



HAL
open science

Évolution de l'ISO 13485 : 2016 : enjeux et application pratique de mise en conformité d'un système de management de la qualité

Loïc Mennrath

► **To cite this version:**

Loïc Mennrath. Évolution de l'ISO 13485 : 2016 : enjeux et application pratique de mise en conformité d'un système de management de la qualité. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01795156

HAL Id: dumas-01795156

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01795156>

Submitted on 18 May 2018

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2017 - 2018

**Evolution de l'ISO 13485 : 2016 : Enjeux et application pratique de
mise en conformité d'un système de management de la qualité**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Loïc MENNRATH

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 14/05/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury et directeur de thèse :

Mme Catherine GROSSET (Pharmacien, Maître de Conférences à l'UFR de Pharmacie)

Membres :

Mme Diénabou BAH (Responsable management qualité)

Mme Delphine BERNOUD (Pharmacien industriel, Consultante)

Mme Alexia GARIN (Responsable affaires réglementaires)

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux
opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS -CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCU	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCU	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCU	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCU	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCU	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCU	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PRCE	FITE	ANDREE	-
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELLE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCU	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCU	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCU	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCU	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCU	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCU	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCU	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	SPANNO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS
MCU	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCU	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot,
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCU : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PA5T : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

Remerciements

Aux membres du jury,

Je tiens à remercier sincèrement Madame Catherine GROSSET pour avoir accepté de diriger ce travail et de présider ce jury de thèse. Merci pour votre confiance et vos conseils qui m'ont permis d'arriver au bout de ce travail.

Je tiens à exprimer une profonde gratitude à Madame Diénabou BAH pour son soutien, ses conseils et pour le temps qu'elle a consacré à m'épauler sur ce travail. Notre collaboration au cours de cette année d'apprentissage nous aura apporté de beaux challenges, de belles réussites mais surtout d'inoubliables moments de joie et de rires. J'en garderai un précieux souvenir.

J'exprime également de sincères remerciements à Madame Delphine BERNOUD et à Madame Alexia GARIN pour m'avoir fait l'honneur de siéger à mon jury de thèse et d'avoir pris le temps d'évaluer mon travail. Merci pour votre bienveillance.

A ma famille, mes amis

J'exprime toute ma reconnaissance à ma famille. A mes parents, ma sœur et mes grand-mères pour leurs encouragements et leur patience. Merci à mes amis de la faculté de la pharmacie de Grenoble, du Master 2 ATRDM et du lycée.

A toi,

Merci Léa d'être toujours présente à mes côtés, dans les moments de bonheur comme dans les moments difficiles. J'ai de la chance de t'avoir dans ma vie.

Table des matières

Table des matières	6
Liste des figures	10
Liste des tableaux	11
Liste des annexes.....	12
Liste des abréviations	13
Introduction	14
Partie I : Réglementation et qualité, liens et enjeux pour les dispositifs médicaux	16
1. Contexte réglementaire	16
1.1 Définition et classification selon le règlement européen 2017/745.....	16
1.1.1 Définition du dispositif médical	16
1.1.2 Classification des dispositifs médicaux.....	17
1.2 Place de la qualité dans la mise sur le marché des dispositifs médicaux	19
1.2.1 Mise sur le marché et marquage CE.....	19
1.2.2 Les Normes harmonisées dans l'évaluation de conformité CE.....	21
1.2.3 Procédures d'évaluation de la conformité	22
1.3 Evolution de la réglementation : Transition des directives vers les règlements.....	26
2. La qualité dans le secteur des dispositifs médicaux	28
2.1 La démarche qualité	28
2.1.1 Définitions essentielles.....	28
2.1.2 Satisfaire des exigences : pour qui, pourquoi ?.....	29
2.1.3 La qualité dans l'industrie : bref historique.....	30
2.2 Méthodologies et outils	31

2.2.1	L'amélioration continue	31
2.2.2	L'approche processus.....	33
2.2.3	Principaux référentiels normatifs	33
3.	Marché du DM aujourd'hui et demain.....	35
3.1	Un marché dynamique	35
3.2	Technologies innovantes et problématiques associées.....	38
Partie II : L'ISO 13485 : 2016, évolution des exigences		40
1.	Genèse de la norme	40
1.1	Normalisation nationale, européenne et internationale : NF EN ISO	40
1.2	Historique et évolutions de la norme.....	41
2.	Nouvelles exigences et aspects opérationnels de l'ISO 13485 : 2016	43
2.1	Préambule.....	43
2.2	Modification des définitions et terminologie	44
2.3	Nouvelle approche : l'approche par les risques.....	46
2.3.1	L'approche par les risques dans l'ISO 13485 : 2016	46
2.3.2	Comprendre l'approche risque : parallèle avec l'ISO 9001 : 2015	47
2.3.3	Comprendre l'approche risque : parallèle avec les BPF 2015/12Bis	50
2.4	Documentation	51
2.4.1	Dossier du dispositif médical	52
2.4.2	Protection des données médicales à caractère confidentiel	52
2.5	Conception et développement	53
2.5.1	Transfert de conception et développement.....	54
2.5.2	Dossier de conception et développement	54

2.6	Qualification et validation	54
2.6.1	Validation des procédés	54
2.6.2	Validation des logiciels	55
2.7	Retours d'informations, réclamations clients et surveillance.....	56
2.8	Amélioration et système CAPA	57
2.9	Les autres exigences de la version 2016	59
3.	Portée, durée de vie et évolutions.....	60
3.1	Bilan global et impact sur les systèmes de management de la qualité	60
3.2	Harmonisation européenne et mise à niveau des exigences	61
3.3	Evolution de la structure de la norme.....	61
3.3.1	La structure HLS (High Level Structure).....	62
3.3.2	Enjeux d'un passage en structure HLS (High Level Structure)	62
Partie III : Mise en conformité avec la NF EN ISO 13485 : Recommandations		63
1.	Concevoir le projet comme un DPDCA.....	63
2.	Analyser les écarts et impacts de la version 2016.....	64
2.1	Identifier les nouvelles exigences.....	65
2.2	Identifier les écarts avec le SMQ	65
3.	Implémenter l'approche par les risques.....	66
3.1	Déterminer les processus et activités impactés	66
3.2	Intégrer l'approche risque à une approche processus préexistante	67
3.3	Prioriser les niveaux de risques	69
3.4	Evaluation globale du risque	70
3.4.1	Maîtrise des processus nécessaires au SMQ	71

3.4.2	Validation des applications logicielles	72
3.4.3	Maîtrise des achats	73
3.4.4	Maîtrise des ressources humaines	74
3.4.5	Gestion des CAPA	75
3.5	Etablir une méthode d'analyse de risque intra-processus.....	75
3.5.1	AMDEC	76
3.5.2	HAZOP	78
3.5.3	HACCP	80
3.5.4	Quelle méthode choisir ?.....	82
3.6	Quand et comment réévaluer les risques ?	84
4.	Rédiger les nouvelles procédures obligatoires	84
4.1	Procédure validation des applications logicielles.....	85
4.2	Procédure revue de direction.....	87
4.3	Procédure de transfert de la conception et du développement	88
4.4	Procédure de maîtrise des modifications en conception et développement (Change control).....	89
4.5	Procédure traitement des réclamations.....	91
Annexe 1 : Exemple de grille AMDEC pour un processus ACHAT		99
Annexe 2 : Exemple de grille pour maîtriser le risque lié aux applications logicielles		100

Liste des figures

Figure 1 : Définition de « dispositif médical ». Extrait du règlement européen 2017/745, article 2 : définitions (1)	16
Figure 2 : Interactions entre fabricants, Organismes Notifiés et autorités compétentes lors de la mise sur le marché de DM (1,7).....	20
Figure 3 : Procédures d'évaluation de la conformité et applications aux classes de DM (1,2,10)	22
Figure 4 : Calendrier prévisionnel du remplacement de la directive 93/42/CEE par le Règlement DM(1,11,12).....	26
Figure 5 : PDCA ou Roue de Deming : représentation usuelle. (8,15,16)	31
Figure 6 : Nombre de certificats ISO 13485 délivrés par an en France de 2004 à 2015 (19)	35
Figure 7 : Nombres de DM communiqués à l'ANSM de 2010 à 2016 (20)	36
Figure 8 : Evolution de la consommation de DM comparée à la CSBM totale et aux médicaments. (21)	36
Figure 9 : L'e-santé et ses composantes applicables au dispositif médical.....	38
Figure 10 : Représentation graphique de l'approche risque et opportunité de l'ISO 9001 : 2015 (27)	48
Figure 11 : Décisions et activités à pondérer en fonction des risques selon les BPF 2015/12Bis(28)	50
Figure 12 : Représentation usuelle de la pyramide documentaire (30)	51
Figure 13 : Processus de conception, approche « en cascade »(25).....	53
Figure 14 : Importance des retours d'informations dans la gestion des risques selon l'ISO 13485 : 2016 (25)	56
Figure 15 : Sources et cibles d'amélioration selon la NF EN ISO 13485 : 2016 (en rouge, spécificités par rapport à l'ISO 9001)	57
Figure 16 : Représentation graphique du système de CAPA	58

Figure 17 : Identification des sources de contamination : Diagramme de causes et effets (méthodologie 6M, type diagramme d'Ishikawa)	59
Figure 18 : Méthodologie DPDCA pour la mise en conformité du SMQ avec l'ISO 13485.....	64
Figure 19 : Exemple de représentation graphique d'un processus « Achat de matières premières »	68
Figure 20 : Echelle des priorités de l'approche risque selon l'ISO 13485 : 2016.....	69
Figure 21 : Déroulement de l'analyse de risque suivant la méthode HAZOP	79
Figure 22 : Les 12 étapes de l'HACCP (Lignes directrices du Codex Alimentarius : Textes de Base - 1998) (35).....	80
Figure 23 : Exemple d'arbre décisionnel pour la sélection des points de contrôles critiques (35)	81

Liste des tableaux

Tableau 1 : Règles de classifications des dispositifs médicaux et exemples (1).....	18
Tableau 2 : Annexes du règlement 2017/745 et de la directive 93/42/CEE décrivant les procédures d'évaluation de la conformité (1,2,10)	24
Tableau 3 : Annexes Z et textes réglementaires associés(24)	42
Tableau 4 : Définitions nouvelles ou révisées de la version ISO 13485 : 2016(25)	45
Tableau 5 : Structure de l'ISO 13485 : 2016 et structure HLS de l'ISO 9001 : 2015 (25,27,33).....	62
Tableau 6 : Exemple de tableau à utiliser pour une analyse d'écart entre les versions de l'ISO 13485 : 2012 et 13485 : 2016.....	65
Tableau 7 : Exemple simplifié de grille de maîtrise de risque	69
Tableau 8 : Grille décisionnelle pour la maîtrise du processus selon l'impact sur la conformité aux exigences (34)	71
Tableau 9 : Grille décisionnelle pour la validation des logiciels selon l'impact sur la conformité aux exigences (34).....	72

Tableau 10 : Grille décisionnelle pour la sélection et la surveillance des fournisseurs selon l'impact sur la conformité aux exigences (34).....	73
Tableau 11 : Grille décisionnelle pour la maîtrise des ressources humaines selon l'impact sur la conformité aux exigences (34).....	74
Tableau 12 : Grille décisionnelle pour la définition et l'acceptation des CAPA selon l'impact sur la conformité aux exigences (34).....	75
Tableau 13 : Exemple de grille de cotation de la criticité d'une défaillance AMDEC et correspondance avec son acceptabilité (34).....	77
Tableau 14 : « Formules types » de l'HAZOP pour identifier les déviations et leurs effets.....	78
Tableau 15 : Récapitulatif des outils de gestion des risques pour établir une méthode « sur mesure »	83
Tableau 16 : Plan proposé pour une procédure de validation des applications logicielles du SMQ	87
Tableau 17 : Plan proposé pour une procédure de revue de direction.....	88
Tableau 18 : Plan proposé pour une procédure de maîtrise des modifications en conception et développement	90
Tableau 19 : Plan proposé pour une procédure de traitement des réclamations.....	92

Liste des annexes

Annexe 1 : Exemple de grille AMDEC pour le processus ACHAT

Annexe 2 : Exemple de grille pour maîtriser le risque lié aux applications logicielles

Liste des abréviations

- AMDEC Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
- ANSM Agence Nationale
- BPF Bonnes pratiques de Fabrication
- CAPA Corrective Action – Preventive Action (Action corrective – Action Préventive)
- CCP Critical control point (Point de contrôle critique)
- CEN Comité Européen de Normalisation
- CFR Code of Federal Regulation
- CSBM Consommation de Soins et de Biens Médicaux
- DM Dispositif Médical
- DMDIV Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
- DMIA Dispositif Médical Implantable Actif
- ERP Enterprise Resource Planning (Progiciel de gestion intégré)
- FDA Food and Drug Administration
- HACCP Hazard Analysis Critical Control Point (Analyse des risques et maîtrise des points critiques)
- HAZOP HAZard and OPerability study (Analyse des risques et d’opérabilité)
- HLS High Level Structure
- ISO International Standard Organization
- JO Journal Officiel
- ON Organisme Notifié
- PME Petites et Moyennes Entreprises
- SMQ Systèmes de Management de la Qualité
- TPE Très Petites Entreprises

Introduction

Le dispositif médical (DM) est un produit de santé particulier. L'éventail de produits couverts par la définition s'étend des seringues jusqu'aux prothèses valvulaires cardiaques en passant par les lunettes de vue, les machines d'imagerie médicale et les instruments chirurgicaux. Cette grande **hétérogénéité** des DM est un véritable challenge pour l'harmonisation des pratiques pour les différents acteurs industriels. C'est dans cette optique que la norme sectorielle ISO 13485 décrit des exigences pour les systèmes de management de la qualité applicables à tous les dispositifs médicaux.

En mars 2016, une **nouvelle version de l'ISO 13485** a été publiée, avec des exigences revues à la hausse. Cette norme a un double objectif : tout d'abord, elle sert de base pour la conception d'un système de management de la qualité efficace pour le secteur du dispositif médical et ensuite elle a une **finalité réglementaire**. En effet, dans l'Union Européenne, les fabricants de dispositifs médicaux peuvent faire accéder leurs produits au marché en démontrant la conformité de leurs systèmes de management de la qualité (SMQ) à une version de la norme reconnue par la réglementation, l'EN ISO 13485.

C'est dans un contexte **économique et réglementaire** particulier que cette norme prend place. En effet, l'industrie du dispositif médical est en fort développement depuis une dizaine d'années, car de nombreuses nouvelles technologies sont moteur d'innovation et d'une forte concurrence.

De plus, c'est dans un contexte de révolution réglementaire que la révision de l'ISO 13485 : 2016 apparaît. En effet, depuis 2012 des propositions de règlements ont été échafaudées pour remplacer les directives existantes pour qu'en date du 05 mai 2017, deux règlements européens soient effectivement publiés au Journal Officiel de la commission européenne. Dans un souci de clarté et de logique, le contexte réglementaire sera discuté avec les éléments des nouveaux règlements.

Cette thèse a donc pour but, dans un premier temps, de replacer la norme ISO 13485 : 2016 dans le contexte historique de la qualité et dans le paysage réglementaire et économique du DM. Puis, dans un second temps, les évolutions apportées par la norme de 2016 seront exposées pour enfin proposer, en dernière partie, des recommandations pratiques pour la mise en conformité avec cette version de 2016 pour une application en industrie de santé.

Partie I : Réglementation et qualité, liens et enjeux pour les dispositifs médicaux

1. Contexte réglementaire

1.1 Définition et classification selon le règlement européen 2017/745

1.1.1 Définition du dispositif médical

Dans le but de réglementer une famille de produits de santé aussi étendue que celle du dispositif médical, il est nécessaire de déterminer son cadre juridique. Au niveau communautaire, les définitions sont établies dans le règlement européen 2017/745. La définition du DM telle qu'elle est donnée par le règlement à l'article 2 est la suivante :

1) «dispositif médical», tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:

- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,
- communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,

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.

Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux:

- les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,
- les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs visés à l'article 1^{er}, paragraphe 4, et de ceux visés au premier alinéa du présent point;

Figure 1 : Définition de « dispositif médical ». Extrait du règlement européen 2017/745,

article 2 : définitions (1)

Cette définition permet ainsi de distinguer réglementairement le dispositif médical du médicament, l'action principale de ce dernier étant obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques.

1.1.2 Classification des dispositifs médicaux

La définition couvrant un large panel de produits, allant du lit d'hôpital aux stents aortiques, les instances réglementaires ont dû établir une classification objective des DM qui permettrait d'adapter la rigueur des contrôles au niveau de risque de chaque produit.

Cette classification est une approche basée sur les risques liés aux patients en prenant en compte différents critères inhérents au dispositif et à son usage revendiqué.

Au niveau européen, les dispositifs médicaux sont classés en quatre classes par ordre de criticité : classe **I**, classe **IIa**, classe **IIb** et classe **III**. La classe I se décline « également en **Is** pour les dispositifs stériles et **Im** pour les dispositifs qui incluent une fonction de mesurage. Une fois que l'usage revendiqué du DM est défini par le fabricant, la classification se base sur différents critères tels que la durée de contact avec le patient, le degré d'invasivité et la partie du corps concernée. Les 22 règles de classification sont établies en annexe VIII du règlement 2017/745 (Annexe IX de la directive 93/42/CEE et guide MEDDEV 2.4/1 « Classification of medical devices »).(1-3)

Le tableau 1 ci-dessous présente les grandes « familles » de règles avec, pour chacune, des exemples de DM :

Règles	Dispositifs médicaux concernés	Exemples
1 à 4	DM non-invasifs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lunettes correctrices : Classe I (règle 1) ▪ Pansements pour plaies ulcérées chroniques : Classe IIb (règle 4)
5 à 8	DM invasifs - Usage temporaire : t < 60min - Usage à court terme : 60min < t < 30j - Usage à long terme : t < 30j	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Instruments chirurgicaux réutilisables : Classe I (règle 6) ▪ Sutures cardiovasculaires : Classe III (règle 8)
9 à 13	DM actifs (<i>dépendant d'une source d'énergie autre que celle générée par le corps ou la gravité.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Electroencéphalographes : Classe IIa (règle 10) ▪ Régulateurs de pression de gaz médicaux : Classe IIb (règle 11) ▪ Lits d'hôpitaux électriques : Classe I (règle 13)
14 à 22	Règles particulières s'appliquant à des DM spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stents imprégnés de Sirolimus : Classe III (règle 14) ▪ Préservatifs masculins : classe IIb (règle 15)
<i>Note : En pratique, si plusieurs règles s'appliquent au dispositif, la classification la plus « haute » est retenue.</i>		

Tableau 1 : Règles de classifications des dispositifs médicaux et exemples (1)

Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) sont réglementés à part (règlement européen 2017/746 et directive européenne 98/79/CE) et ne rentrent pas dans la classification décrite ci-dessus. Les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) sont, quant à eux, réglementés par le règlement 2017/745 et la directive européenne 90/385/CEE. (1,4–6)

La classe du dispositif médical a un impact direct sur les contraintes soumises au fabricant pour la mise sur le marché.

1.2 Place de la qualité dans la mise sur le marché des dispositifs médicaux

1.2.1 Mise sur le marché et marquage CE

Lors de leur mise sur le marché, les DM qui sont réputés satisfaire aux exigences du règlement et/ou des directives doivent porter un marquage CE de conformité.(1) Pour ce faire, plusieurs procédures d'évaluation de la conformité s'offrent aux fabricants de DM. La plupart de ces procédures impliquent la certification du Système de Management de la Qualité (SMQ) de l'entreprise.

Les autorités compétentes des états membres de l'Union Européenne (ANSM en France) ont désigné des Organismes Notifiés (ON) pour assurer l'évaluation de la conformité des DM. Ces derniers ont une place centrale dans la mise sur le marché des DM car ils évaluent la performance et la sécurité des DM. La liste actualisée des ON est publiée au Journal Officiel (JO) de la Commission européenne, avec leur numéro d'identification et les tâches pour lesquelles ils ont été notifiés.

La Figure 2 décrit graphiquement les interactions entre fabricants, Organismes Notifiés et autorités compétentes pour la mise sur le marché des dispositifs médicaux :

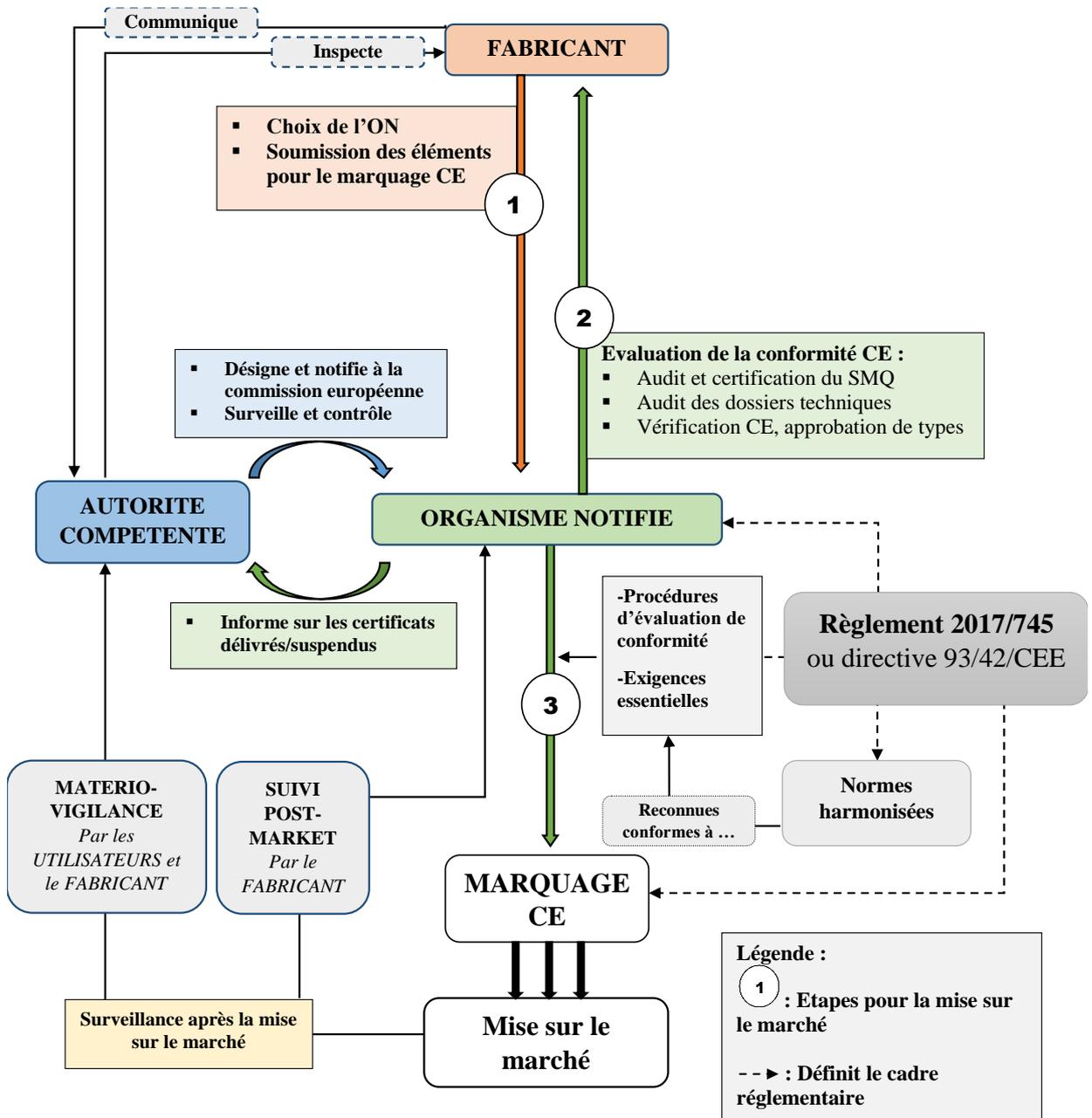


Figure 2 : Interactions entre fabricants, Organismes Notifiés et autorités compétentes lors de la mise sur le marché de DM (1,7)

(Schéma général, classe I exclue, voir « 1.2.3 Procédures d'évaluation de la conformité »)

1.2.2 Les Normes harmonisées dans l'évaluation de conformité CE

Le règlement européen 2017/745 (article 8) présume conformes les normes européennes harmonisées. En pratique, les ON se basent sur la conformité à ces normes européennes harmonisées pour certifier CE le dispositif. La liste des normes harmonisées est publiée au JO de l'Union Européenne.

La conformité aux normes harmonisées est également un outil fiable pour garantir un certain niveau de qualité des DM.

Dérivée de l'ISO 9001, la norme EN ISO 13485 « Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires » est la norme européenne harmonisée en matière de SMQ dans les dispositifs médicaux (Les évolutions de son contenu sont détaillées dans la seconde partie de cette thèse). Dans la majeure partie des procédures d'évaluation de conformité CE, le SMQ est audité par l'ON selon la norme EN ISO 13485. (8,9)

1.2.3 Procédures d'évaluation de la conformité

Les différentes procédures d'évaluation de la conformité sont décrites dans les annexes IX, X et XI du règlement 2017/745 et II, III, IV, V, VI et VII de la directive 93/42/CEE.(1,2) Le choix de la procédure est réalisé par le fabricant selon la classe du DM conformément à l'article 52 du règlement. La Figure 3 ci-dessous résume graphiquement les différentes options de procédures et leur mise en œuvre pour obtenir le marquage CE selon la classe du DM :

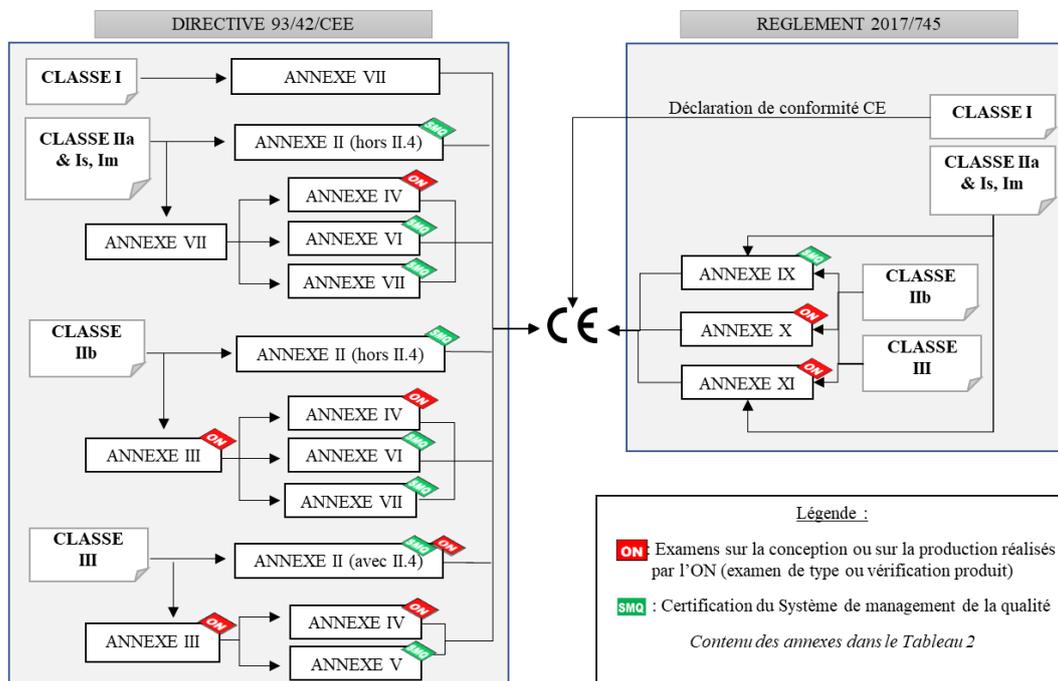


Figure 3 : Procédures d'évaluation de la conformité et applications aux classes de DM

(1,2,10)

A gauche, les procédures de la directives 93/42/CEE, à droite, celles du règlement 2017/745

Les DM de classe I, s'ils ne sont pas stériles et qu'ils ne possèdent pas de fonction de mesurage, ne requièrent pas l'intervention d'un ON et leur évaluation de conformité peut être réalisée sous la seule responsabilité du fabricant.

Pour les DM de classe IIa, IIb et III, différents choix de procédures s'offrent aux fabricants pour l'évaluation de la conformité et donc l'accès au marché :

- Evaluation de la conformité faisant intervenir un SMQ complet,
- Evaluation de la conformité faisant intervenir un SMQ partiel complété par des exigences supplémentaires,
- Evaluation de la conformité ne faisant pas intervenir de SMQ.

Le tableau 2 ci-dessous décrit les annexes utilisées pour l'évaluation de la conformité CE :

Annexes du règlement 2017/745	Annexes de la directive 93/42/CEE	Procédures d'évaluation de la conformité
IX	II	<p><u>Système complet d'assurance qualité / Evaluation de la conformité sur la base du SMQ et de la documentation technique.</u> L'ON n'évalue pas directement les produits mais bien le SMQ du fabricant. Le fabricant veille à l'application du SMQ pour tous les aspects de l'EN ISO 13485 : Conception, production, contrôle final et surveillance des DM. Une fois le SMQ certifié par l'ON, la mise sur le marché d'un DM est simplifiée et se fait sous forme de déclaration.</p> <p>Dans la directive 93/42/CEE, l'annexe II est aussi applicable aux DM de Classe III. Cependant, au vu des risques représentés par leur utilisation, l'évaluation de la conformité pour ces DM nécessite l'application du point 4 de l'annexe II (point exclu pour les classes IIa et IIb), qui consiste en un examen complet du dossier de conception.</p>
X	III	<p><u>Evaluation sur base d'un examen de type :</u> L'ON effectue une revue complète de la conception sur un échantillon représentatif de produit.</p>
XI	IV	<p><u>Vérification de la conformité du produit :</u> La vérification CE de conformité ne fait pas intervenir le SMQ. En contrepartie, cette évaluation impose des contraintes de contrôles des produits et des procédures de productions.</p>
XI – Partie A	V	<p><u>Assurance de la qualité de la production :</u> Mise en place et certification par l'ON d'un SMQ partiel ne couvrant pas la conception.</p>
XI – Partie B	VI	<p><u>Vérification du produit / Assurance de la qualité des produits :</u> Mise en place et certification par l'ON d'un SMQ partiel ne couvrant pas la conception et la production.</p>
IV	VII	<p><u>Déclaration CE de conformité :</u> Le fabricant déclare la conformité de ses DM aux exigences essentielles. On parle aussi d'auto-certification pour les classes I. Dans la directive 93/42/CEE, on utilise également l'annexe VII pour les classes Is, Im et IIa si elle est complétée par les annexes IV, VI ou VII.</p>

Tableau 2 : Annexes du règlement 2017/745 et de la directive 93/42/CEE décrivant les procédures d'évaluation de la conformité (1,2,10)

Les DM de classe Im et Is passent par les mêmes annexes que les DM de classe IIa, les exigences étant limitées aux aspects « métrologie » ou « stérile » du SMQ mis en place.

Le choix de la procédure d'évaluation de la conformité par le fabricant est stratégique. La première variable est la classe du DM. On observe sur la Figure 3 (page 22) que, plus on monte dans les classes de DM, plus l'ON intervient dans l'évaluation de la conformité. Lorsque la classification est ambiguë, le fabricant peut avoir un intérêt à présenter un dispositif avec une classe plus basse s'il souhaite s'affranchir de certaines contraintes réglementaires ayant un impact financier important sur l'entreprise. A contrario, une classe plus élevée peut être un gage de sécurité pour le produit et pour l'entreprise. Certaines entreprises avancent les classes du DM comme un argument commercial et concurrentiel étant donné que la mise sur le marché de ces produits reflète une grande maîtrise et une expertise de leur fabrication.

Le choix de mettre en place un SMQ complet est plutôt lourd mais permet une certaine souplesse pour la mise sur le marché de plusieurs DM dans un domaine d'activité défini. C'est pour cette raison que la plupart des entreprises qui conçoivent et produisent leurs dispositifs médicaux privilégient l'annexe II (SMQ Complet) . Pour une start-up ou une entreprise ne souhaitant commercialiser qu'un seul produit, les solutions ne faisant pas intervenir un SMQ complet peuvent être envisagées. Cependant, de nombreuses start-up et PME confient, en partie, la gestion de leur SMQ à des sociétés externes.

La refonte de ces procédures d'évaluation de la conformité des DM s'inscrit dans les évolutions réglementaires portées par le règlement 2017/745.

1.3 Evolution de la réglementation : Transition des directives vers les règlements

En 2012, la commission européenne a adopté un ensemble de mesures innovantes en santé en communiquant **deux propositions de règlements** aux exigences renforcées ayant pour but de réviser les directives 93/42/CEE sur les DM, 98/79/CE sur les DMDIV et 90/385/CEE sur les DMIA.(2,5,6)

En mai 2017, la publication au JO et l'entrée en vigueur de ces règlements ont initié une période de transition de 3 ans durant laquelle le marquage CE des DM pourra être fait selon ces directives ou ces règlements. Contrairement aux directives, ces règlements ne nécessitent pas de transposition en droit national dans chaque état membre.

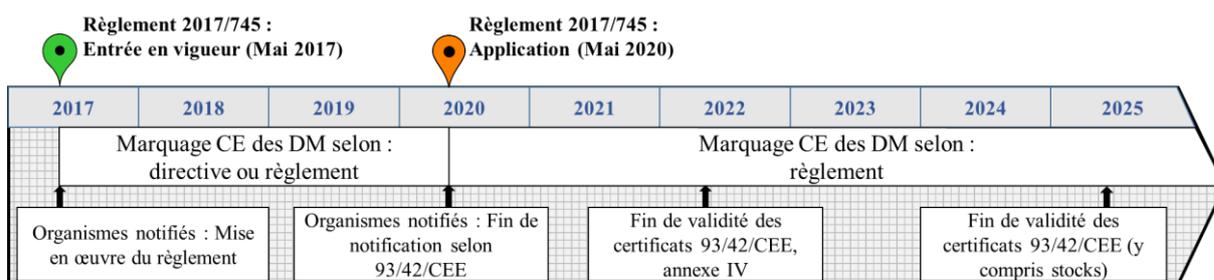


Figure 4 : Calendrier prévisionnel du remplacement de la directive 93/42/CEE par le Règlement DM(1,11,12)

Le règlement DM 2017/745 s'inscrit dans la lignée d'un premier amendement de la directive DM entré en vigueur en octobre 2007 (Directive 2007/47/CE). Cet amendement mettait notamment l'accent sur les obligations des fabricants en termes d'évaluation clinique pour tous les DM quelle que soit leur classe. D'autres précisions et exigences avaient été ajoutées à ce texte pour répondre aux principes de sécurité et aux évolutions technologiques : substances dangereuses et phtalates, classification des logiciels DM, retraitement, DM sur mesures, technologies de communication...

De nombreuses nouvelles dispositions et clarifications des lacunes réglementaires préexistantes sont présentées dans le règlement 2017/745. Trois points forts paraissent essentiels pour comprendre la tendance vers laquelle évolue cette réglementation :

- La **traçabilité** des DM, avec un **code d'identification unique** (UDI) pour chaque dispositif et la mise en route de la base de données européenne des dispositifs médicaux EUDAMED,
- La **surveillance des DM après commercialisation**, avec les rapports de sécurité périodiques (PSUR) que les fabricants devront transmettre à intervalles réguliers aux ON. Des rapports d'évaluation du suivi clinique après commercialisation sont également à prévoir et à intégrer à l'évaluation clinique,
- Le renforcement des exigences concernant les **évaluations cliniques** des DM : Les investigations cliniques deviendront obligatoires pour les classe III et les justifications pour y échapper seront exceptionnelles (ex : cas des innovations incrémentales à partir d'un DM préexistant).

L'application du règlement va avoir beaucoup de conséquences dans le paysage réglementaire et économique du dispositif médical. Les fabricants auront à allouer beaucoup plus de ressources humaines et financières dans les secteurs des affaires réglementaires et cliniques pour espérer rester pérennes. Les ON devront également se mettre au niveau des exigences du règlement pour ne pas se voir menacer de dénotification. En effet, les autorités compétentes contrôlent les organismes notifiés par les remontées d'informations relatives aux produits. En 2016, plusieurs ON ont cessé leurs activités pour cause de dénotification par leurs autorités compétentes. Ces situations mettent les fabricants concernés dans des situations souvent complexes (Certification de novo par un autre organisme notifié, remise à niveau des documentations techniques...). (13)

Bien que le règlement des DM ne soit vraisemblablement applicable qu'à partir de 2020, certains organismes notifiés ont donc déjà commencé à anticiper les exigences du texte en

renforçant leurs contrôles sur les évaluations cliniques et refusent de plus en plus des soumissions « borderline » appuyées par des dossiers incomplets.

Il incombe donc à tous les acteurs du DM d'anticiper et de se mettre rapidement au niveau de ces exigences pour ne pas avoir un écart trop important avec le règlement lorsqu'il sera d'application obligatoire.

2. La qualité dans le secteur des dispositifs médicaux

2.1 La démarche qualité

2.1.1 Définitions essentielles

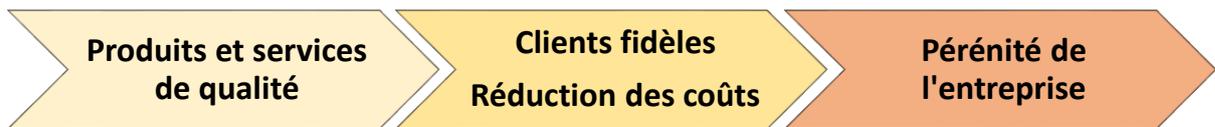
Avant de parler de qualité, il est important de définir avec précision les termes utilisés. Les définitions ci-dessous sont celles données par l'ISO 9000, norme de référence du vocabulaire qualité des systèmes de management de la qualité.(14)

– Qualité :	« Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences »
– Conformité :	« Satisfaction d'une exigence »
– Exigences :	« Besoins ou attentes formulés, habituellement implicites, ou imposés »
– Clients :	« Organisme ou personne qui reçoit un produit »
– Amélioration continue :	« Activité régulière permettant d'accroître la capacité à satisfaire aux exigences »
– Assurance de la qualité :	« Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites »
– Management de la qualité :	« Activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité »

2.1.2 Satisfaire des exigences : pour qui, pourquoi ?

Mettre en place une démarche qualité dans une activité a pour but de produire des biens ou des services répondant aux exigences de la personne à qui ils sont destinés : le client. Dès lors, une démarche qualité réussie est celle qui est tournée vers le client et ses attentes.

La mise en place d'une démarche qualité dans une entreprise a principalement pour but d'améliorer la compétitivité de l'entreprise.



De ce fait, la démarche qualité apporte des bénéfices à tous les acteurs de l'activité dans laquelle elle est mise en place.

Pour les dispositifs médicaux, deux composantes principales de la qualité permettent au produit de satisfaire aux exigences « client ». Ce sont les exigences de **sécurité** et de **performance** qui sont requises par les exigences réglementaires. Ces aspects sont centraux dans l'ISO 13485.

2.1.3 La qualité dans l'industrie : bref historique

La qualité a évolué au cours du XXe siècle afin de satisfaire et fidéliser le client. Les entreprises ont fait preuve d'initiative pour rester compétitives en développant leur organisation (15):

- | | | |
|-------------|----------|--|
| 1940 | à | – La qualité se restreint à la conformité. Avec l'essor de l'organisation scientifique du travail, les entreprises créent des services « contrôles » dont les responsabilités se limitent aux contrôles à postériori des produits, pour en garantir la conformité. |
| 1950 | | |
| 1960 | | – Intégration des contrôles tout au long de la chaîne de production et intégration des fournisseurs dans la démarche de progrès. |
| 1970 | | – Deming et Juran proposent l'amélioration continue avec 3 composantes : prévention pour empêcher les non conformités, maîtrise statistique des procédés pour repérer les dérives et amélioration continue pour la résolution de problème de manière définitive. |
| 1980 | | – Pour fournir un gage de qualité et fidéliser le client apparaît la notion d' assurance qualité : donner confiance au client en la capacité de l'entreprise à produire de la qualité. Cela passe par des dispositions qualité en production, achats, logistique, maintenance, etc. |
| 1990 | | – Apparitions des premières certifications ISO 9001 en France. La démarche qualité s'étend à la conception, la métrologie et aux ressources humaines. Le but est de démontrer que l'organisation globale de l'entreprise contribue à la conformité et à la qualité des produits. |
| 2000 | | – La version ISO 9001 : 2000 fait évoluer l'assurance qualité vers le management de la qualité . (8,15) L'organisation doit être centrée sur les besoins du client et sur la mesure de sa satisfaction. Les organismes déploient une organisation en processus (cf. section 2.2.2 ci-dessous), avec des objectifs et des indicateurs. |

Au cours de l'histoire de la qualité, différents principes se sont imposés comme bases du management de la qualité. Les méthodologies et outils associés à ces principes ont permis une application pratique chez les différents organismes.

2.2 Méthodologies et outils

2.2.1 L'amélioration continue

L'un des principes fondamentaux du management de la qualité est l'amélioration continue représentée par la méthodologie PDCA.

Le **PDCA** ou **Roue de Deming** est un concept théorique de méthodologie fondée sur une notion de cycle en 4 étapes, chacune entraînant une autre : Plan, Do, Check, Act. Popularisé au Japon avec ses premières applications dans l'industrie automobile japonaise (Toyota Production System entre autres), le concept a été remis à l'ordre du jour par l'ISO 9001 et le management de la qualité.(8,15,16)

La figure 4 est une représentation classique de la roue de Deming escaladant la pente du progrès.

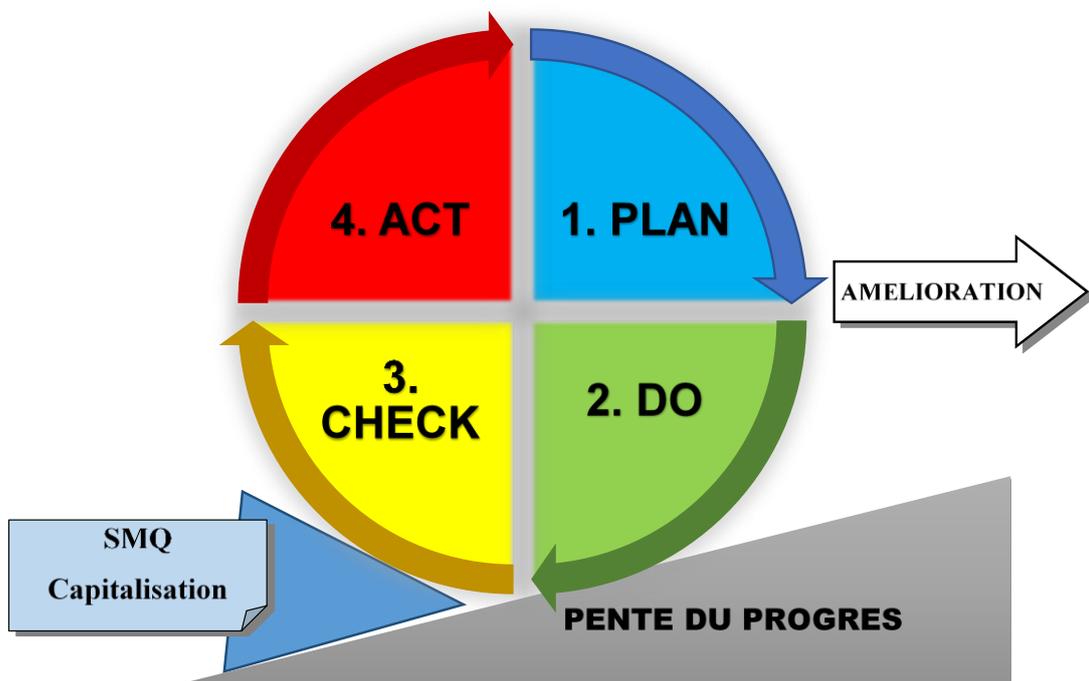


Figure 5 : PDCA ou Roue de Deming : représentation usuelle. (8,15,16)

Les quatre étapes sont :

PLAN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Planification : <ul style="list-style-type: none"> ○ Définir clairement les objectifs – Où veut-on aller ? ○ Etablir un plan d'action préliminaire, attribuer des pilotes et des échéances pour chaque tâche,
DO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réalisation des tâches : <ul style="list-style-type: none"> ○ Mettre en œuvre les différentes actions planifiées,
CHECK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contrôle <ul style="list-style-type: none"> ○ Vérification de la mise en œuvre des actions (Utilisation d'indicateurs qualité, audits...etc.), ○ Mesure de l'efficacité et de l'efficience des actions,
ACT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ajuster et réagir : <ul style="list-style-type: none"> ○ Aux bons résultats, en capitalisant sur les améliorations, en généralisant les bonnes pratiques mises en œuvre, ○ Aux mauvais résultats, relance d'un PDCA de « correction ».

L'application répétée d'une telle démarche assure l'amélioration continue et un SMQ efficace permet d'empêcher les retours en arrière (capitalisation sur les bonnes pratiques schématisée par la cale bloquant la roue lorsqu'elle avance). Plutôt que de simplement faire et contrôler, l'ajout de la planification conditionne la réussite de la mise en œuvre de toute la boucle. L'étape qui permet l'amélioration continue est « ACT » : cette dernière, si elle est bien réalisée, donne l'opportunité de relancer un ou plusieurs PDCA en réponse aux bons et/ou aux mauvais résultats constatés à l'étape « CHECK ».

D'autres méthodologies ont émergé à partir du PDCA, principalement en décomposant les étapes ou en y ajoutant de nouvelles pour permettre d'affiner l'efficacité du cycle. Parmi ces PDCA revisités, on retrouve par exemple le **D-PDCA-C**, rajoutant au PDCA classique une étape initiale de diagnostic (**D**) permettant d'établir un constat chiffré de la situation actuelle et/ou une étape finale de contrôle (**C**) incluant l'évaluation et la validation du bilan des actions. (8,15,16)

Ces méthodologies peuvent être mises en œuvre à tous les niveaux dans une entreprise : mise en place du système qualité, management des processus, gestion de projets, résolution de problèmes... Bien que n'étant pas explicitement décrite dans les exigences normatives de l'ISO

13485, la méthodologie PDCA se retrouve à plusieurs niveaux. Dans la partie II de cette thèse, la méthodologie PDCA sera indiquée lorsqu'elle sera nécessaire à la compréhension de la norme.

2.2.2 L'approche processus

Un autre grand principe du management de la qualité est l'approche processus. Toute activité qui reçoit un élément d'entrée et le transforme en élément de sortie doit être considérée comme un processus. Un élément de sortie d'un processus constitue souvent l'élément d'entrée du processus suivant.

Par exemple, un processus de conception donnera des éléments d'entrée (spécifications de production) pour le processus de production.

L'entreprise va donc traduire ses objectifs (politique qualité) en processus et en sous-processus. Les processus retrouvés classiquement se répartissent en trois catégories :

- **Les processus de réalisation** : Conception, achat, production, livraison...
- **Les processus support** : Ressources, contrôles, systèmes d'information (documentation, informatique),
- **Les processus de management** : Pilotage stratégique et responsabilités.

En découpant l'activité en processus pertinents, l'organisme va pouvoir piloter efficacement avec des indicateurs et objectifs propres à chaque processus. Pour le pilotage de ces processus, l'entreprise définit un pilote (en général le responsable d'un service), qui va mettre en œuvre, suivre et améliorer l'efficacité du processus dont il a la charge. Le pilote est également l'interface entre l'activité concernée et la direction.

2.2.3 Principaux référentiels normatifs

L'harmonisation des pratiques passe par l'établissement de documents de référence, édités par des organismes de normalisation (AFNOR, CEN, ISO, CEI...) composés d'experts du

domaine. Une norme est, par définition, d'application volontaire mais l'application d'une norme peut avoir différentes finalités, notamment :

- Assurer un certain niveau de qualité en utilisant les outils et les spécifications qu'elle propose,
- Démontrer la conformité à des exigences réglementaires (ex : Réponses aux exigences essentielles et certification annexe II.3 dans le DM, cf. 1.2.3),
- Etre un argument concurrentiel et commercial (Ex : revendication de l'ISO 9001).

En dehors de l'ISO 13485 traitée plus en détail dans le Partie II de cette thèse, d'autres référentiels ont une place de premier ordre dans l'industrie du dispositif médical. Au même titre que l'ISO 13485, les normes ISO 14971 et CEI 62366 font partie des normes dites « **horizontales** », s'appliquant à tout DM sans distinction de classe. Ces deux normes sont largement utilisées pour assurer le maintien des performances et la sécurité du produit :

- **ISO 14971** : Permet la mise en place d'un processus de gestion des risques associé au produit. La norme apporte de nombreux exemples et outils permettant de comprendre comment traduire les principes en termes opérationnels et construire un dossier de gestion des risques (ce dossier constitue un élément central de la documentation technique). (17)
- **CEI 62366** : Permet la mise en place d'un processus et la construction d'un dossier d'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation destiné à évaluer et prévenir les erreurs d'utilisation du DM et les mésusages.(18)

Parmi les normes « **horizontales** », on retrouve également les normes concernant les bonnes pratiques d'étiquetage et de notices :

- EN 1041 : Informations fournies par le fabricant,
- EN 980 et ISO 15223-1 : Symboles standardisés.

Des normes dites « **transversales** » s'appliquent à des grands groupes de DM, comme par exemple :

- Normes sur l'évaluation biologique de la série des ISO 10993 : « Evaluation biologique des dispositifs médicaux »,
- Norme sur les investigations cliniques ISO 14155 « Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques »,
- Normes sur les logiciels des DM CEI 62304 « Logiciels de dispositifs médicaux - Processus du cycle de vie du logiciel »,
- Normes relatives aux méthodes de stérilisation.

Enfin, les normes, dites « **verticales** » ne s'appliquent qu'à certains types ou sous-groupes de DM, c'est le cas, par exemple, des normes techniques :

- ISO 15798 : « Implants ophtalmiques - Dispositifs ophtalmiques viscoélastiques »,
- EN 12470 : « Thermomètres médicaux ».

3. Marché du DM aujourd'hui et demain

3.1 Un marché dynamique

En 2015, le marché global du DM était estimé à 20Mds€ et il continue de connaître une forte croissance. Ces entreprises étant majoritairement des TPE et PME, le nombre d'entreprises certifiées ISO 13485 permet de se rendre compte de l'évolution du marché :

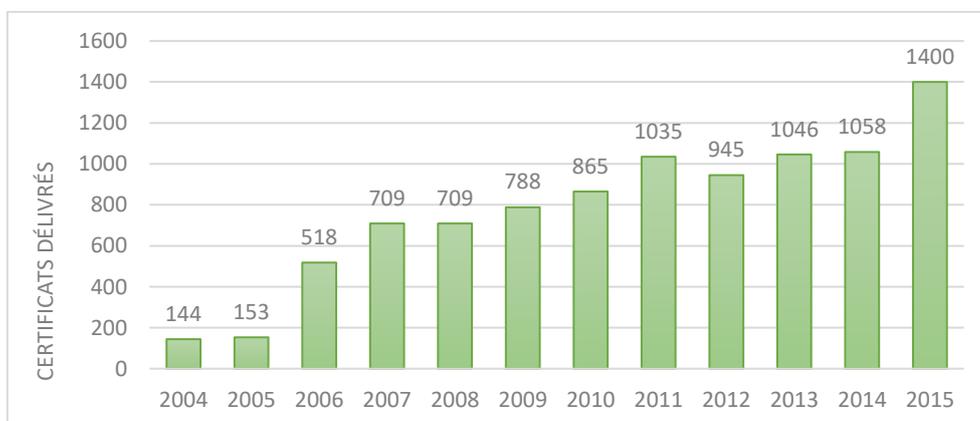


Figure 6 : Nombre de certificats ISO 13485 délivrés par an en France de 2004 à 2015 (19)

Le nombre de dispositifs médicaux sur le marché augmente également et surtout dans la classe IIa. La Figure 7 correspond aux nombres de DM déclarés à l'ANSM après avoir obtenu le marquage CE par l'ON. Ce graphique reflète ainsi le nombre de DM mis chaque année sur le marché en France, et par extension en Europe :

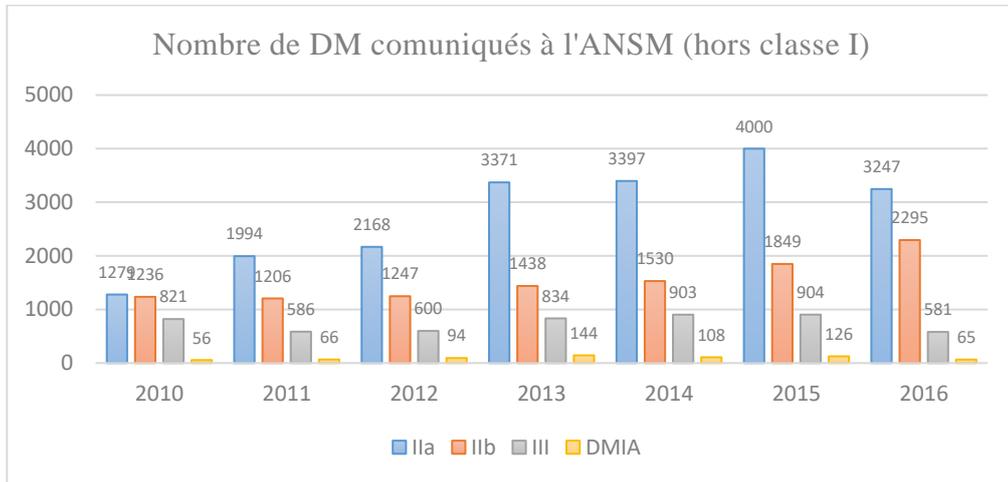


Figure 7 : Nombres de DM communiqués à l'ANSM de 2010 à 2016 (20)

La consommation de DM connaît également une forte croissance depuis plusieurs années. La Figure 8 est réalisée à partir des chiffres de la CSBM (Consommation des soins et biens médicaux) de 2015. Ce graphique représente l'évolution des dépenses des postes « autres bien médicaux » (comprenant les DM) et médicaments ainsi que l'évolution de la CSBM totale :

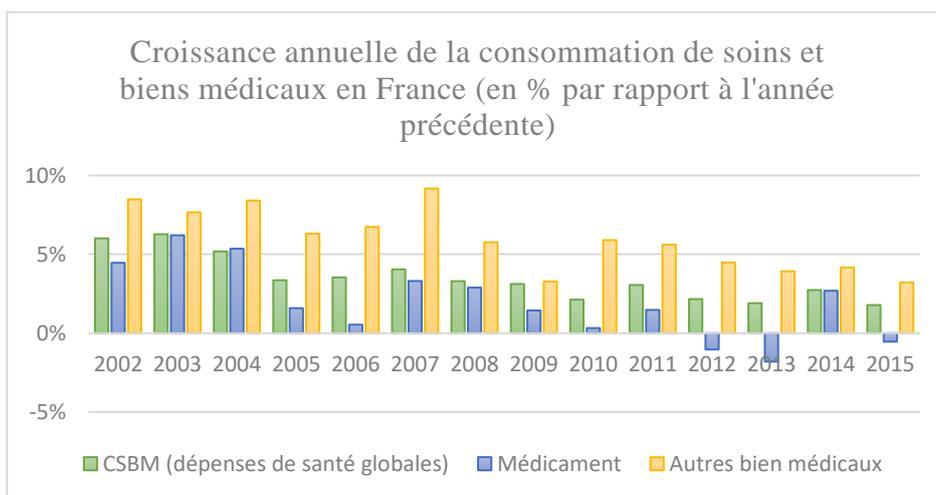


Figure 8 : Evolution de la consommation de DM comparée à la CSBM totale et aux médicaments. (21)

Les dépenses des « autres biens médicaux » restent très dynamiques par rapport aux dépenses de soins globales : en 2015, les prothèses, orthèses et VHP (véhicules pour handicapés physiques) progressent de 7,0 %, et les matériels, aliments et pansements de 5,4 %. Entre 2010 et 2015, la croissance de ces deux postes était relativement proche, d'environ 4.5 % par an. A titre de comparaison, les dépenses de santé globales affichent une moyenne annuelle de l'ordre de +2% sur cette même période. Les dépenses liées aux médicaments auparavant très dynamiques (+4,9 % par an entre 2001 et 2010) ont seulement progressé de 0,90% en moyenne par an, avec trois baisses historiques (-1,3 % en 2012, -1,7 % en 2013, et -0.5% en 2015). (21)

Le dynamisme du marché du DM est en partie dû au rythme d'innovation très soutenu avec un turn-over des produits très court. Ce phénomène est notamment lié à l'application de nouvelles technologies aux DM.

3.2 Technologies innovantes et problématiques associées

Le XXI^e siècle s'est vu considérablement influencé par la montée des technologies numériques et sans fil : Ecrans tactiles, Wifi, Bluetooth et Smartphones ont conquis le quotidien d'une grande partie de la population.

Dans le domaine du DM, de nombreuses start-up et PME étudient la faisabilité et développent des solutions alternatives aux traitements actuels, basées sur ces nouvelles technologies et s'intégrant au quotidien des patients. Parmi ces solutions, notons les objets connectés en ambulatoire (ex : Glycomètre connecté avec application sur Smartphone) ou à l'hôpital (ex : Echographe portatif) ainsi que les solutions de télémédecine et même de téléchirurgie (des opérations à distance à l'aide d'instruments robotisés).

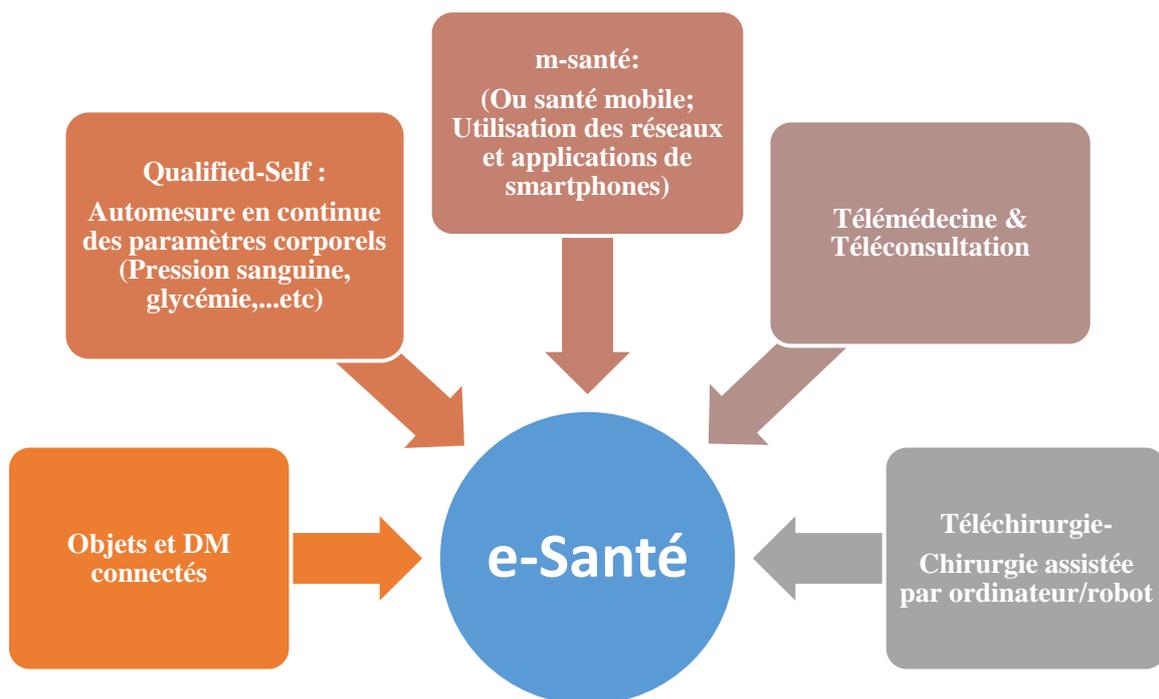


Figure 9 : L'e-santé et ses composantes applicables au dispositif médical

De nombreuses problématiques réglementaires se posent pour ces produits de e-santé. Face à la popularisation très rapide de ces produits, la réglementation n'a pas su s'adapter assez

vite pour contrôler le marché et délimiter franchement la frontière entre « gadgets » et dispositifs médicaux. C'est pourquoi, de nombreux objets connectés et applications de smartphones ne sont actuellement pas marqués CE conformément à la directive 93/42/CEE (ou au règlement 2017/745) alors qu'ils revendiquent une finalité médicale les faisant complètement tomber dans le périmètre de la réglementation des DM.

Le règlement 2017/745 apporte de nombreuses exigences concernant l'e-santé et les logiciels DM :

- La limite avec les applications « bien-être » devient plus nette,
- Les règles de classifications se durcissent pour les logiciels (Annexe VII). Un logiciel fournissant des informations pour prendre des décisions thérapeutiques/diagnostiques est désormais en classe IIa, IIb s'il entraîne un risque de détérioration de l'état de santé ou en classe III s'il entraîne un risque de mort ou de détérioration irréversible,
- Les exigences en termes de performance et de sécurité se précisent, ainsi que les vérifications et validations nécessaires. (1)

L'avènement des nouvelles technologies numériques dans le DM apporte également des problématiques concernant la gestion des données de santé à caractère personnelle. La collecte, le stockage et le traitement de ces « *Big Data* » en santé devront être réalisés en prenant en compte des considérations éthiques et réglementaires (CNIL, ANSSI,) et les fabricants devront composer avec les outils de cybersécurité appropriés tels que l'anonymisation, la protection contre le piratage... etc.

Partie II : L'ISO 13485 : 2016, évolution des exigences

Le contexte réglementaire de la norme ayant été défini, la présente partie est destinée à présenter la norme ISO 13485 version 2016 en 3 points :

- Une brève introduction sur la genèse de la norme, le processus de normalisation et l'historique des versions,
- Une partie se focalisant sur les nouvelles approches et les nouvelles exigences de l'ISO 13485 : 2016, leurs enjeux et leurs impacts,
- Une conclusion sur les problématiques de la version actuelle et les probables évolutions de la norme dans les années à venir.

1. Genèse de la norme

1.1 Normalisation nationale, européenne et internationale : NF EN ISO

L'organisation internationale de normalisation « ISO » établit des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus. Les projets de norme sont élaborés par des comités d'experts pour ensuite être votés pour faire consensus. Ces comités d'experts sont notamment composés d'experts et d'industriels du secteur.

Certaines de ces normes (dont fait partie l'ISO 13485) sont reprises par le Comité Européen de Normalisation (CEN) qui se charge de la normalisation au niveau européen sur les mêmes principes que les projets des normes ISO (vote ou enquête auprès des membres).

Le règlement du CEN impose que les Normes européennes adoptées par ses membres soient transposées en normes nationales au plus tard dans les six mois après leur ratification et que les normes nationales en contradiction soient annulées. En France, c'est l'Association française de normalisation (AFNOR) qui est en charge de la transformation en norme « NF EN ISO ». En dehors de la langue, aucun changement n'est opéré dans le **corps de la norme** entre une version

ISO, une version EN ISO et une version NF EN ISO. Cependant, des ajouts peuvent apparaître dans les annexes : c'est le cas des annexes Z (Tableau 3) absentes de la version ISO 13485, mais ajoutées à partir de 2012 dans la norme EN ISO 13485.(22)

Dans le cadre l'EN ISO 13485 : 2016, le CEN a fixé une période transitoire permettant l'adaptation des produits à cette nouvelle norme, période durant laquelle les membres du CEN ont l'autorisation de maintenir les normes nationales en vigueur (versions 2012 et 2016). En conséquence, la NF EN ISO 13485 : 2012 reste en vigueur jusqu'en mars 2019. Au-delà de cette date, seule la version 2016 restera en vigueur.

1.2 Historique et évolutions de la norme

Initialement, la norme concernant le système de management de la qualité appliqué aux dispositifs médicaux était la Norme EN 46001, remplacée en 1996 par la première version de l'ISO 13485.(23)

La version ISO 13485 : 2003 fut la première modification apportée à la norme. Son texte est harmonisé avec le contenu de l'ISO 9001 : 2000. La majeure partie des exigences sont identiques mot pour mot (L'annexe B de l'ISO 13485 permet de faire le parallèle entre les deux normes). La différence principale est que l'ISO 13485 ne met pas l'accent sur l'amélioration continue pour la satisfaction client mais pour la satisfaction des exigences réglementaires, c'est-à-dire la performance et la sécurité du DM. Toujours dans cet esprit, la norme relative aux DM met en lumière l'importance de la gestion des risques et de la maîtrise de la conception dans la sécurité et la performance du DM. (23)

La version ISO 13485 : 2012 est parue en février 2012 (24). Par rapport à la version de 2003, il n'y a aucune modification dans le corps de la norme. La nouveauté consiste en l'ajout d'annexes qui développent de manière plus explicite l'obligation pour les dispositifs médicaux de se conformer également aux exigences réglementaires :

Annexes de l'ISO 13485 : 2012	Référentiels réglementaires mis en correspondance avec l'ISO 13485 : 2012	Produits concernés
ZA.1	Annexe II de la Directive 90/385/CEE	DMIA
ZA.2	Annexe V de la Directive 90/385/CEE	DMIA
ZB.1	Annexe II de la Directive 93/42/CEE	DM
ZB.2	Annexe V de la Directive 93/42/CEE	DM
ZB.3	Annexe VI de la Directive 93/42/CEE	DM
ZC.1	Annexe III de la Directive 98/79/CE	DMDIV
ZC.2	Annexe IV de la Directive 98/79/CE	DMDIV
ZC.3	Annexe VII de la Directive 98/79/CE	DMDIV

Tableau 3 : Annexes Z et textes réglementaires associés(24)

Ces annexes établissent la correspondance entre les exigences réglementaires et normatives, permettant ainsi une meilleure compréhension de l'utilisation de la norme dans les exigences de système qualité des directives.

La version ISO 13485 : 2016 est parue en Mars 2016 et apporte plusieurs nouvelles exigences « mineures » ainsi qu'une nouvelle approche de la qualité (non expressément décrite dans la précédente version). Ces exigences et leurs approches seront discutées dans les parties suivantes. (25). L'EN ISO 13485 : 2016 a été ajoutée à la liste des normes harmonisées du JO de la commission européenne le 17/11/2017.

Les normes ISO sont réexaminées tous les cinq ans afin d'établir s'il est nécessaire de les réviser afin qu'elles gardent toute leur actualité et leur pertinence pour le marché. L'ISO 13485 : 2016 est destinée à refléter les pratiques les plus récentes en matière de système de management de la qualité, notamment les évolutions technologiques ainsi que les changements relatifs aux attentes et aux exigences d'ordre réglementaire. (25,26)

2. Nouvelles exigences et aspects opérationnels de l'ISO 13485 : 2016

2.1 Préambule

Cette partie décrit les nouvelles exigences apportées par l'ISO 13485 : 2016 en comparaison avec l'ISO 13485 : 2003 (dont le corps du texte a été repris de façon identique dans la EN ISO : 13485 : 2012) (9,24). Lorsque j'utilise les termes « nouvelles exigences », cela correspond aux exigences qui n'étaient pas présentes dans le texte des versions précédentes, ce qui **ne sous-entend pas nécessairement une réelle nouveauté dans les pratiques**. Toutes les modifications entre les deux textes ne sont pas traitées ci-dessous, certaines ayant un impact très faible ou modéré. Je citerai les principaux changements, les nouvelles approches et les exigences réellement renforcées. Les nouvelles définitions sont également brièvement traitées. La méthodologie pour identifier tous les écarts entre les deux versions sera décrite dans la partie III de cette thèse et doit, en pratique, être menée lors d'un projet de mise en conformité à l'ISO 13485 : 2016 à partir des versions 2003 ou 2012.

Dans un souci de clarté et de compréhension, ne sont également pas présentées les exigences communes avec les versions antérieures qui sont comprises et maîtrisées par la plupart des entreprises ayant un SMQ. Lorsque nécessaire, un bref rappel à ces exigences est fait pour remettre les nouvelles exigences dans leur contexte. Pour faciliter la lecture de la nouvelle version, les évolutions des exigences sont présentées aux lecteurs de la norme dans **l'annexe A** de l'ISO 13485 : 2016.

Lorsqu'approprié, des exemples ou des outils sont donnés pour permettre une compréhension de l'utilisation de la norme au sein d'un SMQ. Les interactions entre processus seront également mises en avant dans des schémas synthétiques.

Un système de management de la qualité devant être adapté à la structure et à la finalité de l'organisme, les exemples et outils repris ci-dessous ne sont pas exhaustifs et sont décrits ici dans un but de compréhension des exigences. Une **démarche souple et intelligente** doit être menée

lors de la mise en place d'un SMQ pour permettre de répondre de manière efficiente aux exigences de la norme.

2.2 Modification des définitions et terminologie

Le chapitre 3 de la norme version 2016 apporte plusieurs nouvelles définitions qui complètent les définitions existantes. Ces définitions viennent appuyer les nouvelles exigences ou étendre le champ d'application d'exigences préexistantes. L'introduction de la norme version 2016 précise effectivement que ces définitions ne prévalent pas sur les définitions réglementaires applicables.

Le tableau ci-dessous reprend les modifications apportées aux définitions ainsi que les impacts sur les exigences associées. Pour l'énoncé des définitions, il faut consulter la norme.

Termes définis		Apport et impact de la version ISO 13485 : 2016	
Représentant autorisé	Nouvelles définitions dans la norme, issues du guide GHTF/SG1/N055 : 2009. Ces rôles réglementaires sont définis ici pour soutenir les exigences 4.1.1 et 4.1.2. L'ISO 13485 : 2016 définit ces rôles comme éléments d'entrée dans la détermination des processus de l'entreprise pour rappeler l'importance de maîtriser chaque étape du cycle de vie, même lorsqu'elle est externalisée. (Note : une entreprise peut avoir plusieurs rôles à la fois, distributeur d'un DM « X » et fabricant d'un DM « Y »).	Distributeur	
Importateur			
Fabricant			
Cycle de vie		Nouvelle définition permettant de préciser le champ d'application de la norme.	
Famille de dispositifs médicaux	Nouvelle définition pour la compréhension des nouvelles exigences 4.2.3 (dossier du dispositif médical) et 7.3.10 (dossier de conception), ces exigences précisant que ces dossiers peuvent être réalisés pour des « familles de DM ».		
Evaluation clinique	Nouvelle définition pour (re)préciser le champ d'application de la validation de conception.		
Evaluation des performances	Nouvelle définition pour préciser le champ d'application de la validation de conception. Cette définition ne s'applique ici que pour les DMDIV. La réglementation prévoit pourtant pour les DM une évaluation des performances dans		

Termes définis		Apport et impact de la version ISO 13485 : 2016	
		des cas exceptionnels où les données cliniques ne permettent pas une démonstration pertinente des performances et de la sécurité (Ex : règlement 2017/745, Chapitre VI, article 61, point 10).	
Surveillance après mise sur le marché		Définition ajoutée pour faire le lien avec les exigences réglementaires.	
Réclamation client		La définition de « réclamation client » a été révisée pour y inclure l'aptitude à l'utilisation (Erreurs d'utilisation, mésusages...). Cela permet d'alimenter le dossier d'aptitude à l'utilisation de la même manière que le dossier de gestion des risques. Dans la même optique, l'aptitude à l'utilisation a été rajoutée à la liste des éléments à prendre en compte au cours de la conception (Voir paragraphe « Conception et développement » de cette partie II).	
Produit		Nouvelles définitions pour (re)préciser le champ des exigences (Le produit n'est pas uniquement matériel et comprend tout ce qui sort d'un processus).	
Produit acheté			
Risque		Nouvelles définitions issues de l'ISO 14971 : 2007 pour préciser le champ d'application de la gestion des risques et l'approche risque.	
Gestion des risques		Note : La norme précise que le « risque » est défini différemment dans l'ISO 9001 :2015).	
Système de barrière stérile		Nouvelle définition issue de l'ISO 11607-1 : 2006 pour étendre le champ d'application de la validation de la stérilisation à	
Dispositif médical actif		La définition a été retirée.	

Tableau 4 : Définitions nouvelles ou révisées de la version ISO 13485 : 2016(25)

Le terme « exigences réglementaires applicables » est repris plus d'une vingtaine de fois dans la version de 2016. Bien qu'il n'apporte pas de réelles nouveautés, il souligne l'importance de prendre en compte la réglementation dans les éléments d'entrée du SMQ (l'orientation client

inclut la réglementation) et des processus. Le terme « documenter » est également récurrent dans la version 2016 (traité dans le paragraphe 2.4 « documentation »).

2.3 Nouvelle approche : l'approche par les risques

2.3.1 L'approche par les risques dans l'ISO 13485 : 2016

Définie au chapitre 4.1.2 de la norme, la maîtrise du SMQ basée sur une approche risque est le principal changement apporté par cette révision. Les exigences précisent que l'organisme doit « *appliquer une approche fondée sur les risques en ce qui concerne la maîtrise des processus appropriés nécessaires au système de management de la qualité* » (25).

Cette approche est à visée de pilotage, de décision, et de maîtrise des processus dans le fonctionnement de l'entreprise. Grâce à elle, l'entreprise va mettre en place les actions de maîtrise préventives en face des risques liés aux processus qui peuvent avoir un impact sur le système et les produits. Elle était implicite dans les normes de management de la qualité et était naturellement pratiquée par les organismes (à des niveaux plus ou moins élevés). Il est à noter que la norme n'est pas aussi explicite sur le champ d'application et la méthodologie de l'approche risque par rapport à d'autres référentiels tels que **l'ISO 9001 : 2015** ou les **BPF 2015/12 Bis** (27,28). Il est donc intéressant de consulter ces référentiels pour voir comment ils intègrent les exigences de l'approche risque pour comprendre comment la mettre en place pour l'ISO 13485. Les deux approches seront détaillées dans les chapitres suivants.

Il est essentiel de ne pas confondre cette approche avec la gestion des risques du dispositif médical (selon l'ISO 14971) qui correspond à une maîtrise des risques liés au produit tout au long de son cycle de vie. Cette dernière permet l'évaluation et l'acceptation de la balance bénéfice/risque de chaque DM. L'ISO 14971 est donc une norme axée « produit » et elle n'impose pas de système qualité pour son fonctionnement mais précise que la maîtrise des risques peut couvrir le SMQ.

2.3.2 Comprendre l'approche risque : parallèle avec l'ISO 9001 : 2015

L'ISO 9001 : 2015 est une révision majeure de l'ISO 9001 depuis la version de 2000. Un nouveau principe a été ajouté dans la gestion de la qualité au sein des organismes : la notion de risque (déjà présente et implicite dans la gestion des processus, mais pas clairement identifiée en tant que principe de base du SMQ). (27)

La nouvelle définition de risque dans l'ISO 9001 : 2015 est : « *l'effet de l'incertitude sur un résultat escompté* » (29). L'effet sur le résultat attendu peut être négatif ou positif (Le terme « opportunité » est utilisé dans l'ISO 9001 : 2015 pour traduire la notion de risque « positif » exploitable par l'entreprise). L'organisme va pouvoir décider de sa réaction face aux risques et opportunités identifiés au regard de l'effet positif ou négatif du risque, de sa probabilité, des ressources nécessaires à sa maîtrise...etc. L'action entre ensuite dans la planification globale du SMQ et suit donc le principe du PDCA dans son application.

Il est à noter que l'ISO 9001 : 2015 n'impose pas de méthode pour l'analyse des risques et opportunités. Celle-ci peut être quantitative (avec des probabilités et effets chiffrés) ou qualitative selon le processus analysé.

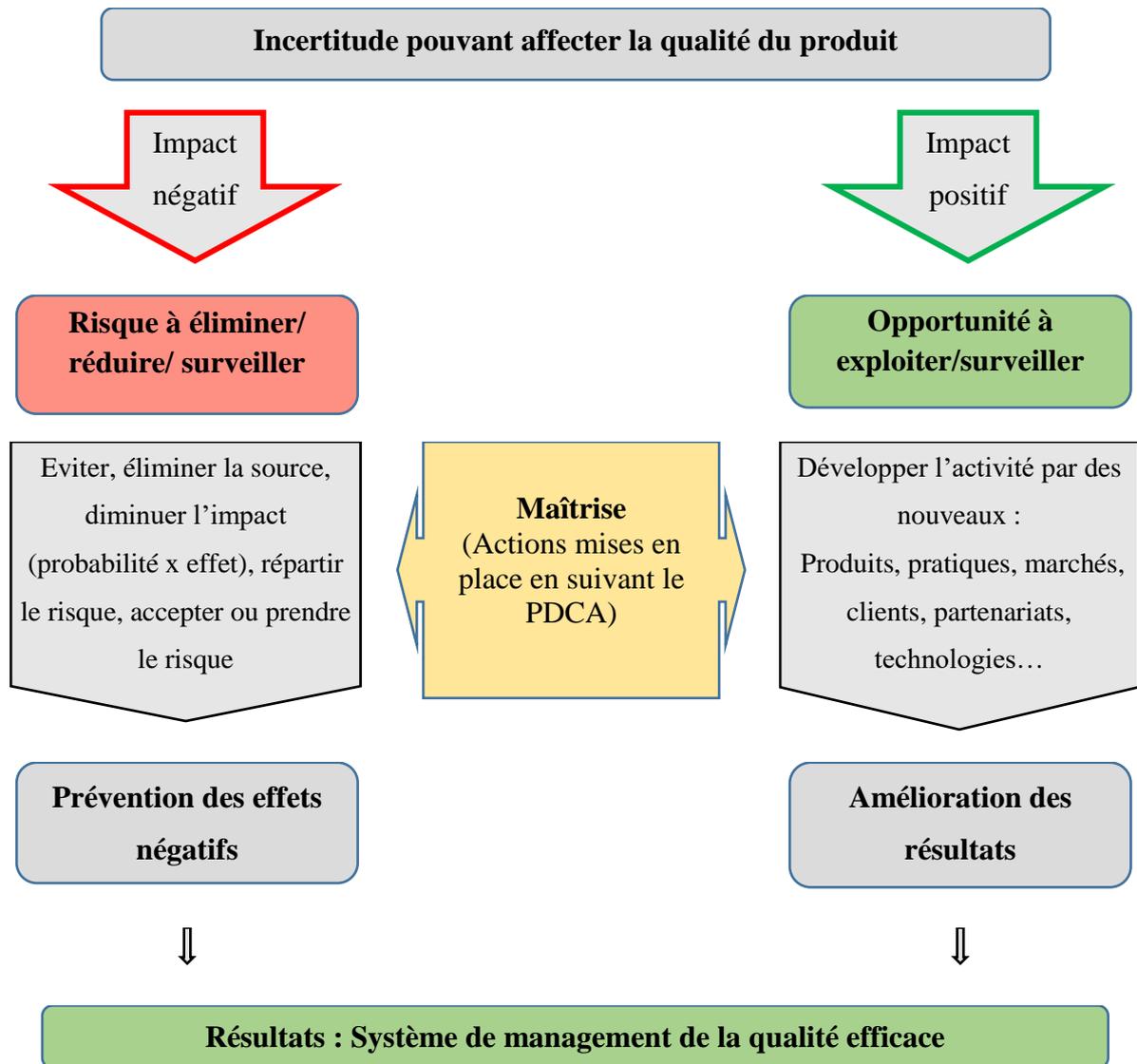


Figure 10 : Représentation graphique de l'approche risque et opportunité de l'ISO 9001 : 2015 (27)

Exemple :

Le risque lié à l'apparition d'une nouvelle technologie sur le marché représente un certain niveau d'incertitude qui peut être :

- « Négatif » (risque qu'elle soit brevetée et exploitée par un concurrent),
- « Positif » (opportunité concurrentielle pour l'organisme).

L'entreprise va donc évaluer la probabilité d'apparition d'une nouvelle technologie et déterminer son impact sur ses parts de marché dans les deux cas. Ensuite, elle va mettre en face de ces risques et opportunités des actions adaptées comme mettre en place une veille concurrentielle, une veille technologique, définir les ressources humaines et financières pour racheter ou breveter la technologie, établir une stratégie de communication externe...etc. Les actions seront mises en place suivant un PDCA, en fixant des indicateurs permettant la réévaluation de l'efficacité de l'action à moyen et long terme.

Fin de l'exemple

La notion d'opportunité s'applique plus difficilement à l'ISO 13485 : 2016. En effet, la norme est axée sur la sécurité et les performances du DM et non pas sur la satisfaction client et l'aspect concurrentiel (les opportunités sont clairement des leviers stratégiques et concurrentiels selon la note 2 du paragraphe 6.1.2 de l'ISO 9001 : 2015). L'esprit ISO 13485 visera en premier lieu la réduction des effets négatifs impactant le produit ou le système.

2.3.3 Comprendre l'approche risque : parallèle avec les BPF 2015/12Bis

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à usage humain ont également évolué dans le sens de l'approche des risques. En effet, le fascicule 2015/12bis des BPF contient de nombreuses exigences révisées pour y intégrer des décisions et justifications basées sur les risques.(28) La ligne directrice ICH Q9 « Gestion du risque qualité » est intégrée au fascicule des BPF « Partie III » et a donc un caractère réglementaire. La figure ci-dessous reprend, de manière simplifiée, les différentes activités que les BPF 2015/12bis exigent de pondérer en fonction des risques produits :

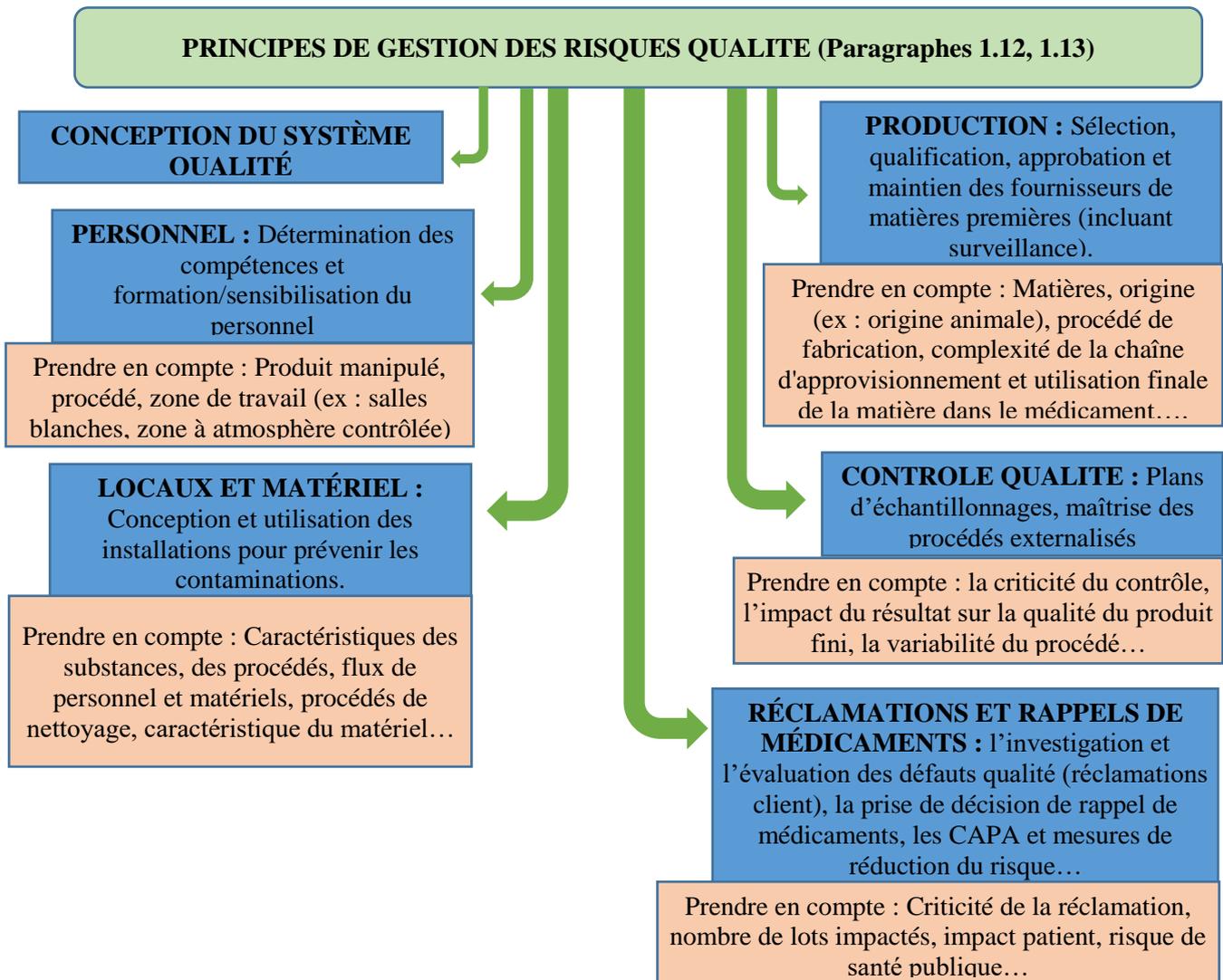


Figure 11 : Décisions et activités à pondérer en fonction des risques selon les BPF

2015/12Bis(28)

En complément du fascicule 2015/12bis des BPF, l'annexe 15 révisée publiée suite à la décision du 30/12/2016 du directeur général de l'ANSM décrit également des principes d'approche risque pour la qualification/validation qui doivent s'appliquer pour déterminer:

- Le champ d'application et le périmètre de qualification et de validation,
- Le nombre de lots et l'échantillonnage pour la validation,
- Les attributs qualité critiques (permettant de suivre si le procédé atteint de manière systématique ses objectifs),
- Le champ de qualification des fournisseurs avant les essais de validation (28).

La norme ISO 13485 : 2016 ne décrivant pas le champ d'application attendu de l'approche risque qu'elle exige, il convient donc d'utiliser au maximum les outils des deux référentiels cités ci-dessus. La mise en place d'une approche risque pour le pilotage des processus sera discutée dans la partie III de cette thèse.

2.4 Documentation

La documentation d'un SMQ telle qu'elle est définie dans l'ISO 13485 se base sur l'approche processus et est représentée classiquement en pyramide comme ceci :

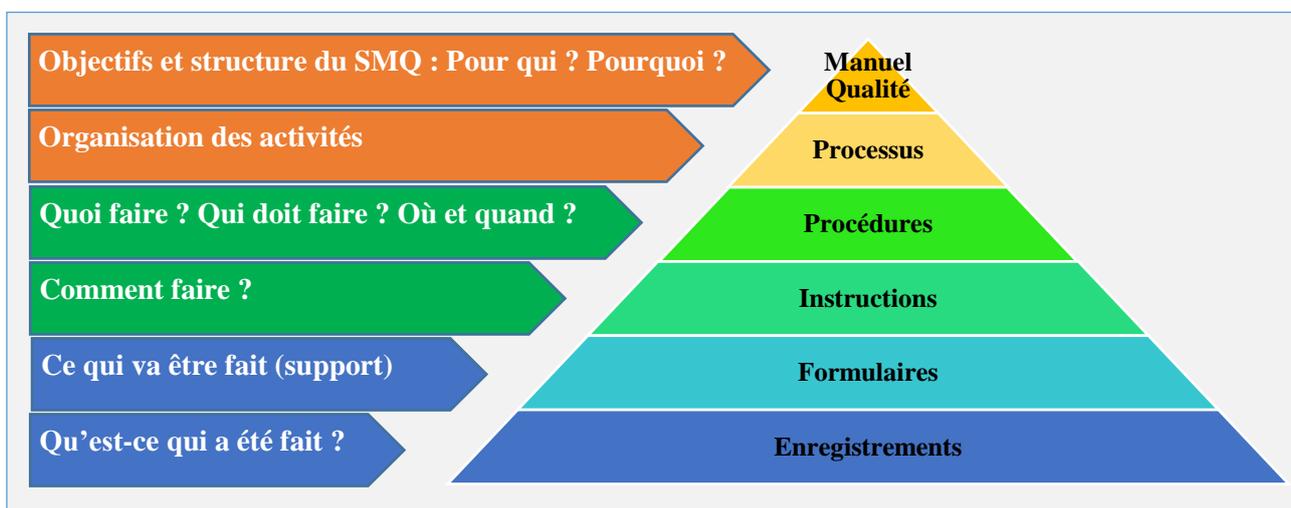


Figure 12 : Représentation usuelle de la pyramide documentaire (30)

Plusieurs nouvelles exigences liées à la documentation ont été ajoutées à la version 2016:

- Un nouveau paragraphe « Dossier du dispositif médical » en 4.2.3,

- Une nouvelle exigence liée à la perte et à la détérioration des documents (incluant les sauvegardes informatiques, les moyens de protections physiques tels que les armoires coupe-feu, ...etc.),
- Une exigence liée aux données médicales à caractère confidentiel dans les enregistrements,
- Le terme « documenter » est repris plusieurs fois dans le texte pour souligner l'importance du système documentaire dans les activités couvertes par la norme. Par rapport à la version précédente, ce terme remplace des termes comme « établir [des procédures] », « mener [des actions, des audits] », « déterminer [des caractéristiques], « Maintenir [un système] » ...etc.

2.4.1 Dossier du dispositif médical

Le nouveau paragraphe 4.2.3 ajouté dans l'ISO 13485 : 2016 énumère les documents à inclure dans le dossier du dispositif médical. Ce dossier permet de répondre à une partie des exigences réglementaires en terme de documentation technique. La version de 2016 permet simplement une clarification des documents attendus dans ce dossier et s'harmonise avec son homologue aux Etats-Unis, le **21 CFR part. 820.181** Device master record. (9,25,31)

2.4.2 Protection des données médicales à caractère confidentiel

La protection des données médicales à caractère confidentiel fait partie des nouvelles exigences de la version 2016. En France, ce sont les principes de la CNIL (Commission nationale informatique et libertés) qui s'appliquent dans la conservation des données à caractère personnel.(32) Ces données comprennent notamment les données issues de la matériovigilance et des investigations cliniques.

2.5 Conception et développement

La conception et le développement selon l'ISO 13485 suivent les mêmes principes que ceux de l'ISO 9001. Cette méthodologie est appelée l'approche en cascade (« Waterfall approach » en anglais) :

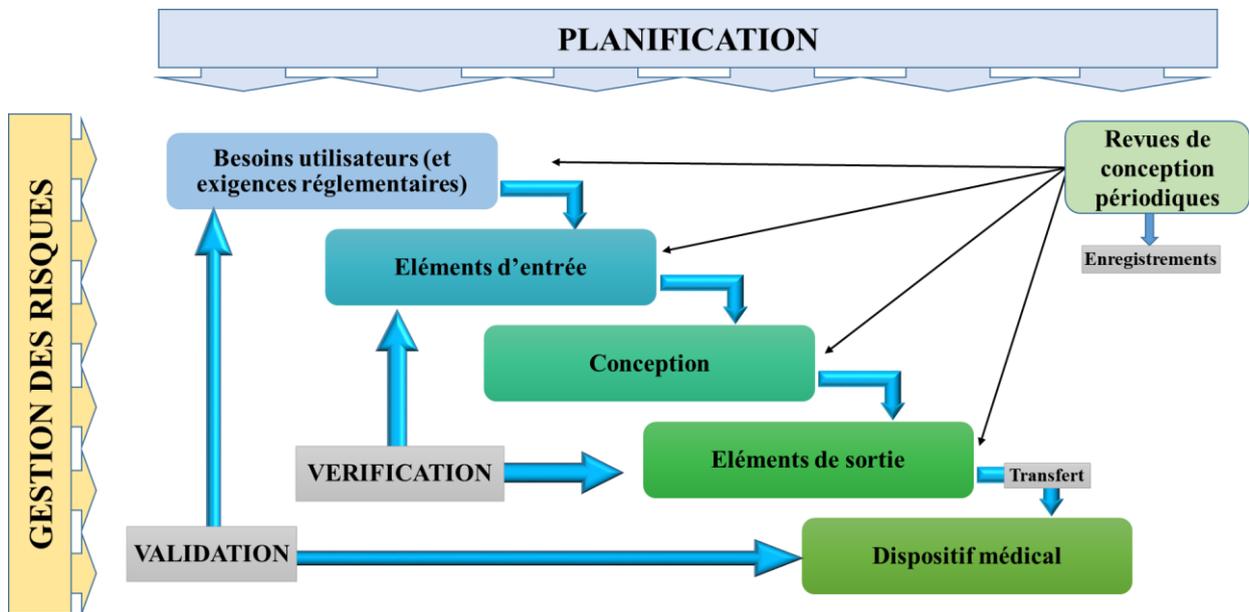


Figure 13 : Processus de conception, approche « en cascade »(25)

La particularité de l'ISO 13485 est l'interaction entre les processus de conception et de gestion des risques qui vont « s'inter-alimenter » tout au long du cycle de vie du DM.

Les nouvelles exigences de la version 2016 liées à la conception sont :

- L'aptitude à l'utilisation selon la CEI 62366-1 est à prendre en compte dans les éléments d'entrée de la conception et du développement et lors des modifications,
- La maîtrise des modifications de conception doit figurer dans une procédure et doit interagir avec le processus de gestion des risques,
- Ajout d'exigences pour le transfert de conception et pour le dossier de conception.

2.5.1 Transfert de conception et développement

Le transfert de conception et développement consiste en la bonne transposition des éléments de sortie vérifiés et validés en spécifications d'achat, de production, de stockage, de transport...etc. La version de 2016 exige une procédure pour cette activité (possibilité de l'intégrer dans une procédure conception/développement préexistante).

2.5.2 Dossier de conception et développement

La version 2016 exige la tenue d'un dossier de conception qui a pour but d'assurer une traçabilité et le maintien des données de conception. Ce dossier est examiné dans le cadre des procédures d'évaluation de la conformité (voir Partie I). Il correspond au Design History File décrit dans le 21 CFR part 820.30. (25,31)

2.6 Qualification et validation

2.6.1 Validation des procédés

La validation des procédés permet de s'assurer de la reproductibilité des éléments de sortie de ce procédé. Elle est **imposée par la norme** à tous les procédés dits « **spéciaux** » pour lesquels les produits ou services sortants ne sont pas systématiquement contrôlés et vérifiés. Des lignes directrices permettent de les identifier au sein du processus de réalisation (*GHTF/SG3/N99-10 : 2004 - Quality Management Systems - Process Validation Guidance*).

La version 2016 exige une justification de l'échantillonnage utilisé en validation (nombre de lots ou de produits) et une justification du choix des outils statistiques pour l'analyse des résultats. Les critères de revalidation et la nécessité d'approuver les modifications apportées aux processus doivent également être ajoutés aux procédures.

La validation des procédés de stérilisation a été complétée dans la version 2016 pour couvrir les **systèmes de barrières stériles**. Le procédé de conditionnement « primaire » visant à maintenir la stérilité est un procédé spécial à valider (exemple : qualification des soudeuses de

sachets) et le produit emballé doit être testé pour garantir le maintien systématique des conditions de stérilité dans des conditions réelles (après transport ou vieillissement par exemple).

2.6.2 Validation des logiciels

Les **logiciels** utilisés dans le SMQ, la production ou le contrôle peuvent être sources d'écarts, que ce soit dans une utilisation prévue ou de mésusage. Avant leur première utilisation en routine, l'entreprise doit donc valider ces logiciels.(24)

Ainsi, comme pour les validations de procédés, le champ et les critères de validation (et revalidation) des logiciels sont à pondérer selon l'impact du logiciel sur le produit et le système (voir partie III pour application pratique).

Par exemple : un ERP (Progiciel de gestion intégré) qui assure toute la chaîne de traçabilité des produits au cours de la chaîne d'approvisionnement, représente un fort niveau de criticité et nécessitera une validation de ses fonctionnalités critiques.

Pour la validation de ces applications logicielles, l'organisme peut s'appuyer sur l'annexe 11 des BPF, le 21 CFR partie 11 (FDA) ou l'ISO 10012.(25,28,31)

2.7 Retours d'informations, réclamations clients et surveillance

La version de 2016 évolue dans le même sens que la réglementation sur les réclamations et la surveillance après commercialisation. Les retours d'informations (de production et de post-production) doivent fournir les éléments d'entrée pour identifier ou réévaluer les risques. La figure ci-dessous représente le système de retour d'informations :

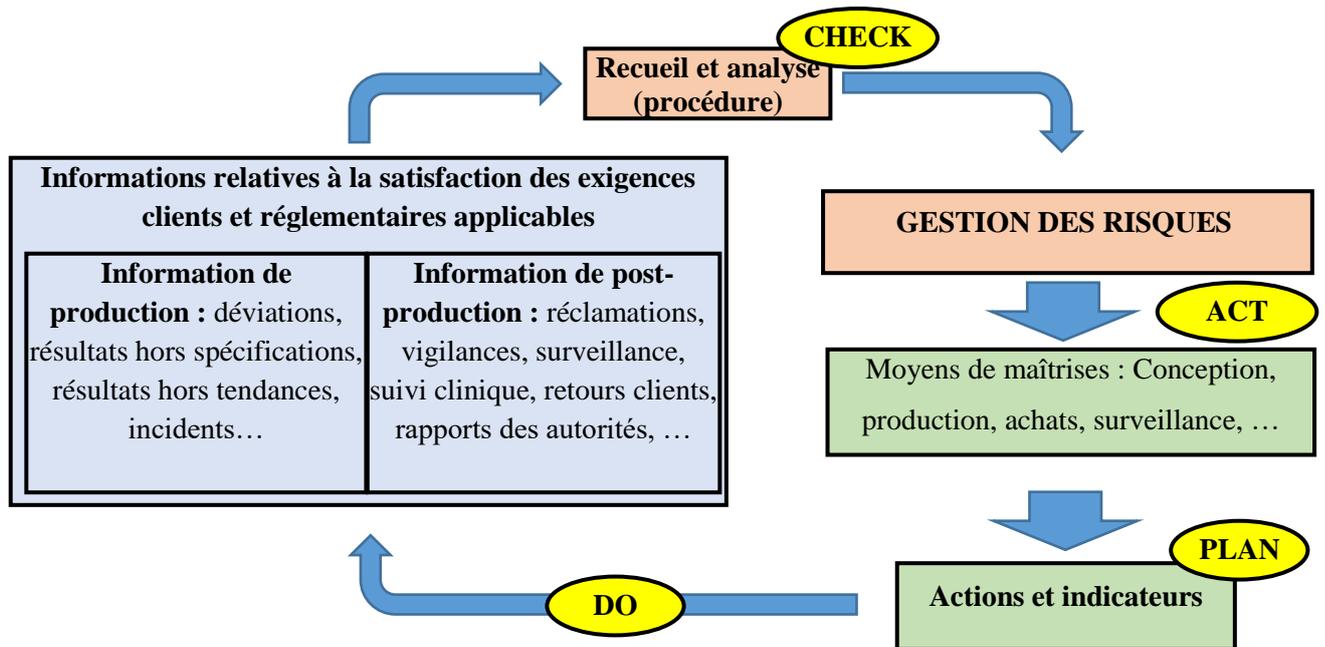


Figure 14 : Importance des retours d'informations dans la gestion des risques selon l'ISO

13485 : 2016 (25)

Dans l'ISO 13485 :2016, d'autres exigences viennent s'ajouter à la maîtrise du produit après commercialisation :

- L'établissement d'une procédure pour encadrer le recueil et le traitement des réclamations (le contenu minimal attendu est détaillé au paragraphe 8.2.2). Les données de sortie du traitement de la réclamation (expertise, actions mises en place, ...) doivent être documentées et justifiées.

- Le traitement des réclamations a également été ajouté en tant qu'élément d'entrée de la revue de direction (cela comprend donc les fréquences et récurrences, les actions de maîtrise, les délais de traitement, ...).
- Le nouveau chapitre 8.2.3 « Signalement aux autorités réglementaires » exige une procédure qui détermine les conditions dans lesquelles l'organisme communique les réclamations et les mesures de réduction des risques (fiches d'avertissements, rappels de lots...etc.) à l'ON et aux autorités compétentes européennes (ex : ANSM).

2.8 Amélioration et système CAPA

Pour les DM, la norme précise le champ d'application minimal du processus d'amélioration, représenté schématiquement dans la figure ci-dessous :

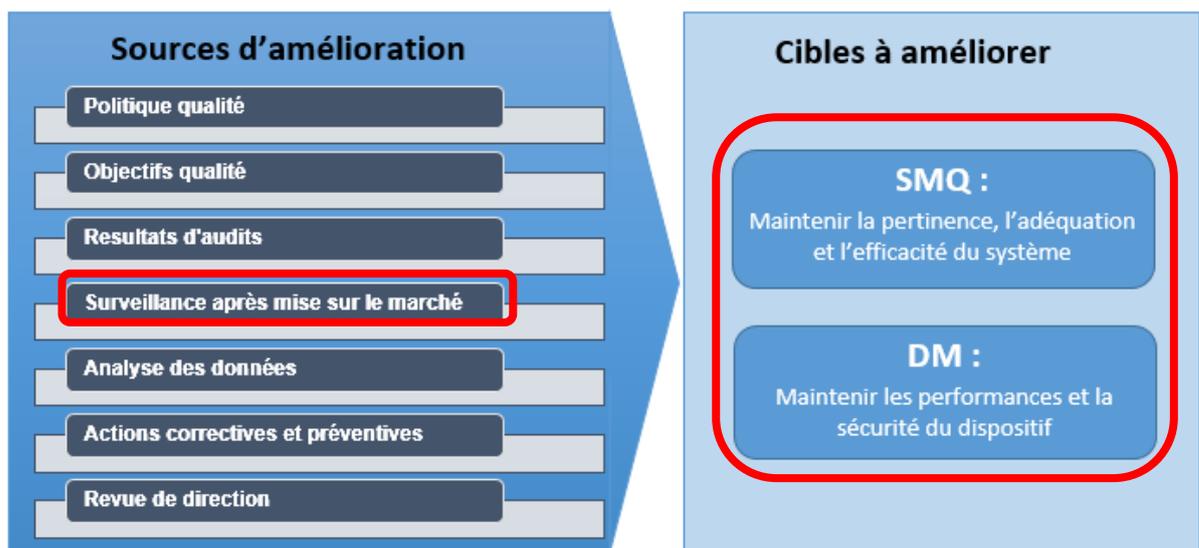


Figure 15 : Sources et cibles d'amélioration selon la NF EN ISO 13485 : 2016 (en rouge, spécificités par rapport à l'ISO 9001)

Pour permettre l'amélioration, la norme décrit la méthodologie des actions correctives et préventives. La figure présentée ci-dessous résume le fonctionnement d'un système de CAPA comme le décrit la norme :

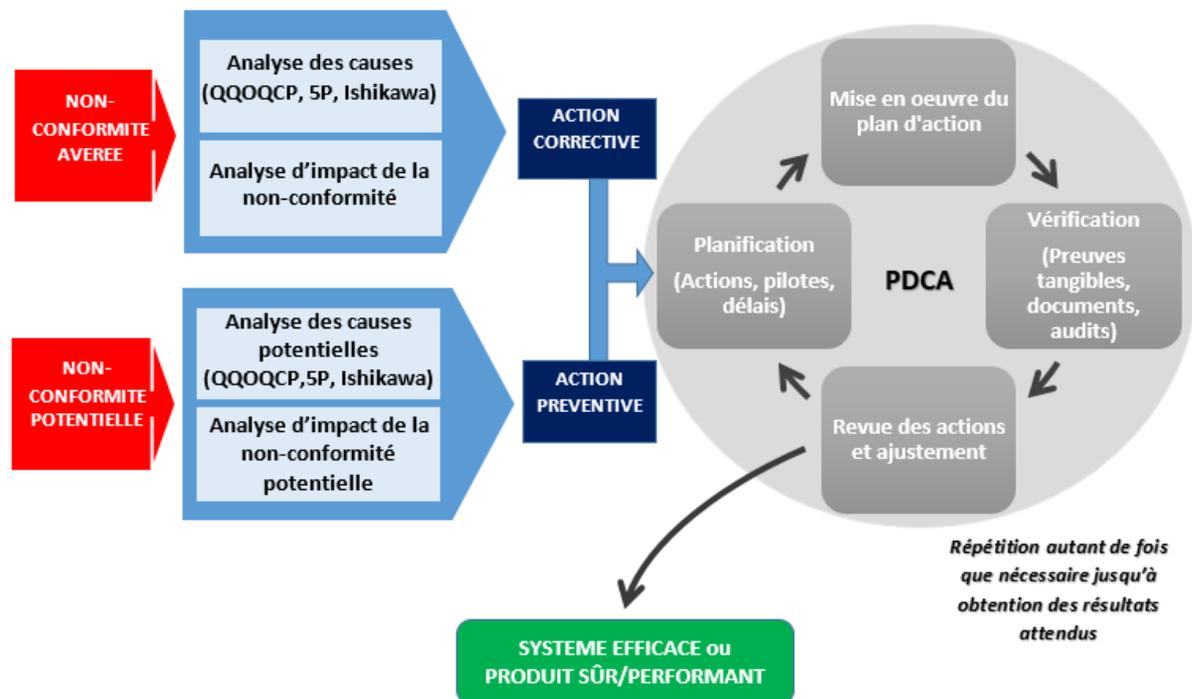


Figure 16 : Représentation graphique du système de CAPA

L'ISO 13485 de 2016 apporte deux exigences au niveau de la réalisation des CAPA :

- Les actions correctives doivent être entreprises **sans délai**. Des objectifs de délai de lancement et de temps de réalisation doivent être définis dans la documentation qualité en se basant sur une approche risque selon la criticité de la CAPA (Voir partie III). (25)

- L'organisme doit également s'assurer que les CAPA n'ont **pas d'incidence négative**. Il faut donc réaliser une **estimation des risques** en amont de la réalisation de l'action, fixer des **indicateurs** mesurables pour déterminer l'**impact réel** de l'action à postériori. (25)

Bien que conservée dans la version 2016, l'appellation « action préventive » disparaît peu à peu des jargons qualité car elle revient à mettre une action en face d'un risque de défaillance potentielle (déjà traité dans le processus de gestion des risques). (27)

2.9 Les autres exigences de la version 2016

Plusieurs autres changements « ponctuels » ont été rajoutés dans la version 2016 et peuvent être listés de manière non exhaustive:

- La revue de direction doit désormais clairement figurer dans une procédure. Un planning pour cette activité doit être établi et tenu à jour.
- La version de 2016 prévoit des dispositions pour l'implémentation de l'UDI (identifiant unique du dispositif) lorsque les exigences réglementaires l'imposent (Nouveauté du règlement européen 2017/745).
- La version 2016 ajoute une exigence de maîtrise des DM stériles et de leurs procédés **d'assemblage ou de conditionnement** (en amont de la stérilisation) par des plans de surveillance et des moyens de maîtrise de la **propreté** lors de ces procédés:

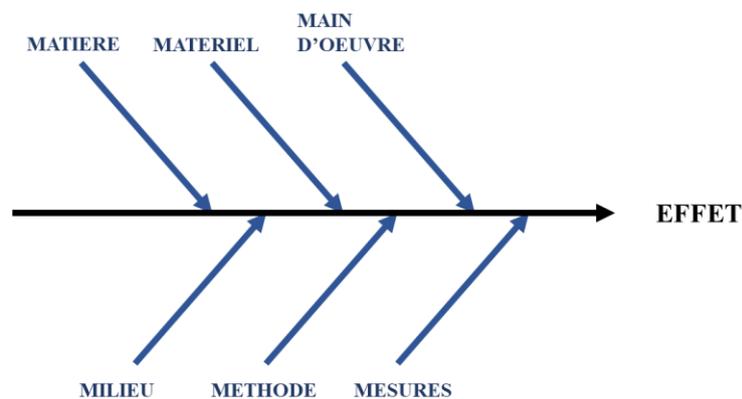


Figure 17 : Identification des sources de contamination : Diagramme de causes et effets (méthodologie 6M, type diagramme d'Ishikawa)

Ces moyens de maîtrise comprennent, entre autres, les opérations en salle propre (série des ISO 14644), les nettoyages, la formation du personnel, les contrôles de biocharges (sur les produits, les articles de conditionnements, les infrastructures...).

3. Portée, durée de vie et évolutions

3.1 Bilan global et impact sur les systèmes de management de la qualité

Pour conclure cette partie, voici un bref bilan des nouvelles exigences identifiées:

- L'approche risque est exigée pour le pilotage des processus, mais avec beaucoup moins de détails que dans l'ISO 9001 : 2015 ou les BPF 2015/12bis qui peuvent servir d'outils de compréhension de l'approche risque.
- De nombreuses exigences préexistantes ont été explicitées et le contenu attendu des enregistrements a été détaillé : dossier du dispositif médical, dossier de conception, ...
- Des notions et des exigences ont été rajoutées pour répondre aux problématiques de terrain et aux évolutions réglementaires : aptitude à l'utilisation, systèmes barrières stériles, maîtrise de la contamination, UDI, données médicales à caractère confidentiel, communication avec les autorités...
- De nouvelles définitions ont été ajoutées, et certaines ont été révisées pour faciliter la compréhension des exigences. Les termes « exigences réglementaires applicables » et « documenter » deviennent récurrent pour souligner respectivement la finalité réglementaire de la norme et l'importance du système documentaire.

Il n'y a donc **pas de changement de fond drastique** dans cette révision de l'ISO 13485 : 2016 hormis l'ajout de l'approche du SMQ par les risques. Cette version est considérée par beaucoup comme une révision « mineure » de la norme bien qu'elle engendre un effort avéré pour s'y conformer. Le passage à la version 2016 pour les entreprises déjà certifiés selon la version 2012 va constituer principalement en :

- La mise en place ou la formalisation de l'approche risque de manière documentée et systématique,
- La systématisation des retours d'informations en tant qu'éléments d'entrée du processus de gestion des risques et de l'amélioration,

- L'implémentation de nombreuses exigences dans la documentation et les systèmes d'information : procédures, contenu des enregistrements, ...

La partie III de ce travail proposera des recommandations pour la mise en place de l'approche risque et des nouvelles procédures.

3.2 Harmonisation européenne et mise à niveau des exigences

Tant que la version EN ISO 13485 : 2016 n'est pas harmonisée selon le règlement européen 2017/745, elle n'est pas présumée conforme aux exigences de ce texte réglementaire. Cependant l'ISO 13485 : 2016 représente **l'état de l'art** en matière de SMQ dans le secteur du DM et son utilisation est justifiable. La version EN ISO 13485 : 2016 a néanmoins été harmonisée selon la directive 93/42/CEE en Novembre 2017.

La révision de la norme en 2016 va dans le même sens que l'évolution de la réglementation qui renforce ses exigences. Les points d'évolution communs sont principalement les exigences sur la traçabilité, l'évaluation clinique et la **surveillance après commercialisation**. L'application pratique de la norme ISO 13485 : 2016 et du règlement 2017/745 dans les prochaines années déterminera si leurs niveaux d'exigence sont en adéquation. La norme doit, dans tous les cas, être réévaluée tous les 5 ans suite afin de savoir si elle peut être maintenue sans changement, révisée ou annulée. (26)

3.3 Evolution de la structure de la norme

Il est probable que la norme adopte, lors d'une de ses prochaines révisions, la structure **HLS** (High Level Structure). Cette structure en 10 points est déjà appliquée à l'ISO 9001 : 2015. (25,27,33)

3.3.1 La structure HLS (High Level Structure)

La structure HLS se calque plus clairement sur le principe du **PDCA** que la structure actuelle de la norme. Le Tableau 5 ci-dessous reprend visuellement les différences entre la structure actuelle de l'ISO 13485 et la structure HLS (la correspondance détaillée avec l'ISO 9001 : 2015 est présentée dans l'annexe B de l'ISO 13485 : 2016) :

#	Structure ISO 13485 : 2016		#	Structure HLS (Type ISO 9001 : 2015)
1	Domaine d'application	→	1	Domaine d'application
2	Références normatives	→	2	Références normatives
3	Termes et définitions	→	3	Termes et définitions
4	Système de management de la qualité	→	4	Contexte de l'organisme
5	Responsabilité de la direction	→	5	Leadership
6	Management des ressources	→	6	Planification
7	Réalisation du produit	→	7	Soutien
8	Mesurage, analyse et amélioration	→	8	Fonctionnement
		→	9	Évaluation des performances
		→	10	Amélioration

Tableau 5 : Structure de l'ISO 13485 : 2016 et structure HLS de l'ISO 9001 : 2015
(25,27,33)

3.3.2 Enjeux d'un passage en structure HLS (High Level Structure)

Bien qu'elles ne soient pas incompatibles, ces deux structures différentes rendent les **projets de double certification** ISO 13485/ISO 9001 plus complexes. Dans le secteur du DM, cette double certification est généralement utilisée comme **un argument commercial** plutôt qu'un réel outil (puisque leurs contenus se recoupent à 90%). Suite à la parution de l'ISO 9001 : 2015, de nombreuses entreprises du DM ont donc décidé de ne pas se faire ou refaire doublement certifier pour limiter la charge de travail et la complexité liée aux SMQ. (25,27,33)

Partie III : Mise en conformité avec la NF EN ISO 13485 : Recommandations

Au cours de mon année en apprentissage dans une PME fabricant de dispositifs médicaux, j'ai eu l'occasion de participer à un projet de mise en conformité à la NF EN 13485 : 2016. Cette mise en conformité est abordée ci-dessous d'un point de vue méthodologique en donnant des recommandations et des outils pour implémenter l'approche risque et les nouvelles procédures obligatoires.

1. Concevoir le projet comme un DPDCA

Dès lors que la veille réglementaire et normative identifie l'arrivée d'un projet de norme, un travail d'anticipation des exigences peut être réalisé. Bien avant sa parution, les grandes lignes de la nouvelle norme sont déjà définies et il faut évaluer leur impact sur le SMQ pour faciliter la future mise en place des exigences. La parution officielle de la version ISO est nécessaire pour commencer à travailler sur les exigences normatives définitives. (*Note : la version NF EN ISO est parue le mois suivant la parution de l'ISO 13485 : 2016*).

Le projet de mise en conformité du SMQ doit être entièrement planifié et piloté en termes de délais, coûts et ressources. La figure présentée ci-dessous reprend la méthodologie DPDCA (Diagnostic-Plan-Do-Check-Act) déjà abordée dans la partie I.

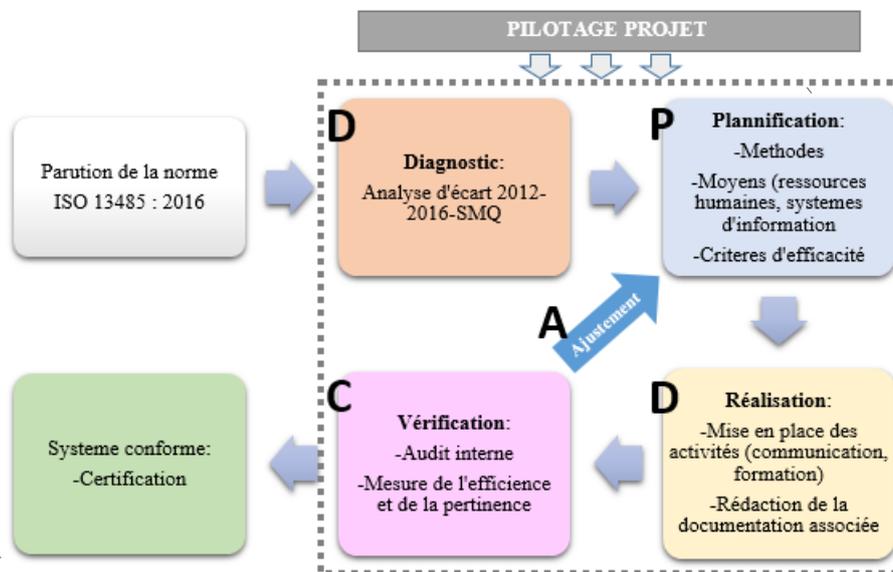


Figure 18 : Méthodologie DPDCA pour la mise en conformité du SMQ avec l'ISO 13485

Comme dans toute démarche qualité, il convient de donner un certain cadre au projet tout en restant assez « souple » en considérant que les outils présentés ici ne sont que des recommandations.

2. Analyser les écarts et impacts de la version 2016

L'étape de diagnostic est le pilier de toute mise en conformité pour évaluer la situation actuelle, l'objectif à atteindre et le chemin à parcourir. Dans le cas de la parution d'une nouvelle version de norme, la méthodologie la plus couramment utilisée est l'analyse d'impact via une analyse d'écarts (« Gap Analysis »). Cette analyse consiste à :

- Identifier les nouvelles exigences de la norme,
- Comparer les exigences normatives avec l'état actuel du SMQ de l'organisme,
- Déterminer l'impact de la norme sur le SMQ

Ce diagnostic doit pouvoir aussi mettre en valeur les forces et les faiblesses du SMQ de l'entreprise en remettant en question le système qualité existant.

Un exemple de grille d'analyse d'impact applicable au passage à la NF EN ISO 13485 : 2016 est présenté ci-dessous :

N° de la section Version 2016	Texte de la version NF EN ISO 13485 : 2012	Texte de la version NF EN ISO 13485 : 2016	Nouvelles exigences	Impact O/N	Détail des processus, des documents ou des activités impactés. (Justification si pas d'impact)
<i>Ex : 4.2.1</i>	<i>[Surligner les différences avec le texte de 2016]</i>	<i>[Surligner les différences avec le texte de 2012]</i>	<i>[Résumé de chaque nouvelle exigence]</i>	<i>O/N</i>	<i>Donner les références des documents et systèmes impactés, et le résumé des impacts prévisibles</i>

Tableau 6 : Exemple de tableau à utiliser pour une analyse d'écart entre les versions de l'ISO 13485 : 2012 et 13485 : 2016

2.1 Identifier les nouvelles exigences

Pour ce faire, il peut être pertinent d'utiliser un « comparateur de texte » qui permet d'identifier au mot près la différence entre les exigences normatives de la version, 2012 et 2016. Ce simple outil limite les erreurs humaines liées à la lecture des deux versions, en particulier sur de légers changements de terminologies pouvant avoir un impact important (Exemple : un « peut faire » devenant un « doit faire »).

2.2 Identifier les écarts avec le SMQ

Parmi les nouvelles exigences, certaines seront potentiellement déjà traitées par l'organisme avant la parution de l'ISO 13485 : 2016. Pour chaque nouvelle exigence identifiée, les pilotes de processus et responsables d'activités vont déterminer les moyens déjà en place et les actions nécessaires à initier dans l'entreprise pour y répondre. Ces actions seront revues par le responsable

de la conformité du SMQ et approuvées par la direction. Les paragraphes suivants décrivent des recommandations sur les outils et les méthodologies à utiliser pour répondre aux nouvelles exigences de l'ISO 13485 : 2016.

3. Implémenter l'approche par les risques

3.1 Déterminer les processus et activités impactés

La norme impose clairement de gérer certaines activités par une approche proportionnée au risque de non qualité. Ces activités et processus sont :

- La **maîtrise des processus du SMQ** (suivi, documentation, revue...) au chapitre 4.1.2.
- La **maîtrise des processus externalisés** au chapitre 4.1.5, en fonction du risque lié au DM.
- La **validation des applications logicielles** aux chapitres 4.1.6 (logiciels du SMQ), 7.5.6 (logiciels de la production et prestation de service) et 7.6 (logiciels de surveillance et de mesure) en fonction du risque lié au logiciel.
- La vérification des actions de **maîtrise des ressources humaines** (formations, sensibilisations...) au 6.2 en fonction du risque lié au poste occupé.
- La **maîtrise des achats et des fournisseurs** au chapitre 7.4, en fonction du risque lié au DM et au produit acheté, avec :
 - L'évaluation et la sélection des fournisseurs
 - Le traitement du non-respect des spécifications d'achat
 - La vérification du produit acheté

En plus de ces activités exigées par la norme, de nombreux autres processus sont à maîtriser en fonction des risques :

- Les **processus de réalisations** :
 - Conception (*qui est maîtrisée via le dossier de gestion des risques ISO 14971 et d'aptitude à l'utilisation CEI 62366*)
 - Production et maîtrise de la contamination
 - Stockage et transport
- Les **CAPA** au chapitre 8.5:

- L'action doit être proportionnée au risque lié à la non-conformité,
- L'action doit être liée à une analyse de risques prouvant qu'elle n'a pas d'incidence négative,
- Le délai de traitement des actions est aussi proportionnable au risque qualité engendré par les non-conformités et les défaillances potentielles.

Pour finir, tous les autres processus pourront être sujets à une analyse des risques sur leur fonctionnement afin de prendre une décision justifiant les actions mises en place.

3.2 Intégrer l'approche risque à une approche processus préexistante

Les différentes méthodologies d'identification et de maîtrise des risques nécessitent une connaissance parfaite du sujet analysé (*exemple : La connaissance des caractéristiques du produit dans l'ISO 14971*). (17)

Ainsi, toute activité ou processus doit être identifié, analysé et cartographié. A partir de la cartographie globale du système, il est recommandé de représenter tous ces processus, en détaillant :

- Les objectifs du processus,
- Les étapes du processus,
- Les éléments d'entrée et de sortie et les flux de communication de données,
- La documentation qualité associée à chaque étape.

Un exemple pour un processus achat est détaillé en Figure 19 :

ELEMENTS D'ENTREE du processus ACHAT provenant du processus CONCEPTION : Spécifications matières/produits

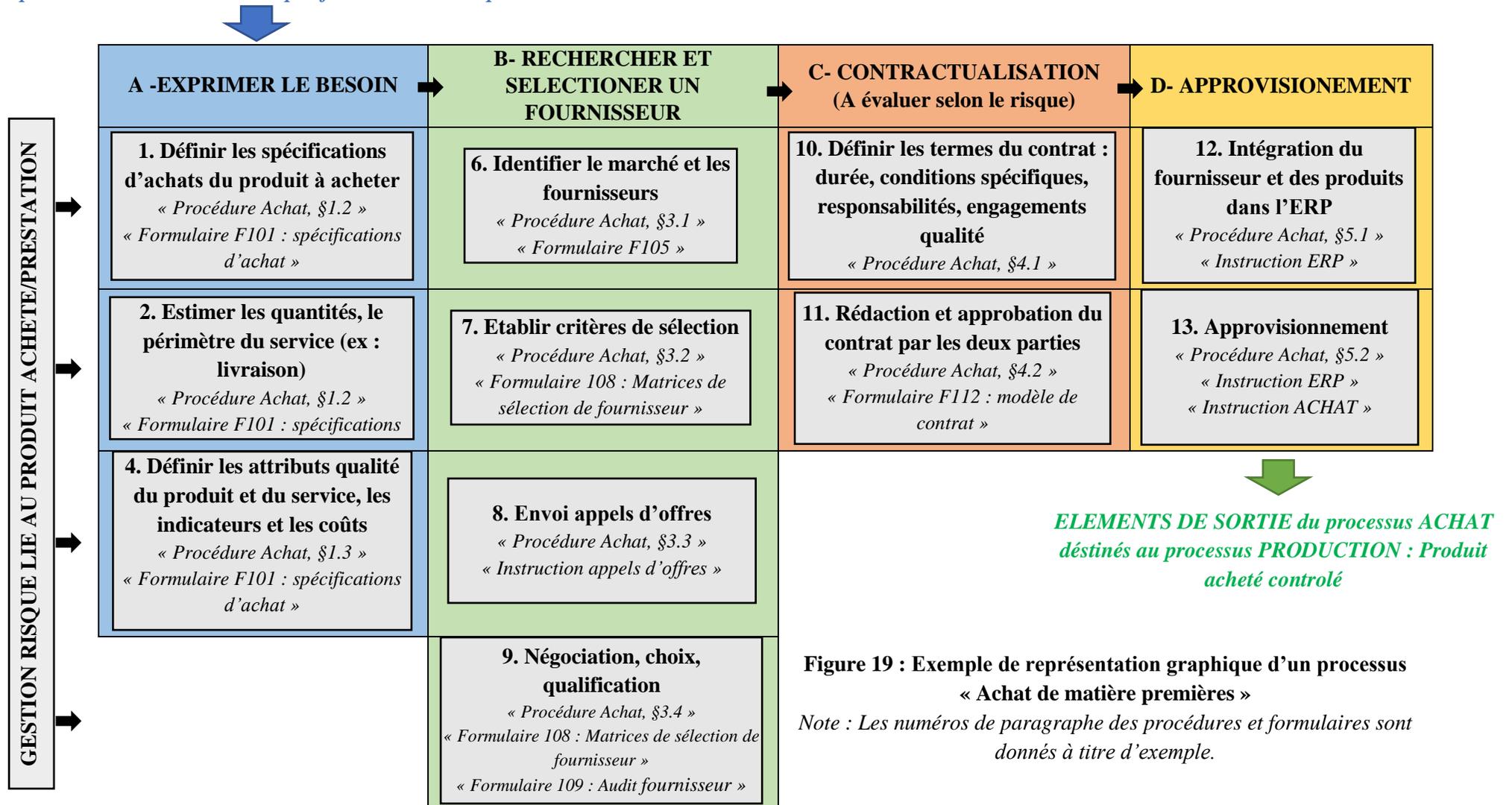


Figure 19 : Exemple de représentation graphique d'un processus « Achat de matière premières »
Note : Les numéros de paragraphe des procédures et formulaires sont donnés à titre d'exemple.

A partir de cette représentation graphique, seront déterminés, pour chaque étape, les défaillances et les risques associés. En numérotant ces étapes, une structure de l'analyse des risques liés au processus pourra être établie.

1 →
 2 →
 3 →
 4 →
 5

Séquence du processus	Impact produit / système	Cotation / évaluation (voir ci-dessous)	Actions de maîtrise	Acceptabilité du risque

Tableau 7 : Exemple simplifié de grille de maîtrise de risque

3.3 Prioriser les niveaux de risques

Dans son chapitre 0.2 « Clarification des concepts », la norme précise le champ d'application de la notion de « risque » qui concerne, en priorité, le maintien des performances et de la sécurité du dispositif médical. Le respect des exigences réglementaires et l'efficacité du SMQ sont également à prendre en compte dans la classification des risques :

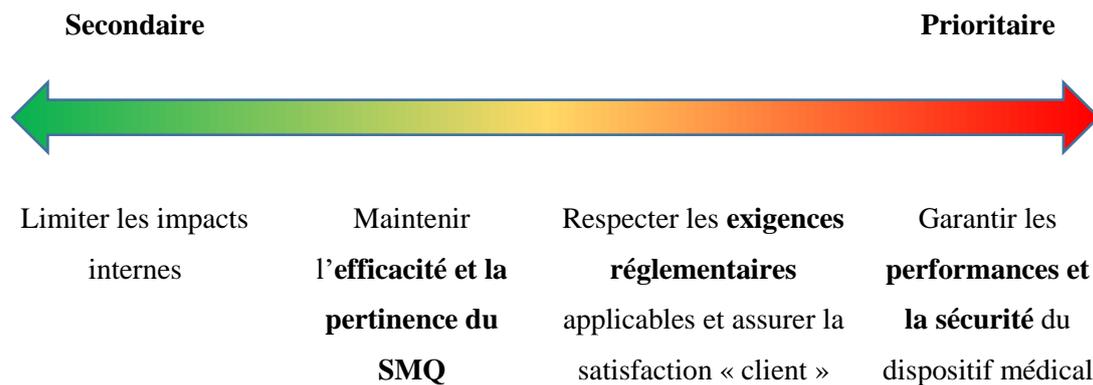


Figure 20 : Echelle des priorités de l'approche risque selon l'ISO 13485 : 2016

C'est à partir de cette échelle que l'on va pouvoir construire le premier axe des matrices de risques en évaluant la « probabilité » et la « gravité » des risques analysés .

3.4 Evaluation globale du risque

Mettre en place une méthode d'analyse de risque complète pour chaque activité et chaque processus est une lourde charge pour l'entreprise.

La première démarche est de réaliser une première identification des niveaux de risques associés à un processus, à un produit, un fournisseur, un poste de travail ou à un logiciel. Pour structurer l'analyse de risque, ces éléments peuvent être représentés sous forme de liste ou de cartographie. *Exemples : Lister les produits achetés, cartographier ou lister les processus, les logiciels...etc.*

Les paragraphes 3.4.1 à 3.4.5 décrivent des exemples applicables aux activités impactées par l'approche par les risques.

3.4.1 Maîtrise des processus nécessaires au SMQ

Pour chaque processus ou sous-processus, le potentiel impact sur la conformité aux exigences est évalué selon la grille du Tableau 8:

Impact du processus sur la conformité aux exigences	Niveau d'acceptation	Actions proportionnées	Exemples (Activités et processus)
Impact interne	Négligeable	L'activité peut être enlevée de la cartographie des processus	Activités annexes ayant un impact négligeable sur la satisfaction aux exigences Ex : finance, comptabilité, ...
Impact SMQ	Tolérable	Encadrer l'activité par de la documentation (procédure, instructions, formulaires)	Processus pilotage, ...
Impact satisfaction réglementaire/client	Indésirable	Analyser le risque processus. Encadrer l'activité par de la documentation (procédure, instructions, formulaires) et mettre en place des indicateurs suivi lors des revues de direction.	Processus de gestion documentaire, constitution des documentations techniques, enregistrements des produits, ...etc.
Impact produit (sécurité et performances)	Intolérable	Analyser le risque processus. Encadrer l'activité par de la documentation (procédure, instructions, formulaires), mettre en place des indicateurs et revues de processus fréquentes et planifiées.	Processus de réalisation : achat, production, conception, stockage, transport...etc. Processus amélioration, CAPA, Change Control...

Tableau 8 : Grille décisionnelle pour la maîtrise du processus selon l'impact sur la conformité aux exigences (34)

3.4.2 Validation des applications logicielles

Il convient d'évaluer, pour chaque logiciel utilisé dans le fonctionnement de l'entreprise, le potentiel impact qu'il peut avoir sur la conformité aux exigences :

Impact du logiciel sur la conformité aux exigences	Niveau d'acceptation	Actions proportionnées
Impact interne	Négligeable	Validation du logiciel optionnelle
Impact SMQ	Tolérable	Validation simple sur la base d'une analyse de risque et des scénarios de défaillances
Impact satisfaction réglementaire/client	Indésirable	<ul style="list-style-type: none">- Analyse de risque sur l'utilisation du logiciel- Qualification (QI, QO, QP)- Création d'instructions
Impact produit (sécurité et performances)	Intolérable	<ul style="list-style-type: none">- Analyse de risque sur l'utilisation du logiciel- Qualification (QI, QO, QP)- Création d'instructions- Formation des utilisateurs- Mise en place d'indicateurs de défaillances et suivi du logiciel

Tableau 9 : Grille décisionnelle pour la validation des logiciels selon l'impact sur la conformité aux exigences (34)

La procédure de validation peut renvoyer vers un formulaire de type liste de logiciels ou cartographie des logiciels (par processus). Cette procédure et les exemples associés seront décrits au chapitre 4.1.

3.4.3 Maîtrise des achats

La maîtrise des achats est composée, entre autres, de la sélection des fournisseurs et prestataires de service, du contrôle à réception du produit acheté et de la surveillance et réévaluation du fournisseur en fonction du risque lié au produit acheté :

Impact du produit acheté sur la conformité aux exigences	Niveau d'acceptation	Actions proportionnées pour la sélection et la surveillance des fournisseurs	Contrôle du produit et du service
Impact interne	Négligeable	<ul style="list-style-type: none"> – Sélection sur la base des éléments disponibles – Surveillance du produit et des services 	Simple vérification des certificats de conformité
Impact SMQ	Tolérable	<ul style="list-style-type: none"> – Sélection sur la base de l'expérience – Surveillance du produit et des services 	Vérification des certificats de conformité et validation initiale
Impact satisfaction réglementaire/client	Indésirable	<ul style="list-style-type: none"> – Analyse de risque fine – Présence d'un SMQ fournisseur 	Validation et contrôle occasionnel (fréquence en fonction du risque)
Impact produit (sécurité et performances)	Intolérable	<ul style="list-style-type: none"> – Analyse de risque fine – Audit fournisseur d'homologation initiale et périodique pour réévaluation de l'analyse de risque. – SMQ fournisseur – Certifié par un ON (ISO 13485 ou autre) 	Revalidation fréquente Et/ou contrôle à réception systématique

Tableau 10 : Grille décisionnelle pour la sélection et la surveillance des fournisseurs selon l'impact sur la conformité aux exigences (34)

3.4.4 Maîtrise des ressources humaines

Dans la norme, le champ de maîtrise des ressources humaines par l'approche risque se restreint à la vérification de l'efficacité des formations professionnelles. Le niveau de formation initiale (interne ou externe) ainsi que le suivi et la réévaluation des compétences peuvent aussi être pondérés en fonction de la criticité du poste occupé par la personne :

Impact du poste occupé sur la conformité aux exigences	Niveau d'acceptation	Qualification, validation des acquis et suivi des compétences
Impact interne	Négligeable	Formation initiale, pas de suivi et validation des acquis nécessaire
Impact SMQ	Tolérable	Formation initiale, suivi de compétence, validation des acquis (exemple : par un questionnaire)
Impact satisfaction réglementaire/client	Indésirable	Formation initiale et expérience, réévaluation périodique, validation des acquis en situation simulée ou réelle
Impact produit (sécurité et performances)	Intolérable	Formation interne initiale, réévaluation périodique, validation des acquis en situation réelle (et continue)

Tableau 11 : Grille décisionnelle pour la maîtrise des ressources humaines selon l'impact sur la conformité aux exigences (34)

Une cartographie ou une liste des postes occupés avec leur criticité associée peut être réalisée. A titre d'exemple, les postes en production sur des procédés critiques auront des impacts produits forts alors que les postes en fonction support auront un impact interne sur le SMQ ou sur la satisfaction des exigences réglementaires et client.

3.4.5 Gestion des CAPA

La mise en œuvre des CAPA se fait selon une approche risque à deux niveaux :

- Elles doivent être proportionnées au risque ou aux non-conformités auxquelles elles répondent en termes de moyens mis en œuvre et de délais de traitement,
- Elles doivent induire un risque acceptable au regard des améliorations apportées.

Impact de la non-conformité ou du risque sur la conformité aux exigences	Niveau d'acceptation	Degré attendu de CAPA	Acceptation du risque induit par la CAPA
Impact interne	Négligeable	CAPA optionnelle, traitement non prioritaire	Pas d'exigence particulière pour l'acceptation
Impact SMQ	Tolérable	CAPA, temps de traitement long	Acceptation si la CAPA entraîne une diminution globale du niveau de risque
Impact satisfaction réglementaire/client	Indésirable	CAPA, temps de traitement court (à définir en interne)	Acceptation si aucune alternative n'est envisageable
Impact produit (sécurité et performances)	Intolérable	CAPA sans délai de traitement	Pas d'acceptation

Tableau 12 : Grille décisionnelle pour la définition et l'acceptation des CAPA selon l'impact sur la conformité aux exigences (34)

Cette approche rejoint les méthodologies de maîtrise et d'acceptation des changements (change control).

3.5 Etablir une méthode d'analyse de risque intra-processus

Pour analyser et formaliser les risques associés à un processus, différentes méthodes sont proposées aux qualitiens. La norme n'exigeant aucune méthodologie particulière, il est possible

d'utiliser les outils décrits dans l'**ISO 14971 : 2012**. Ces techniques d'analyse de risque ont chacune leurs spécificités et leur domaine d'activité :

- L'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité)
- L'HAZOP (HAZard and OPerability study)
- L'HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point)

Ces méthodes sont ici décrites afin de comprendre leur spécificité et leur applicabilité dans l'approche basée sur les risques de l'ISO 13485 : 2016.

3.5.1 AMDEC

L'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité, ou AMDEC est l'une des méthodes les plus utilisées dans les industries de santé.

En pratique, cette méthode est adaptée pour toutes les étapes du cycle de vie d'un produit : AMDEC Produit, AMDEC Procédé, AMDEC Processus, AMDEC Prestation de services... Son application dans la maîtrise des processus va permettre d'identifier et d'évaluer les défaillances potentielles pouvant agir sur ses objectifs. Pour cela, une équipe pluridisciplinaire se réunit afin de déterminer les **modes de défaillances** associés au processus :

- Evaluation des **causes** primaires et racines ayant conduit à la défaillance : la vraisemblance et la probabilité des causes indiqueront la **fréquence** (F) à laquelle va apparaître la défaillance,
- Evaluation des **conséquences** (les effets) qu'aura la défaillance : le potentiel impact sur le produit ou le système va déterminer le niveau de **gravité** (G) de la défaillance,
- Evaluation de la **défectabilité** (D) de la défaillance avant apparition de ses effets.

Ces paramètres vont pouvoir se combiner (communément multipliés entre eux) pour définir, au cas par cas, un niveau de criticité pour chaque combinaison. Une matrice de criticité du risque en fonction de leurs niveaux de gravité et de fréquence peut être établie :

		Fréquence*			
		1/1 à 1/100	1/100 à 1/1000	1/1000 à 1/10000	1/10000 à 1/1000000
		Prévisible et attendu	Possible mais rare	Peu probable	Non Vraisemblable
Impact	Gravité	4	3	2	1
Sécurité et performances du produit	4	7	6	5	4
Satisfaction des exigences réglementaire et client	3	6	5	4	3
Système qualité	2	5	4	3	2
Impact interne	1	4	3	2	1

*Selon les cas, utiliser une échelle de fréquence qualifiable ou quantifiable.

Criticité	Acceptabilité
1	Risque négligeable
2	
3	Risque acceptable
4	Risque indésirable
5	Risque Inacceptable
6	
7	

Tableau 13 : Exemple de grille de cotation de la criticité d'une défaillance AMDEC et correspondance avec son acceptabilité (34)

Un exemple de grille AMDEC pour le processus ACHAT est donné en annexe 1. Cette méthode, une fois mise en place, permet une évaluation formelle et rigoureuse des risques. L'acceptation ou la prise d'action sur le risque est justifiée au regard de la criticité de ce risque.

3.5.2 HAZOP

L'analyse de risque et opérabilité HAZOP (HAZard and OPerability study) a été initialement développée pour les procédés des industries chimiques. Il peut être intéressant de la transposer à l'échelle processus. Elle part du principe que les incidents sont basés sur des **déviations** des objectifs initialement fixés lors de la conception.

Cette méthodologie va donc chercher à identifier quelles déviations de procédés peuvent provoquer des potentiels incidents. Pour ce faire, des **formules** types sont associées aux opérations et évènements pouvant être sources de défaillances :

Opération Ou Évènement	[L'opération/l'évènement] est survenu plus tôt par rapport à ce qui était prévu/planifié
	[L'opération/l'évènement] est survenu trop tard par rapport à ce qui était prévu/planifié
	[L'opération/l'évènement] a duré plus longtemps que prévu/planifié
	[L'opération/l'évènement] a duré moins longtemps que prévu/planifié
	[L'opération/l'évènement] a duré trop longtemps par rapport à ce qui était prévu/planifié
	[L'opération/l'évènement] n'a pas duré assez longtemps par rapport à ce qui était prévu/planifié
Paramètre	Il y a plus de [paramètre] que prévu/planifié Ou Le [paramètre] est plus élevé que prévu/planifié
	Il y a moins de [paramètre] que prévu/planifié Ou Le [paramètre] est moins élevé que prévu/planifié
	Il y a trop de [paramètre] par rapport à ce qui était prévu/planifié
	Il n'y a pas assez de [paramètre] par rapport à ce qui était prévu/planifié

Tableau 14 : « Formules types » de l'HAZOP pour identifier les déviations et leurs effets

A partir d'un processus ou d'un procédé dont les différents paramètres sont identifiés, l'équipe HAZOP se réunit pour procéder comme suit :

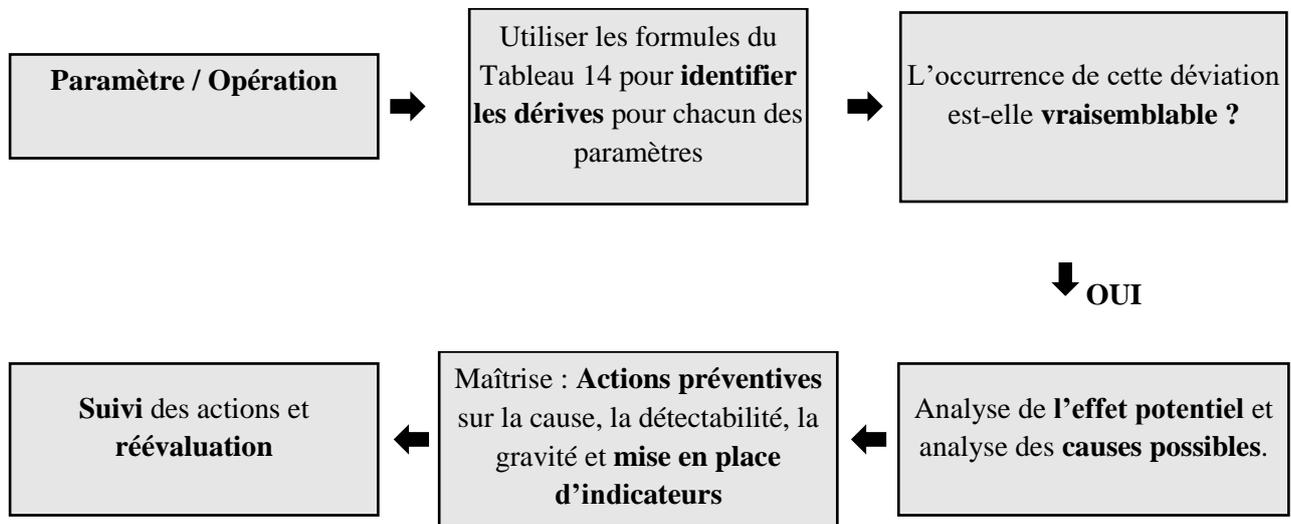


Figure 21 : Déroulement de l'analyse de risque suivant la méthode HAZOP

L'HAZOP s'adapte bien aux processus de réalisation comportant des paramètres mesurables et maîtrisables. La méthode s'adapte également à l'utilisation des dispositifs médicaux et peut permettre d'étudier les scénarios de défaillances. Cependant, l'HAZOP apporte une identification très **ponctuelle** des risques et sera plus lourde à maintenir et à utiliser pour des processus supports.

3.5.3 HACCP

La méthode HACCP (« Hazard Analysis Critical Control Point ») se focalise sur l'identification et la maîtrise de **points de contrôles critiques (CCP)**. Elle est principalement utilisée dans l'industrie agro-alimentaire.

Cette méthode se déroule classiquement en 12 étapes :

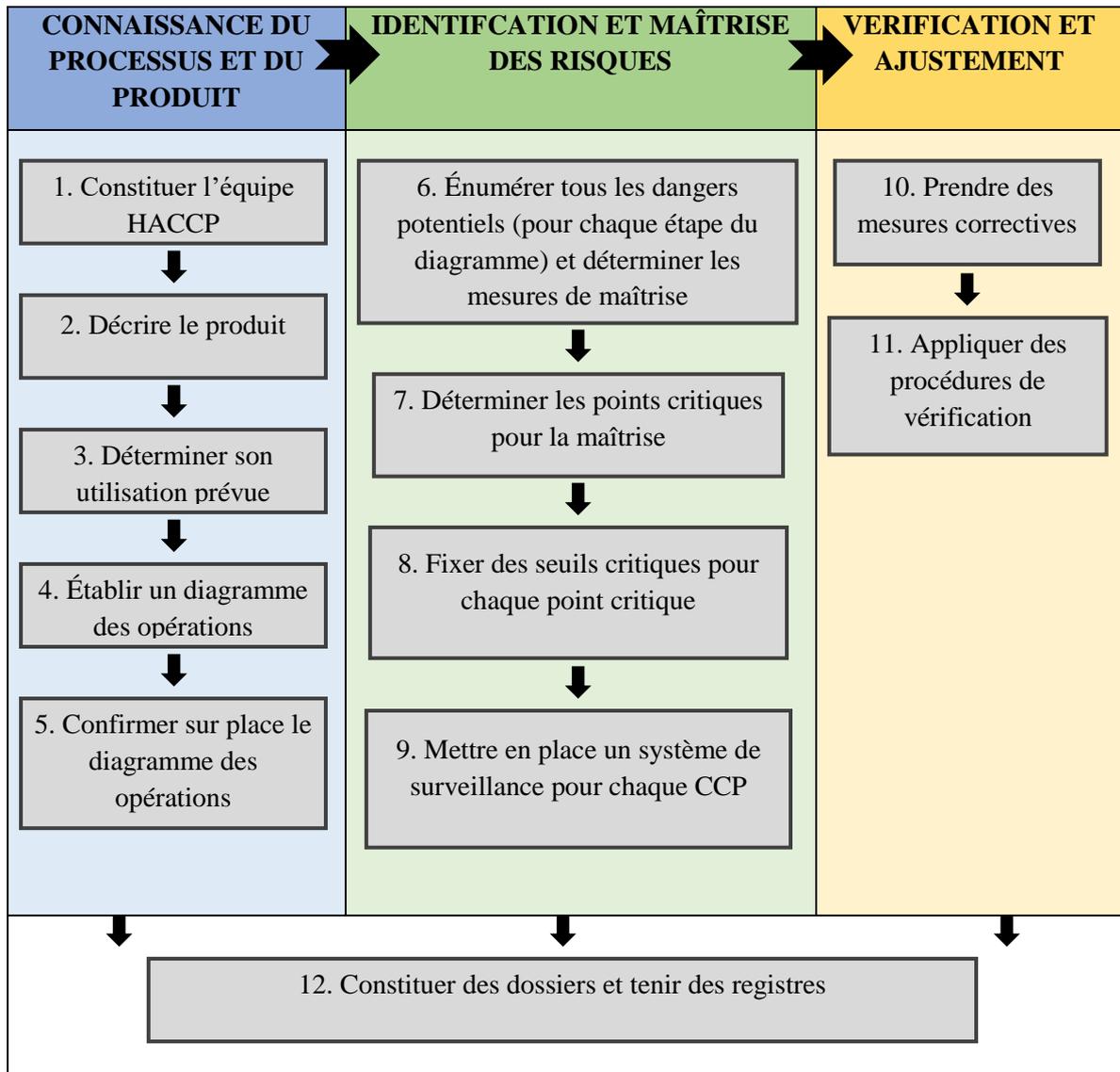


Figure 22 : Les 12 étapes de l'HACCP (Lignes directrices du Codex Alimentarius : Textes de Base - 1998) (35)

La détermination des points de contrôles critiques est à établir selon des arbres décisionnels, comme suit :

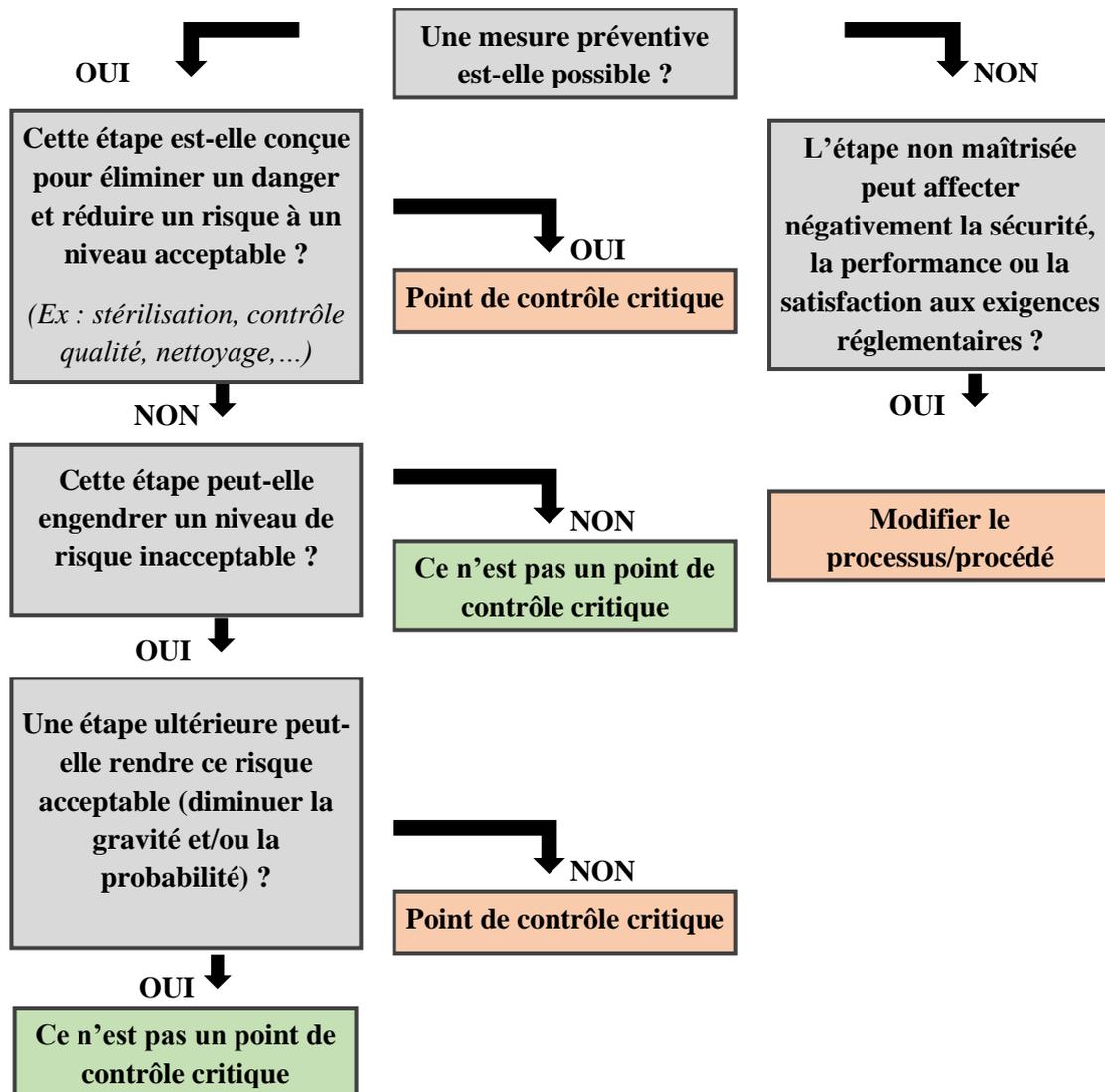


Figure 23 : Exemple d'arbre décisionnel pour la sélection des points de contrôles critiques

(35)

La méthode HACCP à des particularités intéressantes que nous pouvons retenir pour l'approche risque processus :

- Le premier est la réalisation de diagrammes séquentiels pour représenter les opérations du processus,
- Le deuxième est la détermination des points critiques (à l'aide d'arbres décisionnels), d'indicateurs et de mesures de surveillance.

Dans l'approche risque ISO 13485 : 2016, cette méthode se transposera plutôt pour des procédés de production que pour des processus supports.

3.5.4 Quelle méthode choisir ?

Le choix de la méthode est laissé aux qualitatifs des industries utilisant la 13485 : 2016, car toutes les méthodes abordées peuvent être adaptées à l'analyse de risque processus. Ce choix peut varier d'un processus à l'autre en fonction de leur contenu.

Dans tous les cas, la méthode doit être documentée dans les procédures, instructions et formulaires (représentations graphiques des processus, grilles de risques, modèles d'arbres de défaillances, ...).

Néanmoins, chaque analyse de risque ne doit pas être restreinte à un seul modèle (AMDEC, HAZOP, ...). Il est tout à fait envisageable d'utiliser des outils des différentes méthodes pour établir des analyses « sur mesure », tant que la méthode reste :

- **Rigoureuse** dans l'identification, l'analyse et la maîtrise du risque : les outils tels que les questions types de l'HAZOP ou les diagrammes des opérations de l'HACCP permettent d'évaluer les étapes du processus et les défaillances potentielles. Les grilles de cotation de l'AMDEC permettent de justifier la criticité du risque en se basant sur la combinaison de la gravité et de la fréquence,
- **Souple** dans son maintien : elle doit pouvoir être créée et revue simplement lorsque que les risques doivent être réévalués.

Chacune de ces méthodes apporte des outils permettant de répondre aux problématiques posées :

Méthode	Outils principaux
Socle commun	<ul style="list-style-type: none"> – L'équipe d'analyse de risque est pluridisciplinaire et fait intervenir des experts du sujet (produit, procédé, processus...), les rôles et responsabilités de chacun doivent être définis. – Le sujet doit être formellement établi et connu pour donner lieu à une analyse de risque efficace. – Un risque non acceptable doit donner suite à une CAPA et doit être surveillé par des indicateurs pour être réévalué à postériori. – Les résultats des sessions d'analyses de risque doivent être enregistrés et maintenus.
AMDEC	<ul style="list-style-type: none"> – Créer des échelles de gravité et de fréquence pour les combiner et obtenir un niveau de criticité permettant d'accepter ou d'agir sur le risque. – Réévaluer après mise en place des actions.
HAZOP	<ul style="list-style-type: none"> – Questionnements standardisés sur les déviations : indiquer les questions types dans la procédure et les poser pour chaque paramètre et opération pour en extraire les défaillances potentielles.
HACCP	<ul style="list-style-type: none"> – Représenter graphiquement le processus étudié afin de séquencer l'analyse de risque et de statuer sur le risque de chaque étape. – Etablir des arbres décisionnels pour évaluer la criticité des étapes.

Tableau 15 : Récapitulatif des outils de gestion des risques pour établir une méthode « sur mesure »

L'utilisation de ces outils requiert des compétences et des connaissances spécifiques de la méthode employée, ce qui oblige les participants à se former. L'AMDEC est la méthode la plus répandue dans les industries de santé pour répondre aux exigences de la norme.

3.6 Quand et comment réévaluer les risques ?

Le processus de gestion des risques est une activité « vivante » qui doit pouvoir être réévaluée avec des éléments d'entrée provenant du retour d'information (en production et post-production).

Les conditions de réévaluation des risques peuvent être consignées dans la procédure et les plans de gestion des risques associés. Elles doivent être **réactives**, avec des éléments tels que :

- L'occurrence d'une défaillance non prévisible,
- L'occurrence d'une ou plusieurs défaillances déjà connues (conduisant à une réévaluation du risque déjà identifié).

De plus, une revue et une réévaluation de tous les risques doivent être **planifiées** pour permettre un suivi optimal des risques en analysant les **indicateurs qualité** (lors des revues de processus, par exemple)

Les réunions sont **pluridisciplinaires** (spécialistes du processus et spécialistes du management des risques). Des membres de la direction doivent être impliqués, entre autres, pour l'acceptation du risque résiduel global.

4. Rédiger les nouvelles procédures obligatoires

La norme de 2016 prévoit de nouvelles procédures obligatoires qui sont :

- La procédure de validation des applications logicielles utilisées dans :
 - Le SMQ,
 - La production et la prestation de service,
 - La surveillance et la mesure.
- La procédure de revue de direction,
- La procédure de transfert de la conception et du développement,
- La procédure de maîtrise des modifications en conception et développement,
- La procédure de traitement des réclamations.

Pour chacune de ces procédures, des plans avec les éléments attendus sont proposés ci-dessous. Dans la pratique, ces plans peuvent être retranscrits sous forme de logigrammes pour plus de compréhension.

4.1 Procédure validation des applications logicielles

Cette procédure doit pouvoir établir clairement les conditions de validation des logiciels utilisés dans le SMQ, la production, la prestation de service, la surveillance et la mesure. Tout logiciel ayant un rôle dans ces processus peut être soumis à validation pour attester que ses résultats sont répétables et reproductibles. Les décisions de validations ou de protection des logiciels sont réalisées sur la base d'une approche risque (voir Tableau 9 : Grille décisionnelle pour la validation des logiciels selon l'impact sur la conformité aux exigences (34)Tableau 9) :

Titres	Contenus
<p>Objectif et domaine d'application</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rappel de l'objectif de la validation logiciel : s'assurer pour chaque logiciel utilisé dans le SMQ que les spécifications sont respectées et que le risque associé à son utilisation est maîtrisé. Rappeler que le logiciel doit absolument être validé avant son lancement effectif dans l'entreprise. - Rappel des logiciels potentiellement concernés par la procédure : gestion documentaire, SMQ, signatures électroniques, production, mesure et contrôle, surveillance, conception.
<p>Rappel général des responsabilités</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Définir qui est responsable de la bonne application de la procédure (responsable qualité ou responsable informatique en général). Les responsabilités pour la rédaction, la relecture et l'approbation des protocoles et rapports de qualification / validation doivent également être définies.
<p>Références</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Renvoi aux procédures de : Gestion des risques (générale), Conception, Achats, Validation (générale), Production, Surveillance et Mesure. - Renvoi aux formulaires et enregistrements : Rapport de validation logiciel, liste complète des logiciels approuvés.

Titres	Contenus
<p>Déterminer les logiciels à valider</p>	<p>Décrire l'approche risque permettant de définir les logiciels à valider (inclure les grilles ou arbres décisionnels). Une liste ou à une cartographie des logiciels est à maintenir à jour avec les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La nature du logiciel (Processus, type, fonction, ...), - Son impact sur le produit et le système (Ex : traçabilité, contrôle qualité, ...) et le niveau de risque associé (en se basant sur une grille similaire au Tableau 9), - La nécessité de protéger l'accès au logiciel, de le qualifier et de le valider. <p>Un exemple est présenté en annexe 2 de ce document.</p>
<p>Etablir un plan directeur de validation</p>	<p>Décrire les objectifs et les éléments attendus dans le plan de validation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Configuration et caractéristiques du logiciel</i> - <i>Champ d'utilisation prévu du logiciel</i> - <i>Profils et utilisateurs</i> - <i>Acteurs impliqués dans la validation</i> - <i>Analyse des défaillances du logiciel (AMDEC)</i> - <i>Champ d'application pour la validation du logiciel</i> - <i>Méthodologie utilisée pour valider le logiciel (Ex : GAMP 5)</i>
<p>Qualification et validation du logiciel</p>	<p>Etablir un protocole pour les étapes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - QI : Vérification de la bonne installation du logiciel et des produits associés (documentation, matériel...), - QO : Vérification de l'adéquation entre le fonctionnement du logiciel et les besoins utilisateurs ainsi que les contraintes réglementaires, - QP : Vérification du fonctionnement en routine avec les utilisateurs. - Validation : Synthèse de la qualification et vérification sur une période T de non-occurrence d'anomalies et déviations.
<p>Création du rapport de validation</p>	<p>Enumérer les éléments attendus dans le rapport de validation.</p> <p>Renvoi vers le modèle de rapport de validation logiciel à utiliser.</p>
<p>Revalidation</p>	<p>Déterminer les conditions de revue des analyses de risques, de scénarios et de validation en fonction de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modification du logiciel, - Ajout/retrait des fonctionnalités,

Titres	Contenus
	<ul style="list-style-type: none"> - Nouveaux types d'utilisateurs, - Défaillances constatées.
Gestion de l'enregistrement	Modalités de maintien et de conservation de l'enregistrement (identification de l'archivage physique et/ou numérique avec renvoi aux procédures de maîtrise documentaire exigées au 4.2).

Tableau 16 : Plan proposé pour une procédure de validation des applications logicielles du SMQ

4.2 Procédure revue de direction

Cette procédure doit pouvoir définir efficacement les rôles, responsabilités, et éléments attendus dans la revue de direction et son compte-rendu :

Titres	Contenus
Objectif de la revue de direction	Rappeler la finalité de la revue de direction qui est de faire un bilan global sur l'adéquation et l'efficacité du SMQ afin de permettre l'amélioration du système.
Rappel général des responsabilités	Définir les responsabilités des membres de la direction (planification, organisation...), des pilotes de processus (collecte des données) et du représentant de la direction (analyse et synthèse des données).
Planification et préparation	Définir l'intervalle entre deux revues de direction ainsi que les modalités de planification.
Recueil des données	Identifier les données qui nécessitent d'être collectées pour chacun des processus (indicateurs qualité, données de sortie des audits et inspections, du processus d'amélioration...).
Analyse des données	Définir (et justifier) les tests statistiques, les modes de représentation (ex : diagrammes, comparaison des données annuelles...).

Titres	Contenus
Réalisation de la revue de direction	<p>Déroulement de la réunion : présentation des données, des résultats d'analyses, évaluation, bilan et prise de décision (renvoi au processus amélioration).</p> <p>La direction doit donner son appréciation sur l'évaluation du SMQ et conclure sur son efficacité et sa pertinence.</p>
Réalisation du compte-rendu	<p>Détails des éléments attendus dans le rapport, renvoi vers un formulaire pour l'enregistrement du compte-rendu de revue de direction.</p>
Gestion de l'enregistrement	<p>Modalités de maintien et de conservation de l'enregistrement (identification de l'archivage physique et/ou numérique avec renvoi aux procédures de maîtrise documentaire exigées au 4.2).</p>

Tableau 17 : Plan proposé pour une procédure de revue de direction

4.3 Procédure de transfert de la conception et du développement

L'objectif de cette procédure est de décrire les moyens qui vont permettre le passage de la conception à la fabrication efficace. Elle doit assurer la bonne conversion des données de sortie de conception en spécifications de production qui permettront de satisfaire les exigences liées au produit.

4.4 Procédure de maîtrise des modifications en conception et développement (Change control)

La procédure a pour but de définir les responsabilités, les étapes et actions conduites lors d'un changement et leur approbation en fonction des bénéfices / risques. Elle peut être intégrée à la procédure conception ou à la procédure change control du système qualité si les méthodologies appliquées sont similaires :

Titres	Contenus
Objectifs	Rappeler les objectifs de la procédure et des « change control ».
Rappel général des responsabilités	Définir les responsabilités pour : <ul style="list-style-type: none"> – La demande du changement, – Le pilotage des « change control » (organisation, planification, gestion documentaire...), – Acceptation de la demande de changement, – L'évaluation de la demande de changement, – Les actions à entreprendre, – L'acceptation finale pour la mise en œuvre effective du changement.
Renvoi aux documents	La procédure renvoie : <ul style="list-style-type: none"> – Aux formulaires pour l'enregistrement des change control, – Aux instructions de gestion informatique des change control (s'ils sont gérés par un logiciel), – A la procédure de gestion des risques pour l'évaluation des risques liés au changement, – A la procédure de conception et développement.
Planification	La procédure définit la fréquence à laquelle sont revus les change control ainsi que les modalités de planification.
Demande de changement	Selon les outils à disposition dans l'organisme, la demande est réalisée sur un formulaire papier, informatique ou un logiciel. Cette demande est une description « Avant » / « Après » de la situation. La procédure décrit le cheminement que la demande d'ouverture soit (ou non) acceptée.

Titres	Contenus
<p>Analyse de l'impact et des risques liés au changement</p>	<p>L'impact sur le produit doit être étudié et une analyse des risques sur le produit et le système réalisée. Une équipe pluridisciplinaire doit déterminer les impacts du changement sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La performance et la sécurité du produit, – Les risques liés au produit et l'aptitude à l'utilisation, – La conformité aux exigences réglementaires, – Le dossier technique et le dossier de conception, en particulier sur l'évaluation biologique et clinique, – La production, le stockage, le transport, – Les processus de mesure et surveillance (contrôle qualité), – La documentation qualité (procédures, instructions). <p>Le formulaire doit permettre de passer tous ces points en revue. L'analyse d'impact et de risque du changement doit être approuvée avant mise en œuvre des actions.</p>
<p>Actions</p>	<p>La procédure peut faire un renvoi vers une procédure « actions » (CAPA) ou décrire la mise en œuvre et le suivi des actions dans le cadre des change control.</p>
<p>Communication du changement aux autorités</p>	<p>Les modifications substantielles peuvent avoir à être communiquées aux ON dans le cadre des mises sur le marché via examens de conception. Les conditions sont à décrire sous forme d'un arbre décisionnel se basant sur les recommandations de l'ON.</p>
<p>Gestion de l'enregistrement</p>	<p>Modalités de maintien et de conservation de l'enregistrement (identification de l'archivage physique et/ou numérique avec renvoi aux procédures de maîtrise documentaire exigées au 4.2).</p>

Tableau 18 : Plan proposé pour une procédure de maîtrise des modifications en conception et développement

4.5 Procédure traitement des réclamations

La procédure de traitement des réclamations peut être groupée avec une procédure de matériovigilance (à différencier dans leurs définitions et leurs spécificités de traitement) :

Titres	Contenus				
Objectifs	Rappeler les objectifs de la procédure et l'importance du traitement des réclamations.				
Définitions et champ d'application	<p>Rappeler les définitions de « réclamation », « client », « matériovigilance » ...</p> <p>La procédure doit être claire sur son champ d'application : réclamations hors matériovigilance ou réclamations incluant matériovigilance.</p>				
Rappel général des responsabilités	<p>Définir les responsabilités pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le recueil des réclamations (service commercial, service qualité, ...), - Le traitement et l'investigation des réclamations, - Les réponses aux réclamations. 				
Réception d'une réclamation	<p>Définir les modalités d'enregistrement des réclamations clients avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le dispositif d'enregistrement (fichier, base de données, ...), - Le délai de traitement (délai réglementé pour les matériovigilances), - Les informations minimales essentielles au traitement de la réclamation (type de produit, numéro de lot, date des évènements, ...). 				
Analyse de la réclamation client	<p>La procédure doit décrire les modalités d'analyse de la réclamation (type, gravité, délai de traitement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyser si la réclamation est liée à un dysfonctionnement interne (prestation de service incluse) ou à un dysfonctionnement chez le client, - Définir la gravité de l'objet de la réclamation : <table border="1" data-bbox="470 1686 1465 1756"> <tr> <td style="background-color: #90EE90;">Sans impact</td> <td style="background-color: #FFFF00;">Impact interne</td> <td style="background-color: #FFD700;">Impact réglementaire</td> <td style="background-color: #FF0000;">Impact patient</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Définir les temps de traitement et de réponse au client en fonction de la gravité. Les impacts patients étant à remonter en matériovigilance, les délais de traitement à réception sont réglementés. 	Sans impact	Impact interne	Impact réglementaire	Impact patient
Sans impact	Impact interne	Impact réglementaire	Impact patient		

Titres	Contenus
Investigation qualité	<p>Décrire les modalités et responsabilités pour l’investigation qualité de la réclamation client aux différentes étapes de la réalisation : production, contrôle qualité, chaîne logistique, libération de lot, conception produit...,</p> <p>Etablir et faire référence aux formulaires permettant d’établir un rapport d’investigation.</p>
Corrections et actions correctives	<p>Définir les prises d’actions. Renvoi vers la procédure CAPA et aux instructions/procédures de maîtrise du produit non conforme (rappel de lot, fiches d’avertissements, ...).</p>
Communication aux autorités	<p>Etablir un arbre décisionnel pour statuer sur la communication de la réclamation aux autorités de santé et organismes notifiés.</p>
Réponse au réclamant	<p>Envoi d’un rapport d’expertise au client avec les conclusions de l’investigation.</p> <p>Des courriers types peuvent être mis en place.</p>
Archivage des réclamations	<p>Modalités de maintien et de conservation des enregistrements (identification de l’archivage physique et/ou numérique avec renvoi aux procédures de maîtrise documentaire exigées au 4.2).</p> <p>L’enregistrement doit comprendre tous les éléments de communication liés à la réclamation (notification initiale, échanges, réponse finale...), l’investigation des causes de la réclamation, ainsi qu’un lien vers les actions entreprises suite au traitement de la réclamation.</p>

Tableau 19 : Plan proposé pour une procédure de traitement des réclamations

Les procédures décrites dans les paragraphes ci-dessus peuvent s’intégrer au système documentaire en tant que nouvelle procédure ou compléter une procédure déjà existante. Dans tous les cas les cartographies documentaires doivent être révisées lors de l’intégration de ces documents.

Les outils présentés dans la dernière partie de ce document apportent des axes de réflexion et des méthodologies de travail pour la mise en œuvre de l'approche risque et de la documentation exigée dans l'ISO 13485 : 2016. L'efficacité des actions menées pour la mise en conformité avec la version 2016 devra être suivie à plus long terme par des indicateurs de performance pour permettre les ajustements nécessaires au bon fonctionnement des approches risques et de la pertinence des documents exigés par la nouvelle version.

THÈSE SOUTENUE PAR : Loïc MENNRATH

TITRE : EVOLUTION DE L'ISO 13485 : 2016 : ENJEUX ET APPLICATION PRATIQUE DE MISE EN CONFORMITE D'UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

CONCLUSION

La publication de la norme ISO 13485 : 2016 suivie de près par la publication des deux règlements européens a remis en question le niveau de conformité des différents acteurs du secteur du dispositif médical.

Lors du décryptage de ces textes, il est indispensable de pouvoir analyser ce qui relève de nouvelles pratiques, de nouvelles exigences ou de simples clarifications. C'est dans cette optique que la partie II de cette thèse synthétise les points critiques de la norme qui seront à évaluer en priorité lors d'un passage d'une certification version 2012 à une certification version 2016. Les recommandations proposées dans la dernière partie de ce travail permettent, quant à elles, d'établir une stratégie de management de la qualité basée sur les risques inhérents aux processus. Pour les nouvelles exigences de la documentation, des recommandations sur le contenu attendu et l'organisation ont également pu être proposées tout au long de ce travail pour donner des axes de réflexion et des solutions aux utilisateurs.

La version ISO 13485 : 2016 a un impact non négligeable sur les systèmes de management de la qualité des acteurs du dispositif médical. Cependant, le niveau de maîtrise que ces changements apportent semble mineur au regard des nouvelles exigences réglementaires. La publication des deux nouveaux règlements pose forcément la question de l'adéquation entre les niveaux d'exigences de la norme et ceux de la réglementation. Cette version 2016 n'est peut-être donc qu'une première étape dans le renforcement des exigences des systèmes de management de la qualité dans le dispositif médical.

Ce contexte d'évolution normative et réglementaire aura de nombreuses conséquences sur le paysage économique du dispositif médical. Ces changements se font surtout ressentir au niveau des petits fabricants et des organismes notifiés qui devront adapter leur fonctionnement pour se tourner vers des ressources externes pour affronter les nouvelles contraintes réglementaires.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 26/04/18

LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Mme Catherine GROSSET
Maître de Conférences à l'UFR de Pharmacie

Bibliographie

1. Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et conseil du 5 avril 2017, relatif aux dispositifs médicaux. 2017.
2. Directive 93/42/CEE du parlement européen et du conseil du 12 Juillet 1993, relative aux dispositifs médicaux. 1993.
3. Meddev 2. 4/1 Rev. 9 Guidance document - Classification of medical devices. Commission européenne; 2010.
4. Règlement (UE) 2017/746 du parlement européen et conseil du 5 avril 2017, relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. 2017.
5. Directive 98/79/CE du parlement européen et conseil du 27 octobre 1998, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. 1998.
6. Directive 90/385/CEE du conseil du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs. 1990.
7. CAZEAU B. Rapport d'information n° 653, portant sur les dispositifs médicaux implantables et les interventions à visée esthétique. Sénat; 2012.
8. ISO 9001 : 2000: Systèmes de management de la qualité — Exigences. 2000.
9. NF EN ISO 13485 : 2003 : Dispositifs médicaux —Systèmes de management de la qualité —Exigences à des fins réglementaires. AFNOR; 2003.
10. Guide du marquage CE des dispositifs médicaux selon la directive 93/42/CEE. CRITT Santé Bretagne.
11. Promé G. QUALITISO - Quel planning pour le nouveau règlement DM [Internet]. [Consulté le 3 avril 2017]. Disponible sur : www.qualitiso.com.
12. Révision des directives du dispositif médical [Internet]. [Consulté le 23 janvier 2017]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework/revision_en.
13. Dénotification ou arrêt d'activité d'organismes notifiés - Point d'information actualisé. [Internet] ANSM; 2016.
14. NF EN ISO 9000 : 2005, Systèmes de management de la qualité : Principes essentiels et vocabulaire. AFNOR; 2005.

15. Gillet-Goinard F, Seno B. Le grand Livre du responsable qualité. Editions d'organisation Eyrolles; 2011.
16. Moe, R, Norman C, Aimetti F. Évolution du Cycle PDCA [Internet]. 2012. [Consulté le 26 Janvier 2017] Disponible sur : http://www.fabrice-aimetti.fr/dotclear/public/traductions/NA01_Moen_Norman_fullpaper_fr.pdf
17. NF EN ISO 14971 : 2013 : Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. AFNOR; 2013.
18. NF EN ISO 62366-1 : 2015 : application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux. AFNOR; 2015.
19. The ISO Survey of Management System Standard Certifications (2004-2015). [Internet], ISO; 2015. Disponible sur : <https://www.iso.org/the-iso-survey.html>.
20. Liste des communications de dispositifs des classes IIa, IIb et III et de dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA). ANSM;
21. La dépense de santé en 2015 : Présentation des résultats des comptes de la santé. DRESS; [Internet] Ministère des solidarités et de la santé; 2016.
22. CEN European Comity for Standardization WebSite [Internet]. [Consulté le 20 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cen.eu>.
23. Remplacement des normes relatives aux systèmes d'assurance de la qualité dans le domaine des dispositifs médicaux Information : état mai 2003. Swissmedic, Division Dispositifs Médicaux; 2003.
24. NF EN ISO 13485 : 2012 : Dispositifs médicaux —Systèmes de management de la qualité —Exigences à des fins réglementaires. AFNOR; 2012.
25. NF EN ISO 13485 : 2016 : Dispositifs médicaux —Systèmes de management de la qualité —Exigences à des fins réglementaires. AFNOR; 2016.
26. Présentation ISO 13485 – Dispositifs médicaux [Internet]. [Consulté le 8 août 2016]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/iso-13485-medical-devices.html>.
27. NF EN ISO 9001 : 2015 : Systèmes de management de la qualité — Exigences. AFNOR; 2015.
28. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016. [Internet] ANSM; 2017.
29. NF EN ISO 9000 : 2015, Systèmes de management de la qualité : Principes essentiels et vocabulaire. AFNOR; 2015.

30. Cicéro J. QUALIBLOG - La pyramide documentaire revisitée [Internet]. 2012 [Consulté le 20 août 2017]. Disponible sur: <http://www.qualiblog.fr/documentation/la-pyramide-documentaire-revisitee>.
31. Code Of Federal Regulations Title 21, Part 820 Quality System Regulation. [Internet] Food and drug administration (FDA); 2017.
32. Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. 1995.
33. Promé G. QUALITISO - HLS : La structure universelle des normes de management [Internet]. [Consulté le 15 décembre 2017]. 2014. Disponible sur: www.qualitiso.com.
34. Promé G. QUALITISO - Approche par les risques dans l'ISO 13485 : 2016. [Internet]. [Consulté le 15 décembre 2017]. 2017. Disponible sur: www.qualitiso.com.
35. Système de qualité et de sécurité sanitaire des aliments : Manuel de formation sur l'hygiène alimentaire et le Système d'analyse des risques - points critiques pour leur maîtrise (HACCP). [Internet] Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture ; 1998, FAO.

Annexe 1 : Exemple de grille AMDEC pour un processus ACHAT

PROCESSUS	RISQUE	IMPACT	G	CAUSE	F	C	ACTIONS ET REDUCTION DU RISQUE						
							N°	MESURES PREVENTIVES	RESP.	ETAT	G'	F'	C'
RECHERCHE DU FOURNISSEUR	Niveau de qualité du produit acheté insuffisant	Atteinte à la sécurité et à la performance du produit fini	4	Besoins non explicitement définis	2	8	#05	Traçabilité des spécifications et requis de conception (matrice de traçabilité)	Resp. Conception	Matrice de traçabilité mise en place pour les nouveaux produits	4	1	4
APPROVISIONNEMENT	Erreur d'approvisionnement (confusion entre références)	Impact sur la productivité, financier, logistique	2	Erreur humaine à la commande	3	6	#08	ERP : Vérification automatique de la référence en fonction de la planification de production	Resp. Achat	Complété	2	2	4
CONTROLE A RECEPTION	Utilisation d'un produit non-contrôlé à réception	Atteinte à la sécurité et à la performance produit fini	4	Confusion produit libéré/ non libéré	2	8	#10	Quarantaine informatique et physique (via ERP)	Resp. Logistique magasin	Complété	4	1	4
EVALUATION DU FOURNISSEUR	Manque de suivi - Continuer de travailler avec un fournisseur qui ne répond plus aux exigences	Agrémentations qualité ou contrats caduques, risque de non qualité accru	3	Pas de moyen de suivi / planning mis en œuvre	3	9	#11	Mise en place planning d'audit fournisseur semestriel.	Resp. Achat	Complété	3	1	3
								Suivi réclamations fournisseur (indicateur revue de direction)	Resp. Réclamation	Complété	3	1	3

Gravité (G) x Fréquence (F) = Criticité (C), voir Tableau 13 pour les niveaux de criticité

Annexe 2 : Exemple de grille pour maîtriser le risque lié aux applications logicielles

PROCESSUS	REF et TYPE DE SI	FONCTION	IMPACT PRODUIT / PROCESS / SYSTEME	NIVEAU DE GRAVITE ASSOCIE	PROTECTIONS	QUALIFIER & VALIDER ? OUI NON	SI JUSTIFICATION NON,	SI OUI, DATE PREVUE ou DATE EFFECTIVE	SI QUALIFIE ? OUI NON	REF. DU RAPPORT
PROD.	S566-Fichier Excel	Calcul de la quantité de calcium	Dosage calcium dans le produit fini	4	Accès restreints par mot de passe	Oui	NA	15/12/2017	Oui	R134594
PROD.	S213-Logiciel équipement compteurs de particules CP01, CP02	Détermination du nombre de particules	Qualité de l'environnement de travail, impact process/produit.	4	Accès restreints par mot de passe	Oui	NA	05/09/2017	Oui	R145902
PROD.	S343-Logiciel Imprimantes IMP01, IMP02	Impression des étiquettes produit fini	Traçabilité produit. Assure les mentions réglementaires présentes sur les étiquettes	3	Accès restreints par mot de passe	Oui	NA	08/03/2016	Oui	R133535
VENTE	S598-Fichier Excel suivi produit [1]	Vérifier et contrôler la traçabilité des « produit [1] » en stock et mis sur le marché	Traçabilité des produits mis à disposition	3	Accès restreints par mot de passe	Oui	NA	06/06/2014	Oui	R138788
PILOTAGE	S122 - Regulatory.xls	Liste des autorisations réglementaires par pays par DM avec sa date de validité et les documents associés	Suivi des autorisations réglementaires de mises sur le marché ainsi que du renouvellement de ces autorisations.	3	Accès restreint au serveur Autorisation accès écriture sur demande	Non	Outil de suivi manuel des enregistrement une vue d'ensemble. Ne gère pas de données brutes.	NA	NA	NA
AMELIO.	S077-Plan de révision documentaire 2018	Suivi de la revue et mise à jour des documents qualité	Permet de suivre la revue des documents qualité (organisationnel)	2	Verrouillage après clôture	Non	Outil organisationnel permettant une vue d'ensemble du système. Ne gère pas de données brutes.	NA	NA	NA
AMELIO.	S712- Fichier Excel : SUIVI CAPA SYSTEME	Liste CAPA, état, action, cause, date de résolution. Suivi et implémentation des CAPA (via Macro)	Enregistrement = preuve lors des audits Unique outil de gestion des CAPAs	3	Accès restreint Verrouillage après clôture	Oui	NA	18/08/2017	Oui	R136561
TOUS LES PROCESSUS	S321- ERP	ERP : suivi de production ; libération, saisie commande, facturation, gestion financière,	Traçabilité ascendante/descendante, Libération,	4	Niveaux d'accès, connexion avec mot de passe unique, déconnexion au bout de 30 min de sommeil	Oui	NA	06/07/2015	Oui	R132311



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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Loïc MENNRATH

EVOLUTION DE L'ISO 13485 : 2016 : ENJEUX ET APPLICATION PRATIQUE DE MISE EN
CONFORMITE D'UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

RÉSUMÉ :

Harmoniser les pratiques industrielles est l'un des principaux challenges dans le secteur du dispositif médical où les produits et les entreprises sont fortement hétérogènes. Dans cette optique, la norme sectorielle ISO 13485 décrit des exigences pour les systèmes de management de la qualité applicables à tous les dispositifs médicaux. Au début de l'année 2016, une nouvelle version de l'ISO 13485 a été publiée, avec des exigences revues à la hausse. C'est dans un contexte réglementaire particulier que cette norme prend place : les directives européennes sont en voie d'être remplacées par deux nouveaux règlements pour lesquels les exigences sont significativement renforcées afin de garantir la sécurité, la performance et la traçabilité des produits sur le marché. Cette thèse a pour objectif de synthétiser les nouvelles exigences décrites dans cette norme ISO 13485 : 2016 avec un regard critique et une évaluation de leurs impacts réels sur les industries de santé. Cette révision de la norme exige notamment d'implémenter une approche basée sur les risques pour maîtriser les processus et la pertinence du système qualité des entreprises. Pour faire face à cet enjeu majeur, la dernière partie de la thèse apporte des recommandations pratiques pour sa mise en place et des méthodologies pour son utilisation effective. Les nouvelles exigences documentaires sont également envisagées en détaillant le contenu attendu des nouvelles procédures exigées par la norme.

MOTS CLÉS : ISO 13485, Dispositifs médicaux, Système de Management Qualité

FILIÈRE : Industrie