 Amélioration 14
Annexe A (informative) Correspondance entre l'ISO 9001:2008 et l'ISO 14001:2004 16
Annexe B (informative) Mises à jour pour refléter les différences entre l'ISO 9001:2000 et l'ISO 9001:2008 21
Bibliographie 28

© ISO 2008 – Tous droits réservés

Annexe 2 : Sommaire de la norme ISO 13485:2003

Sommaire

Page

Avant-propos ... iv

0 Introduction ... v
0.1 Généralités ... v
0.2 Approche processus ... v
0.3 Relation avec d'autres normes ... vii
0.4 Compatibilité avec d'autres systèmes de management ... vi

1 Domaine d'application ... 1
1.1 Généralité ... 1
1.2 Application ... 1

2 Références normatives ... 2

3 Termes et définitions ... 2

4 Système de management de la qualité ... 4
4.1 Exigences générales ... 4
4.2 Exigences relatives à la documentation ... 4

5 Responsabilité de la direction ... 6
5.1 Engagement de la direction ... 6
5.2 Écoute client ... 6
5.3 Politique qualité ... 7
5.4 Planification ... 7
5.5 Responsabilité, autorité et communication ... 7
5.6 Revue de direction ... 8

6 Management des ressources ... 9
6.1 Mise à disposition des ressources ... 9
6.2 Ressources humaines ... 9
6.3 Infrastructures ... 9
6.4 Environnement de travail ... 10

7 Réalisation du produit ... 10
7.1 Planification de la réalisation du produit ... 10
7.2 Processus relatifs aux clients ... 11
7.3 Conception et développement ... 12
7.4 Achats ... 14
7.5 Production et préparation du service ... 14
7.6 Maîtrise des dispositifs de surveillance et de mesure ... 18

8 Mesures, analyse et amélioration ... 18
8.1 Généralités ... 18
8.2 Surveillance et mesures ... 19
8.3 Maîtrise du produit non conforme ... 20
8.4 Analyse des données ... 20
8.5 Amélioration ... 21

Annexe A (informative) Correspondance entre l'ISO 13485:2003 et l'ISO 13485:1996 ... 23

Annexe B (informative) Explication des différences entre l'ISO 13485:2003 et l'ISO 9001:2000 ... 27

Bibliographie ... 62

© ISO 2003 — Tous droits réservés

Annexe 3 : Sommaire de la norme ISO 13485:2016

Sommaire

Page

Avant-propos v
Introduction vi
1 Domaine d'application 1
2 Références normatives 1
3 Termes et définitions 1
4 Système de management de la qualité 6
4.1 Exigences générales 6
4.2 Exigences relatives à la documentation 7
4.2.1 Généralités 7
4.2.2 Manuel qualité 7
4.2.3 Dossier du dispositif médical 8
4.2.4 Maîtrise des documents 8
4.2.5 Maîtrise des enregistrements 9
5 Responsabilité de la direction 9
5.1 Engagement de la direction 9
5.2 Orientation client 9
5.3 Politique qualité 9
5.4 Planification 10
5.4.1 Objectifs qualité 10
5.4.2 Planification du système de management de la qualité 10
5.5 Responsabilité, autorité et communication 10
5.5.1 Responsabilité et autorité 10
5.5.2 Représentant de la direction 10
5.5.3 Communication interne 10
5.6 Revue de direction 10
5.6.1 Généralités 10
5.6.2 Éléments d'entrée de la revue 11
5.6.3 Éléments de sortie de la revue 11
6 Management des ressources 11
6.1 Mise à disposition des ressources 11
6.2 Ressources humaines 12
6.3 Infrastructures 12
6.4 Environnement de travail et maîtrise de la contamination 12
6.4.1 Environnement de travail 12
6.4.2 Maîtrise de la contamination 13
7 Réalisation du produit 13
7.1 Planification de la réalisation du produit 13
7.2 Processus relatifs aux clients 14
7.2.1 Détermination des exigences relatives au produit 14
7.2.2 Revue des exigences relatives au produit 14
7.2.3 Communication 14
7.3 Conception et développement 15
7.3.1 Généralités 15
7.3.2 Planification de la conception et du développement 15
7.3.3 Éléments d'entrée de la conception et du développement 15
7.3.4 Éléments de sortie de la conception et du développement 15
7.3.5 Revue de la conception et du développement 16
7.3.6 Vérification de la conception et du développement 16
7.3.7 Validation de la conception et du développement 16
7.3.8 Transfert de la conception et du développement 17
7.3.9 Maîtrise des modifications de la conception et du développement 17
7.3.10 Dossiers de conception et de développement 17

© ISO 2016 – Tous droits réservés

7.4 Achats ... 18
7.4.1 Processus d'achat ... 18
7.4.2 Informations relatives aux achats ... 18
7.4.3 Vérification du produit acheté ... 18
7.5 Production et prestation de service ... 19
7.5.1 Maîtrise de la production et de la prestation de service ... 19
7.5.2 Propreté du produit ... 19
7.5.3 Activités d'installation ... 20
7.5.4 Prestations associées ... 20
7.5.5 Exigences particulières pour les dispositifs médicaux stériles ... 20
7.5.6 Validation des processus de production et de prestation de service ... 20
7.5.7 Exigences spécifiques relatives à la validation des procédés de stérilisation et des systèmes de barrière stérile ... 21
7.5.8 Identification ... 21
7.5.9 Traçabilité ... 21
7.5.10 Propriété du client ... 22
7.5.11 Préservation du produit ... 22
7.6 Maîtrise des équipements de surveillance et de mesure ... 22
8 Mesurage, analyse et amélioration ... 23
8.1 Généralités ... 23
8.2 Surveillance et mesurage ... 23
8.2.1 Retours d'information ... 23
8.2.2 Traitement des réclamations ... 23
8.2.3 Signalement aux autorités réglementaires ... 24
8.2.4 Audit interne ... 24
8.2.5 Surveillance et mesure des processus ... 24
8.2.6 Surveillance et mesure du produit ... 25
8.3 Maîtrise du produit non conforme ... 25
8.3.1 Généralités ... 25
8.3.2 Actions en réponse à une non-conformité du produit détectée avant livraison ... 25
8.3.3 Actions en réponse à une non-conformité du produit détectée après livraison ... 25
8.3.4 Retouches ... 26
8.4 Analyse des données ... 26
8.5 Amélioration ... 26
8.5.1 Généralités ... 26
8.5.2 Actions correctives ... 26
8.5.3 Actions préventives ... 27
Annexe A (informative) **Comparaison entre le contenu de l'ISO 13485:2003 et celui de l'ISO 13485:2016 ... 28**
Annexe B (informative) **Correspondances entre l'ISO 13485:2016 et l'ISO 9001:2015 ... 32**
Bibliographie ... 37

© ISO 2016 – Tous droits réservés

GLOSSAIRE

Approche processus : méthode d'analyse ou de modélisation. Elle consiste à décrire de façon méthodique une organisation ou une activité, généralement dans le but d'agir dessus. (Source : L'approche processus : mode d'emploi)

Audit interne : processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits. Les audits internes sont réalisés par ou pour le compte de l'organisme lui-même, pour la revue de direction et d'autres besoins internes (par exemple pour confirmer le fonctionnement prévu du système de management ou pour obtenir des informations permettant d'améliorer le système de management), et peuvent servir de base à l'auto-déclaration de conformité de l'organisme. Dans de nombreux cas et en particulier pour les petits organismes, l'indépendance peut être démontrée par l'absence de responsabilité vis-à-vis de l'activité à auditer, ou de divergence et de conflit d'intérêt. (Source : norme ISO 19011)

Certification : activité par laquelle un organisme reconnu, indépendant des parties en cause, donne une assurance écrite qu'une organisation, un processus, un service, un produit ou des compétences professionnelles sont conformes à des exigences spécifiées dans un référentiel. (Source : AFNOR)

Dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie,
- De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- D'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- De maîtrise de la conception.

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. (Source : Directive 93/42/CEE)

Matériovigilance : a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et /ou correctives appropriées. (Source : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

Organisme : ensemble d'installations et de personnes avec des responsabilités, pouvoirs et relations. Peut-être considéré comme organisme, une compagnie, une société, une entreprise… (Source : norme ISO 9000)

Pharmacovigilance : a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain. (Source : article R. 5121-150 du Code de la Santé Publique)

Processus : activité qui reçoit un/des élément(s) d'entrée et le(s) transforme en élément(s) de sortie. (Source : norme ISO 9001)

Processus de management : ensemble d'activités destiné à établir et déployer les lignes directrices d'une organisation, à contrôler et corriger ses activités et à analyser et améliorer son fonctionnement. (Source : L'approche processus : mode d'emploi)

Processus de réalisation : activités qu'une entreprise doit mettre en œuvre pour transformer la demande de ses clients en produits ou prestations qui satisfont cette demande. (Source : L'approche processus : mode d'emploi)

Processus support : ont pour but de fournir les moyens nécessaires à tous les autres processus. Ces moyens peuvent être : humains, matériels, financiers… (Source : L'approche processus : mode d'emploi)

UNIVERSITE DE BORDEAUX Année 2017

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Nom-Prénom : FRINGAN Mélanie

Titre de la thèse : Réglementation associée aux dispositifs médicaux et mise en application pour la construction d'un système de management la qualité adapté à leur développement

Résumé : Ces dernières années, le domaine du dispositif médical a beaucoup évolué voyant le nombre de dispositifs médicaux disponibles sur le marché en constante augmentation.

La réglementation européenne était édictée par la Directive 93/42/CE. Parmi les exigences de la Directive, l'une d'entre elle concerne la mise en place d'un système de management de la qualité. Le référentiel européen permettant de répondre à cette exigence est la norme ISO 13485 « Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires ». Cette norme a également évolué puisqu'une nouvelle version est parue en 2016.

Pour les dispositifs médicaux destinés au marché américain, il n'existe pas de Directive comme en Europe. Cependant, la réglementation américaine possède un point commun avec la réglementation européenne : la mise en place d'un système de management de la qualité. Les exigences concernant la mise en place d'un tel système sont régies par le 21 CFR Part 820.

Cette thèse d'exercice a pour objectif de mettre en application l'approche processus pour la construction d'un système de management de la qualité adapté au développement des dispositifs médicaux conformément aux réglementations européenne et américaine en vigueur.

Mots-clés : Dispositif médical – Système de management de la qualité – Approche processus – ISO 13485 – 21 CFR Part 820

Président du jury :

M. Pierre TCHORELOFF (Université de Bordeaux)

Membres du jury :

Mme Virginie BUSIGNIES (Université de Bordeaux)

Mme Anne-Sophie TRITTER (IPSEN)

M. Guillaume ROSSI (PIERRE FABRE)