



**HAL**  
open science

## Mise sur le marché d'un dispositif médical en 2019 : enjeux et perspectives

Bastien Piedfort

► **To cite this version:**

Bastien Piedfort. Mise sur le marché d'un dispositif médical en 2019 : enjeux et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02480732

**HAL Id: dumas-02480732**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02480732>**

Submitted on 17 Feb 2020

**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.

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 29 JANVIER 2020

PAR

M. PIEDFORT Bastien

Né(e) le 28 mai 1992 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

## TITRE :

Mise sur le marché d'un dispositif médical en 2019 :  
Enjeux et perspectives

## JURY :

Président : Mr NICOLAY Alain

Membres : Mme ANDRIEU Véronique  
Mme GUELTON Claire

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

**A.H.U.**

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

**ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

**PROFESSEURS**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

### MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

### A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

### DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

### PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

### MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

### MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

### A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

### ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**  
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

## REMERCIEMENTS

### **A mon président de thèse Monsieur le Professeur Alain Nicolay,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci également pour tous les enseignements que vous nous avez délivré durant ces années d'études.

### **A Madame le Docteur Véronique Andrieu,**

Je souhaite tout d'abord vous remercier pour avoir accepté de diriger ma thèse, et pour le temps que vous m'avez accordé. Je voudrais également vous remercier pour la qualité de vos cours et votre volonté de nous faire rencontrer des acteurs de l'industrie pharmaceutique afin de se renseigner concrètement sur ce secteur.

### **A Madame le Docteur Claire Guelton,**

Je souhaite te remercier pour l'honneur que tu me fais d'assister cette thèse et pour la confiance que tu m'accordes en me proposant de travailler à tes côtés. Je ferais tous ce qui est en mon possible pour satisfaire tes attentes et je suis persuadé que j'apprendrai dans une multitude de domaines tes cotes.

### **A l'ensemble de la faculté de pharmacie d'Aix-Marseille,**

Pour l'enseignement dispensé qui fera de nous des pharmaciens accomplis.

### **Au Master DMEEV de la faculté de Chatenay Malabry et au professeur Yagoubi,**

Je vous remercie pour ce cursus et cette année d'alternance en affaires réglementaires des dispositifs médicaux. Cela m'a permis de me faire une idée concise de ce qui est attendu dans ce secteur.

### **A ma famille,**

Merci a toute ma famille pour leur soutien constant.

Merci à ma maman de m'avoir supporté et soutenu toutes ces années malgré mes nombreuses « crises » en période d'examen. Je n'aurais jamais pu parvenir à tous cela sans ton réconfort.

Merci à mon papa qui m'a également toujours soutenu dans mon cursus et m'a permis de me vider la tête à des moments charniers de ma scolarité.

Merci également à mes grands pères qui m'ont toujours donné l'envie de réussir au vue de leur caractères et carrières remarquables, ainsi que leurs affections toutes ces années.

Merci à mes grands mères pour ces repas et « papouilles » qui m'ont remonté le moral ainsi que l'hébergement en PACES qui fut le commencement de mon parcours, cela m'a permis de me remettre sur de bon rails et de supporter la pression relative au concours.

Enfin merci à mon petit frère qui fut la à n'importe quel moment pour me soutenir. Je suis très fier de toi concernant ton accomplissement récent et le fait que tu perpétueras la tradition familiale dans le secteur de la mer qui nous est tres chère.

#### **A mes camarades de faculté,**

Merci à Alexandre, Clément, Pierre André, Thomas pour tous ces bon moments et ces difficultés surmontés à vos coté.

#### **A mes amis,**

Kevin, Arthur, JB, Pierre, Julien, César, Mathilde, Alexia, Julia, Louise pour ne citer qu'eux pour ces moments de bonheurs à vos cotés.

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>16</b>
<b>I CADRE REGLEMENTAIRE</b>	<b>18</b>
<b>1 ) Différences Dispositif médical / médicament</b>	<b>18</b>
A ) Dispositif médical	18
B ) Le médicament	20
<b>2 ) Directives européennes régissant les DM</b>	<b>21</b>
A ) Historique	21
B ) Directive 93/42/CEE	23
a ) Généralités	23
b ) Articles majeurs	24
c ) Annexes importantes	25
C ) Directive 90/385/CEE	27
<b>3 ) Règlement européen: Medical Device Regulation (MDR)</b>	<b>27</b>
<b>4 ) Guides MEDDEV</b>	<b>28</b>
<b>5 ) Normes</b>	<b>28</b>
A ) Introduction	28
B ) ISO 13485	28
C ) ISO 14971	29
D ) EN 62366	30
E ) ISO 10993	30
F ) ISO 15223-1	30
<b>II MARQUAGE CE</b>	<b>31</b>
<b>1 ) Generalités</b>	<b>31</b>
<b>2 ) Acteurs de la réglementation</b>	<b>31</b>
A ) Introduction	31
B ) Fabricant	31
C ) Mandataire	32
D ) Organisme notifié	32
a ) Définition	32
b ) Audit ON	33
E ) Autorité compétente ANSM	35
a ) Généralités/Missions	35
b ) Inspection ANSM	35
c ) Rapport d'inspection ANSM	36
	10

<b>3 ) Classe de risque du DM</b>	<b>38</b>
<b>4 ) Evaluation de la conformité</b>	<b>39</b>
A ) Introduction	39
B ) Différents types d'évaluation	39
a ) Evaluation de la conformité pour un DM de classe I	39
b ) Evaluation de la conformité pour un DM de classe IIa	40
c ) Evaluation de la conformité pour un DM de classe IIb	41
d ) Evaluation de la conformité pour un DM de classe III	42
e ) Conclusion	43
<b>5 ) Documentation technique</b>	<b>43</b>
A ) Généralités	43
B ) Contenu	44
<b>6 ) Système de management de la qualité</b>	<b>45</b>
<b>III DEVELOPPEMENT CLINIQUE</b>	<b>47</b>
<b>1 ) Introduction</b>	<b>47</b>
<b>2 ) Historique</b>	<b>47</b>
<b>3 ) Le cadre réglementaire français</b>	<b>49</b>
A ) Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)	49
B ) Loi Jardé (n°2012-300)	49
<b>4 ) Organisation de la recherche clinique</b>	<b>51</b>
A ) Les recherches interventionnelles	51
B ) Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales	52
C ) <i>Recherches non interventionnelles</i>	53
D ) Recherches n'impliquant pas la personne humaine	53
<b>5 ) Les intervenants de la Recherche Biomédicale</b>	<b>54</b>
A ) Promoteur	54
B ) Investigateur	54
C ) Assistant de recherche clinique ARC	54
D ) CPP : Comité de Protection des Personnes.	54
E ) CNIL	55
F ) CERES	55
G ) Autorité compétente (ANSM en France)	55
<b>6 ) Méthodologie de l'essai clinique</b>	<b>55</b>
A ) Catégorie de l'étude	56
B ) Documents de l'étude	57
C ) Numéro d'enregistrement ID-RCB	62
D ) Dépôt du dossier au CPP / échange avec les instances	63
E ) Réalisation de l'essai clinique	63
a ) Recrutement des patients	63
b ) Monitoring de l'essai clinique	63
F ) Modification substantielle	64
G ) Transmission des résultats	64
H ) Déclaration de fin de recherche	64

<b>IV EVOLUTION ET ENJEUX</b>	<b>65</b>
<b>1 ) Introduction</b>	<b>65</b>
<b>2 ) Planning d'applicabilité du règlement 2017/745</b>	<b>67</b>
A ) Historique	67
B ) Dates clefs	67
<b>3 ) Champ d'application du règlement</b>	<b>68</b>
A ) Champ d'application étendu	68
a ) Définition DM	68
b ) Exclusion du champ d'application	69
c ) Dispositifs non médicaux	70
<b>4 ) Règles et critères de classification</b>	<b>71</b>
A ) Généralités	71
B ) Règles	71
C ) Critères	72
<b>5 ) Procédure d'évaluation de la conformité</b>	<b>72</b>
A ) Généralités	72
B ) Différentes évaluations de la conformité	73
a ) Classe I	73
b ) Classe Is Im Icr	74
c ) Classe IIa	75
d ) Classe IIb	76
e ) Classe III	77
C ) Nouveaux acteurs de la réglementation	79
a ) Distributeur	79
b ) Importateur	79
c ) Personne responsable	79
d ) Groupe de coordination des dispositifs médicaux (GCDM)	80
<b>6 ) Surveillance après commercialisation</b>	<b>80</b>
A ) PSUR	81
B ) Analyse de tendances	82
C ) Conclusion	82
<b>7 ) Tracabilité</b>	<b>82</b>
A ) UDI : Unique Device Identification	82
B ) EUDAMED : European Databank on Medical Device	85
<b>CONCLUSION</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>109</b>

## Liste des abréviations

**DM** : Dispositif Médical  
**PME** : Petite ou Moyenne Entreprise  
**MDD** : Medical Device Directive  
**MDR** : Medical Device Regulation  
**CSP** : Code de la Santé Publique  
**DMA** : Dispositif Médical Actif  
**DMI** : Dispositif Médical Implantable  
**DMIA** : Dispositif Médical Implantable Actif  
**DMDIV** : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro  
**UE** : Union Européenne  
**CEE** : Communauté Economique Européenne  
**CE** : Communauté Européenne  
**CECA** : Communauté Economique du Charbon et de l'Acier  
**ON** : Organisme Notifié  
**ISO** : International Organization for Standardization  
**MDEG** : Medical Device Expert Group  
**ANSM** : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
**AC** : Autorité Compétente  
**SMQ** : Système de Management de la Qualité  
**AQ / AR** : Assurance Qualité / Affaires Réglementaires  
**DT** : Dossier Technique  
**CPP** : Comité de Protection des Personnes  
**BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques  
**ICH** : International Conference of Harmonization  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**EI(G)** : Effet Indésirable(Grave)  
**EC** : Essai Clinique  
**ARC** : Assistant de Recherche Clinique  
**CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
**UDI** : Unique Device Identifier  
**EUDAMED** : European Databank on Medical Device

## Liste des tableaux et Illustrations

**Tableau 1** : Synthèse des principales annexes de la directive 93/42/CEE

**Tableau 2** : Récapitulatif des sujets abordés lors de l'audit

**Tableau 3** : Modalité de déclaration des EI en fonction du type d'événement

**Tableau 4** : Procédures de marquage CE Règlement 2017 /745

**Figure 1** : Différents types de DM classés en fonction de leurs risques

**Figure 2** : Exemple de pictogrammes alloués aux DM

**Figure 3** : Logo ANSM

**Figure 4** : MDD - Evaluation de la conformité d'un DM de classe I

**Figure 5** : MDD - Evaluation de la conformité d'un DM de classe IIa

**Figure 6** : MDD - Evaluation de la conformité d'un DM de classe IIb

**Figure 7** : MDD - Evaluation de la conformité d'un DM de classe III

**Figure 8** : Contenu d'un dossier technique

**Figure 9** : Listes des procédures obligatoire selon l'ISO 13485

**Figure 10**: Typologie de la recherche

**Figure 11** : Nouveautés associées au nouveau règlement

**Figure 12**: Planning d'application du nouveau règlement

**Figure 13** : MDR - Evaluation de la conformité d'un DM de classe I

**Figure 14** : MDR - Evaluation de la conformité d'un DM de classe Is ; Im ; Icr

**Figure 15** : MDR - Evaluation de la conformité d'un DM de classe IIa

**Figure 16** : MDR - Evaluation de la conformité d'un DM de classe IIb

**Figure 17** : MDR - Evaluation de la conformité d'un DM de classe III

**Figure 18** : Périodicité des rapports de surveillance en fonction de la classe de risque

**Figure 19** : Exemple fictif UDI

**Figure 20** : Calendrier d'application du nouveau règlement

**Figure 21** : Acteurs et rôles de l'EUDAMED

## Liste des annexes

**ANNEXE 1: Définitions et règles de classification MDD**

**ANNEXE 2: Formulaire relatif aux déclarations et à la communication de dispositifs médicaux pris en application de l'article R. 5211-65-1 du code de la santé publique**

**ANNEXE 3 : Courrier de demande d'autorisation ANSM**

**ANNEXE 4 : Formulaire de demande d'autorisation ANSM**

**ANNEXE 5 : Fiche CIOMS**

**ANNEXE 6 : Règles de classification du nouveau règlement**

# INTRODUCTION

Le secteur des dispositifs médicaux est en pleine mutation.

Les avancées technologiques de ces dernières années permettent de fabriquer des produits toujours plus innovants et personnalisables.

Cela se traduit essentiellement par une croissance rapide de ce secteur. En 2017, le marché Français des dispositifs médicaux représente un **marché de 28 milliards d'euros**, réalisé par plus de **1300 entreprises**, dont **92% sont des PME**, ce secteur industriel génère **85 000 emplois** en France.

De plus le nombre d'entreprises créées dans ce secteur ne cesse de croître, avec 214 entreprises créées (essentiellement des start-up).

Au vu de ces innovations, ce secteur est confronté à des exigences de plus en plus importantes du point de vue de la réglementation ou de l'accès au marché. <sup>1</sup>

Les dispositifs médicaux sont des produits de santé et comme tout produit de santé, ils doivent être testés durant de longues années afin d'assurer la **performance** de ceux-ci et la **sécurité** des patients.

Un cadre réglementaire est établi depuis longtemps afin que ces produits soient conçus, fabriqués et distribués en fournissant au patient un dispositif ayant un **rapport bénéfice/risque optimal**.

Cependant les récents scandales sanitaires (implants PIP) et l'évolution des technologies avec notamment l'e-santé et l'intelligence artificielle ont montré certaines limites du système actuel.

C'est la raison pour laquelle un nouveau règlement européen a été publié le **26 mai 2017** afin de prendre en compte les évolutions du secteur et s'appuyer sur l'expérience obtenue avec la directive européenne des dispositifs médicaux.

Le but de cette étude sera d'étudier le cadre réglementaire et scientifique nécessaire à la commercialisation des dispositifs médicaux et les évolutions attendues par le nouveau règlement.

Nous allons donc étudier dans un premier temps le cadre réglementaire entourant les dispositifs médicaux. Il sera ensuite développé les moyens mis en œuvre afin de commercialiser le produit. L'évaluation scientifique (afin d'assurer la performance et la sécurité) des dispositifs médicaux sera également développée avant de discuter de certaines évolutions qui vont être amenées par l'application du nouveau règlement européen.

Je développerai également mes expériences au sein d'un audit SMQ réalisé par un organisme notifié ainsi qu'une inspection ANSM qui ont été pour moi très formateur.

# I Cadre réglementaire

## 1 ) Différences Dispositif médical / médicament

### A ) Dispositif médical

**Le dispositif médical** possède un cadre réglementaire propre qui est défini à l'**article L5211-1 du code de la santé publique (CSP)** :

*« On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs. »<sup>2</sup>*

De cette définition découlent d'autres types de dispositifs:

- Les dispositifs médicaux actifs (DMA): Un dispositif médical actif répond à la définition donnée plus haut (L5211-1)<sup>2</sup>, et qui dépend d'une source d'énergie autre que celle produite par le corps humain ou la pesanteur. Il peut s'agir d'une source d'énergie électrique.

Exemple de DMA: ECG, logiciels...

- Les dispositifs médicaux implantables (DMI): Un dispositif médical implantable répond à la définition donnée plus haut (L5211-1)<sup>2</sup> et qui est implantable en partie ou en totalité dans le corps humain ou placé dans un orifice naturel

Exemple de DMI: Prothèse de hanche, lentilles de contact...

- Parmi ces dispositifs médicaux implantables, on distingue une autre catégorie, les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA), ils reprennent la définition de l'article L5211-1<sup>2</sup> combiné aux deux caractéristiques citées précédemment.

Exemple de DMIA: Pacemaker, implants cochléaires...

- Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV): Un dispositif médical de diagnostic in vitro est un produit ou instrument qui est utilisé à des fins diagnostiques, dans l'examen des échantillons provenant du corps humain afin de renseigner sur l'état physiologique ou pathologique du patient et de statuer sur une anomalie d'origine congénitale.

L'article **L5221-1 du CSP** donne une définition des **DMDIV**:

*Constituent des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro les produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels.<sup>3</sup>*

Exemple de DMDIV : Réactifs de dosage, produits de contraste...

- Dispositifs médicaux sur mesure: Ils sont définis à l'article **R5211-6 du CSP**:

*Est considéré comme dispositif sur mesure tout dispositif médical fabriqué spécifiquement suivant la prescription écrite d'un praticien dûment qualifié, ou de toute autre personne qui y est autorisée en vertu de ses qualifications professionnelles, et destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé.*

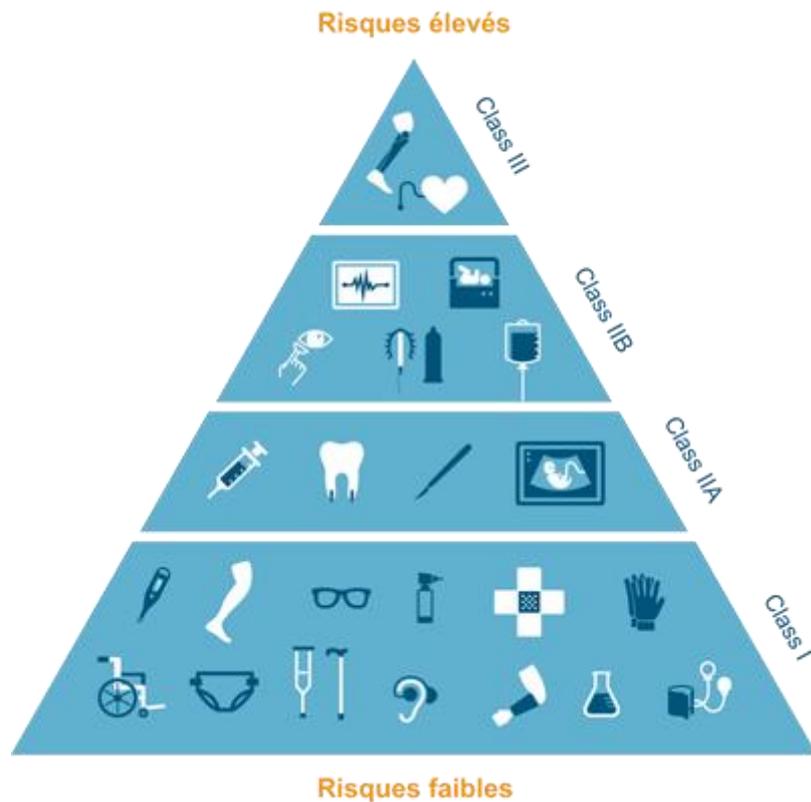
*La prescription écrite mentionnée au précédent alinéa indique, sous la responsabilité de la personne qui l'a établie, les caractéristiques de conception spécifiques du dispositif.*

*Les dispositifs fabriqués suivant des méthodes de fabrication continue ou en série qui nécessitent une adaptation pour répondre à des besoins spécifiques du médecin ou*

d'un autre utilisateur professionnel ne sont pas considérés comme des dispositifs sur mesure. <sup>4</sup>

Exemple de DM sur mesure: Prothèses dentaires, semelles orthopédiques.

De ces différentes catégories de DM, découlent différentes classes qui seront explicitées par la suite, elles différencient les DM en fonction de leurs degrés de risque pour la santé et le patient.



**Figure 1** : Différents types de DM classés en fonction de leurs risques<sup>5</sup>

## B ) Le médicament

Le **médicament** est quant à lui défini à l'article **L5111-1 du CSP** :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrer, en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »<sup>6</sup>

Le médicament et le dispositif médical se distinguent par leurs fonctions et leurs mécanismes d'action. Le DM a donc une action mécanique tandis que le médicament a une action :

- **Soit pharmacologique** : Il s'agit des mécanismes d'interaction entre la substance active et l'organisme (récepteurs ; enzymes ; protéines).
- **Soit immunologique** : Il s'agit d'une réaction de l'organisme face à un organisme étranger (bactéries ; virus ; toxines). Exemple des vaccins qui induisent une réponse immunologique protectrice avec la formation d'anticorps spécifiques à l'antigène.
- **Soit métabolique** : Il s'agit de transformation du médicament par l'organisme (avec des enzymes pour que celui ci puisse agir et être éliminé. Par exemple une prodrogue, qui est pharmacologiquement inactive et nécessite l'intervention de l'organisme, en particulier de celle des enzymes pour libérer la molécule active et ainsi permettre son action.

Il est parfois difficile de distinguer un médicament d'un dispositif médical. Par exemple un dispositif médical peut avoir une action mécanique pour accomplir son indication ou effet principal, mais peut avoir une action pharmacologique accessoire qui n'est pas revendiquée. Exemple de l'acide hyaluronique utilisé pour la chirurgie de la cataracte comme lubrifiant et protecteur.

Cette première partie a permis de définir le cadre des DM, nous aborderons par la suite les différents règlements et normes encadrant cette mise sur le marché des DM.

## 2 ) Directives européennes régissant les DM

### A ) Historique

L'Union européenne (UE) est un partenariat économique et politique entre 28 Etats européens. Ses racines historiques remontent à la fin de la Seconde Guerre mondiale, lorsque six Etats décident de créer la Communauté Economique Européenne (CEE).

Ils sont alors déterminés à renforcer la coopération économique sur le continent européen, afin d'éviter que les souffrances et les horreurs des deux guerres mondiales ne se reproduisent.

Robert Schuman, ministre français des affaires étrangères, proposa alors à l'Allemagne de réunir, au sein d'un marché commun et sous le contrôle d'une autorité supérieure, les industries du charbon et de l'acier, secteurs clés de l'économie de guerre. En 1951, ces deux pays fondèrent avec la Belgique, l'Italie, le Luxembourg et les Pays-Bas la Communauté européenne du charbon et de l'acier (CECA)

Les Traités de Rome instaurèrent, en 1957, la Communauté économique européenne (CEE) et la Communauté européenne de l'énergie atomique (Euratom). En 1965, le Traité de fusion dota la CECA, la CEE et Euratom d'institutions communes (Commission, Conseil des ministres, Parlement européen, Cour de justice) qui formèrent ensemble les Communautés européennes.

L'objectif poursuivi par la CE était essentiellement économique avec la possibilité de créer un marché intérieur où les marchandises, les personnes, les services et les capitaux circuleraient librement. Ce traité de Rome a également permis de créer une organisation avec des compétences dans les domaines politiques incluant notamment les domaines de la santé, de la sécurité et donc de la mise sur le marché des dispositifs médicaux.

En **1992, le traité de Maastricht**, aussi appelé traité sur l'Union européenne, crée « l'Union européenne » et marque un **tournant politique majeur** dans la construction européenne. Il cherche à rendre ses institutions plus transparentes et démocratiques, les pouvoirs du parlement européen ont été étendus, il en est de même pour les parlements nationaux qui travaillent en étroite collaboration avec ces instances.<sup>7</sup>

L'Union européenne est régie par le principe de la démocratie représentative: les citoyens sont directement représentés au niveau de l'Union au **Parlement européen**, tandis que les États membres sont représentés au **Conseil européen** et au **Conseil de l'UE**.

Le Conseil européen réunit les **dirigeants des pays membres de l'UE** afin de définir les **priorités politiques** de l'UE. Il décide des grandes **orientations** et **priorités** politiques de l'UE, mais *n'adopte pas d'actes législatifs*.<sup>8</sup>

Le conseil de l'union européenne **négoce et adopte quant à lui la législation de l'UE** avec le **Parlement européen**, sur la base des propositions présentées par la **Commission européenne**. Il **coordonne** les politiques des pays de l'UE. Il développe la **politique étrangère et de sécurité** de l'UE, en s'appuyant sur les lignes directrices du **Conseil européen**.

Les **ministres nationaux de chaque pays de l'UE** se rencontrent au sein du Conseil afin d'examiner, de modifier et d'adopter des lois et de coordonner les politiques. Ils sont habilités à **engager l'action de leur gouvernement** sur les points convenus lors des réunions.

Il constitue, avec le Parlement européen, le **principal organe de décision** de l'UE.

Il existe différents types d'actes législatifs, certains s'appliquent à tous les pays de l'UE et d'autres uniquement à certains.

Ces textes sont de deux types:

- **Les règlements:** *Les règlements sont des actes législatifs contraignants. Ils doivent être mis en œuvre dans leur intégralité et dans l'ensemble de l'union européenne.*
- **Les directives:** *Les directives sont des actes législatifs qui fixent des objectifs à tous les pays. Toutefois chaque pays est libre d'élaborer ses propres mesures pour les atteindre.*<sup>9</sup>

S'agissant des DM, deux textes leur sont consacrés, les directives européennes 93/42/CEE et 90/385/CEE régissant les dispositifs médicaux. Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro sont quand à eux couverts par la directive 98/79/CEE qui leur est propre.

On parle de Medical Devices Directives (MDD) qui sont ensuite transformées en droit national.

Elles permettent à un fabricant de commercialiser son dispositif en ayant respecté préalablement l'ensemble des obligations définies dans ces textes.

## **B ) Directive 93/42/CEE**

### **a ) Généralités**

Il s'agit d'une **directive Européenne** : un texte réglementaire rédigé par le conseil de l'Union Européenne (UE) qui définit des objectifs communs pour les États membres, ces États **transcrivent les exigences dans leurs droits nationaux.**

La directive 93/42/CEE du 14 juin 1993, concerne les dispositifs médicaux autres que les dispositifs médicaux implantables actifs et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Ce texte a pour but de garantir que les produits mis sur le marché européen possèdent les caractéristiques de performance de sécurité explicitées dans la directive. Cela permet donc une libre circulation de ces produits qui ont les mêmes caractéristiques sur les deux points évoqués précédemment.

Le respect des exigences de la directive est matérialisé par le **marquage CE**, valable pour les dispositifs fabriqués en Europe et partout ailleurs dans le monde.

Elle contient **22 articles et 12 annexes**.

Elles ont été amendées à plusieurs reprises dont la dernière modification date de 2007.

Les fabricants ne sont pas obligés de connaître par cœur l'intégralité des articles de ces directives mais il est essentiel d'en comprendre le contenu. Les articles les plus importants sont présentés ci après.

### *b ) Articles majeurs*

**Article 1 - “Définitions, champ d’application”** : Outre la définition de dispositif médical, on y trouve les définitions des principales catégories de DM, celles de “mandataire”, de “données cliniques”, de “mise sur le marché”... C’est un article très important, car l’applicabilité des exigences de la directive se base sur ces définitions.

**Article 3 - “Exigences essentielles”** : Les dispositifs médicaux doivent répondre aux exigences essentielles de la directive, elles concernent les performances du produit, la documentation fournie, les processus à mettre en place par le fabricant... Ces exigences sont détaillées en annexe I.

**Article 5 - “Renvoi aux normes”** : La mise en œuvre des normes harmonisées est un moyen reconnu pour répondre aux exigences de la directive. Ces normes sont très diverses: gestion des risques avec l’ISO 14971, sécurité des dispositifs électromédicaux avec l’IEC 60601-1, système de management de la qualité avec l’ISO 13485, ... La liste des normes harmonisées à la 93/42/CEE est régulièrement publiée dans le journal officiel de la communauté Européenne.

**Article 9 - “Classification”** : La classification des dispositifs médicaux se fait selon 4 classes: I, IIa, IIb et III par ordre de dangerosité potentielle croissante. Les règles de classification sont données dans l’**annexe IX** et seront explicitées par la suite. De la classe

du dispositif dépendent les modalités de vérification CE et les obligations du fabricant envers les autorités.

**Article 10 - “Informations sur des incidents intervenus après la mise des dispositifs sur le marché”** : Les incidents graves (mort ou dégradation sévère de la santé) doivent être déclarés immédiatement à l'autorité compétente (ANSM en France, qui a une page internet dédiée à la déclaration d'effets indésirables).

Le fabricant est sollicité pour évaluer les conséquences et les suites à donner, ceci étant partie intégrante du processus de gestion des risques et viendra alimenter le dossier de gestion des risques qui suit la vie du produit.

**Article 11 - “Évaluation de la conformité”** : Définit les procédures d'évaluation de la conformité des produits: mise en place d'une assurance qualité, intervention d'un organisme notifié. Tout dépend de la classe du dispositif et des choix “organisationnels” du fabricant. Cette évaluation sera détaillée plus tard.

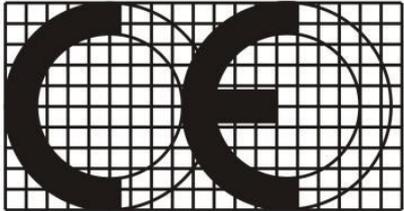
**Article 14 - “Enregistrement des personnes responsables pour la mise des dispositifs sur le marché”** : Le fabricant déclare à l'autorité nationale ses activités et la mise sur le marché des DM (pour les classes supérieures à la classe I). Un fabricant hors UE doit désigner un mandataire.

**Article 15 - “Investigations cliniques”** : Dresse les spécificités du marquage CE des DM destinés à des investigations cliniques (procédure définie en annexe VIII). Les investigations cliniques sont définies en annexe X.

**Article 16 - “Organismes notifiés”** : Les organismes notifiés (ON) sont des organismes qui, en fonction de la procédure de marquage CE, sont susceptibles d'approuver la politique d'assurance qualité de l'entreprise, de réaliser un examen de type, d'effectuer le contrôle final des produits... Une liste des organismes notifiés est tenue à jour sur le site de la commission Européenne.<sup>10</sup>

### ***c ) Annexes importantes***

La partie la plus explicite concerne les annexes de cette directive. Elles permettent de satisfaire aux exigences essentielles de la directive indispensable à l'obtention de ce marquage CE.

<b>Annexe I</b>	Les <b>exigences essentielles</b> Il faudra déterminer l'applicabilité et les moyens de mise en conformité en vue d'obtenir le marquage CE.
<b>Annexe II à VII</b>	Les différentes <b>procédures de marquage CE</b> , en fonction de la classe du DM.
<b>Annexe VIII</b>	Déclaration CE pour les <b>dispositifs "spéciaux"</b> : les dispositifs sur mesure ou destinés aux investigations cliniques.
<b>Annexe IX</b>	Permet de déterminer la <b>classe</b> d'un DM, avec des définitions, des règles d'applications et des règles de classification ( <b>ANNEXE 1</b> )
<b>Annexe X</b>	<b>évaluation clinique</b>
<b>Annexe XI</b>	<b>désignation des ON</b>
<b>Annexe XII</b>	Logo de marquage CE  

**Tableau 1** : Synthèse des principales annexes de la directive 93/42/CEE<sup>11</sup>

La conformité à cette directive est matérialisée en Europe par l'apposition du **marquage CE** médical. Il est basé sur une certification qui garantit que le dispositif médical répond à des exigences spécifiques de sécurité et de bénéfice clinique, fixées dans la réglementation européenne. Nous verrons par la suite comment est obtenue cette certification et les moyens de la maintenir.

## C ) Directive 90/385/CEE

Les DMIA sont généralement des dispositifs à **risque élevé** soumis à des normes et à des définitions rigoureuses avant leur commercialisation sur les marchés mondiaux. La Directive 90/385/CEE régit l'aptitude à la mise sur le marché et les paramètres de service applicables aux dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA). Pour répondre aux exigences réglementaires de la directive 90/385/CEE, un produit doit être conforme à la définition donnée par la directive d'un DMIA, à savoir un dispositif médical à la fois « actif » et « implantable ». Cette directive est constituée de 17 articles et de IX annexes. <sup>12</sup>

## 3 ) Règlement européen: Medical Device Regulation (MDR)

Le nouveau règlement DM UE 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux a été publié au journal officiel européen le 5 mai 2017. Sa date d'entrée en vigueur était au 5 mai 2017 et ses dispositions entreront en application le 26 mai 2020.

Ce règlement abrogera les deux directives **93/42/CEE** et **90/385/CEE** précédemment développées.

De façon historique, ces deux directives étaient donc distinctes. Ce règlement permet de simplifier ces textes qui ont subi des modifications conjointes, en un seul et même acte législatif qui est applicable à tous les DM, mis à part les DM de diagnostic in vitro qui possèdent leur propre règlement (UE 2017/746).

Le MDR a pour objectif d'améliorer la **sécurité** et la **santé**, de favoriser la convergence réglementaire à l'échelle internationale afin de permettre de **meilleurs échanges** commerciaux et renforcer la sécurité des DM en Europe et dans le monde.

Ce règlement concerne à la fois la **conception** et la **mise sur le marché** des dispositifs médicaux à usage humain et de leurs accessoires dans l'union européenne. Sont également concernées les investigations cliniques menées sur ces DM dans l'UE.

Il est constitué de 10 chapitres et de 17 annexes.

Ces dix chapitres sont subdivisés en 123 articles, le texte est donc conséquent, avec un niveau d'exigence renforcé et de nombreuses nouveautés.

## 4 ) Guides MEDDEV

Pour simplifier et harmoniser l'application de ces directives, des guides MEDDEV ont été publiés par la commission européenne. Ces guides permettent d'expliciter et d'interpréter ces directives et ainsi faciliter leur application au niveau national.

Ils sont validés par un groupe d'experts, le Medical Device Expert Group (MDEG) de la commission européenne.

Ces guides n'ont **aucune valeur réglementaire** mais permettent de **tracer des lignes directrices** pour l'application des directives. Ils sont destinés aux fabricants de dispositifs médicaux mais également aux organismes notifiés et aux autorités compétentes des états membres de l'UE.

De nombreux guides sont disponibles (MEDDEV 2/7.1 – Evaluation clinique des DM....) et bien que d'application non obligatoire, certains organismes notifiés peuvent en rendre une partie obligatoire à l'image du guide MEDDEV 2.7/4 concernant l'essai clinique des dispositifs médicaux qui permet de garantir la conformité à la MDD.

## 5 ) Normes

### A ) Introduction

L'ISO « International Organization for Standardization » est une organisation publiant des normes internationales dont l'application est volontaire. Ce sont des documents qui définissent des **exigences**, des **spécifications**, des **lignes directrices** ou des **caractéristiques** utilisées pour assurer l'aptitude à l'emploi des matériaux, produits, processus et services.

Les normes sont des outils utilisés afin de satisfaire aux différentes exigences de la réglementation et d'assurer la conformité du produit fini. <sup>13</sup>

### B ) ISO 13485

L'ISO 13485 est issue de la norme ISO 9001, c'est la certification internationalement reconnue pour la mise en place de démarches de management qualité pour les fabricants et distributeurs de dispositifs médicaux. Elle définit les exigences d'un système qualité pour des entreprises devant démontrer leurs aptitudes à fournir des dispositifs médicaux qui soient

conformes aux exigences des clients et de la réglementation applicable. Cette norme est construite et voulue pour être utilisée par des organisations dans le cadre de leurs activités de conception, développement, commercialisation, production, installation et service après-vente de dispositifs médicaux.

Dans la mesure où le secteur fait l'objet de nombreuses réglementations de par le monde, l'objectif premier de la certification ISO 13485 est de faciliter l'harmonisation des réglementations des matériels médicaux en matière d'exigences de systèmes de management de la qualité.

L'ISO 13485 peut également être utilisée pour accompagner les entreprises dans leur processus d'audit.

L'obtention de cette certification ISO 13485 permet de montrer aux autorités réglementaires (ANSM en France) mais également aux clients que les exigences en terme de réglementation sont atteintes. Pour qu'une entreprise puisse obtenir la certification ISO, elle doit faire appel à un organisme de certification externe (ON) car l'ISO n'effectue aucune certification.

## C ) ISO 14971

La norme ISO 14971 est une norme harmonisée aux exigences de la directive et prochainement du règlement Européen sur les dispositifs médicaux, elle décrit un processus permettant aux fabricants de **gérer les risques associés à un** dispositif médical.

La notion de risque est également très présente dans les **exigences essentielles** de la directive et du règlement, c'est une notion qui est reprise de nombreuses fois.

Le processus de gestion des risques décrit dans l'ISO 14971 s'articule autour de plusieurs étapes, répétables jusqu'à maîtrise totale des risques:

1. Identification des risques
2. Évaluation des risques
3. Maîtrise du risque
4. Évaluation du risque résiduel
5. Vérifier si les moyens de réduction du risque n'ont pas engendré de nouveaux risques ou modifié un risque déjà traité, auquel cas il faudra évidemment recommencer le travail d'évaluation et de maîtrise.

Ces différentes étapes ainsi que la rédaction d'un dossier de gestion des risques à insérer dans le dossier technique sont indispensables à l'obtention du marquage CE.

De cette classe de risque, découlera l'ensemble des actions à réaliser pour satisfaire aux exigences essentielles.

#### D ) EN 62366

Normes sur **l'aptitude à l'utilisation** qui identifie les conditions d'utilisation (transport, médicale, élimination), les différents utilisateurs. En lien avec l'ISO 14971 et ISO 13485 de manière à ce que le produit soit conçu pour le patient, que celui-ci ainsi que toutes les personnes y ayant accès comprennent le fonctionnement et l'utilisation qu'ils doivent en faire.

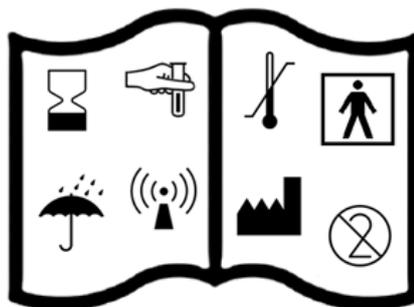
#### E ) ISO 10993

Norme sur la **biocompatibilité** des dispositifs médicaux : Vérifie que les matériaux utilisés sont biocompatibles avec le corps humain durant toute la durée de vie du dispositif. Là aussi cette norme est liée à l'ISO 13485 et 14971.

Entraine une classification en fonction de la dangerosité du dispositif.

#### F ) ISO 15223-1

Elle se nomme symbole à utiliser avec les étiquettes, l'étiquetage et les informations à fournir relatifs aux dispositifs médicaux. Elle fournit donc l'ensemble des symboles pouvant être utilisés en lien avec les dispositifs médicaux afin d'éviter toutes confusions.



**Figure 2** : Exemple de pictogrammes alloués aux DM <sup>14</sup>

## II Marquage CE

### 1 ) Generalités

Le **marquage CE** traduit la conformité du DM aux exigences essentielles de performance et de sécurité du produit énoncées dans les directives :

- Une **documentation technique CE** à jour sur le DM concerné.
- Un **Dossier soumis à l'ON** selon la procédure d'évaluation de la conformité choisie et donc selon la classe du DM.
- Ceci doit mener à une **déclaration de conformité de la part du fabricant, accompagnée par un/des certificat(s)** délivré(s) par l'ON selon la classe de risque du DM.
- Un **Logo CE** apposé sur le produit traduit l'obtention de ce marquage CE.<sup>15</sup>

### 2 ) Acteurs de la réglementation

#### A ) Introduction

Nous allons nous intéresser aux différents acteurs de la mise sur le marché d'un dispositif médical. Ceux-ci possèdent des rôles bien définis et permettent la bonne gestion des DM sur le territoire européen. Nous verrons par la suite que le nouveau règlement européen a implémenté de nouveaux acteurs et complété la définition de certains afin de cadrer encore mieux ce processus.

#### B ) Fabricant

Fabricant : la personne physique ou morale **responsable** de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son propre nom, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne.<sup>10</sup>

## C ) Mandataire

Mandataire : toute personne physique ou morale établie dans la Communauté qui, après avoir été expressément désignée par le fabricant, agit et peut être contactée par les autorités et les instances dans la Communauté en lieu et place du fabricant en ce qui concerne les obligations que la présente directive impose à ce dernier. <sup>10</sup>

Nous verrons plus tard que de nouveaux acteurs ont été introduits par la nouvelle réglementation de manière à mieux définir les rôles de chacun.

## D ) Organisme notifié

### a ) Définition

L'organisme notifié est un **organisme d'évaluation de la conformité**, comme défini dans le règlement 2017/745. Il a pour rôle d'analyser le système de management de la qualité dans les entreprises des DM et peut délivrer une certification sur le SMQ qui permet de donner aux autorités et aux clients l'assurance d'un produit développé avec des caractéristiques de performance et sécurité optimale.

**L'annexe VII** du nouveau règlement traite uniquement des organismes notifiés qui auront bien plus de responsabilités et des contraintes accrues : *« Les organismes notifiés sont établis conformément au droit national des États membres ou à la législation d'un pays tiers avec lequel l'Union a conclu un accord à cet égard. [...] Les organismes notifiés sont des organismes tiers qui sont indépendants du fabricant du dispositif pour lequel ils mènent les activités d'évaluation de la conformité. »* <sup>16</sup>

Au vu des énormes contraintes implémentées par le nouveau règlement 2017/745, de nombreux ON n'ont pas su se mettre en conformité avec celui-ci et ont du **abandonner leur fonction d'organisme certificateur**.

Afin d'évaluer la conformité du dispositif, ces ON sont amenés à faire des audits SMQ de l'entreprise. J'ai pu assister à un tel audit qui va vous être décrit dans ces grandes lignes.

## b ) Audit ON

Deux jours d'audit minimum sont nécessaires durant lesquels de nombreux sujets ont été abordés conformément à la norme. Cet audit avait bien été préparé auparavant par l'équipe AQ/AR au moyen du questionnaire transmis préalablement par l'ON.

Le tableau suivant donne un aperçu des différents points abordés lors de cet audit qui suivent le plan défini par **ISO13485**.

Système de management de la qualité	Exigences générales du SMQ
	Manuel Qualité
	Documentation qualité
	Contrôle des documents et enregistrements
	Dossier du dispositif médical
	Contrôle des processus sous traités
Responsabilité de la direction	Orientation client et politique qualité
	Objectifs / Planning
	Responsabilité, Autorité et Communication
	Revue de Direction
Management des ressources	Mise à disposition des ressources
	Ressources Humaines
	Définition des compétences
	Formation
	Infrastructures
	Environnement de travail
	Planification de la réalisation du produit
	Détermination des exigences relatives aux produits
	Planification, éléments d'entrées, de sorties et revues (conception)
	Vérification, Validation et Transfert (conception)
	Maitrise des modifications
	Dossier de conception

Réalisation du produit	Processus d'achat
	Maitrise de la production et des prestations de services
	Propreté du produit
	Exigence particulière pour les dispositifs médicaux stériles
	Validation des processus de production et prestation de services
	Identification produit et Traçabilité
Mesurage analyse et amélioration	Retours d'informations
	Traitement des réclamations
	Audits internes
	Surveillance et mesure des processus
	Surveillance et mesure des produits
Maitrise du produit non conforme	Actions en réponse à une non-conformité de produit avant et après livraison
	Retouches
	Analyse des données
	Actions correctives
	Actions préventives

**Tableau 2** : Récapitulatif des sujets abordés lors de l'audit

Une fois l'audit réalisé et la certification obtenue, celle-ci est matérialisée par un marquage CE accompagné du numéro d'identification de cet organisme lorsque cela est nécessaire (les DM de classe 1 n'ont en effet pas besoin d'évaluation de la conformité par un ON et apposent uniquement le marquage CE).

En fonction des non conformités relevées par l'ON, le fabricant devra y apporter des réponses et les lui transmettre.

## E ) Autorité compétente ANSM

### a ) Généralités/Missions

L'ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé) est l'autorité compétente française en matière de médicaments et produits de santé associés, y compris les dispositifs médicaux. Celle-ci a un rôle de police sanitaire sur le territoire national.

Cette autorité a plusieurs missions dans le domaine du dispositif médical :

- **La surveillance des DM sur le marché national** : En effet l'ensemble des évènements ou effets indésirables doivent être notifiés à l'ANSM.
- Elle a aussi une mission **d'inspection chez les fabricants des dispositifs médicaux**. Les ON s'occupent essentiellement de la partie système qualité de l'entreprise, alors que l'ANSM peut inspecter n'importe quels domaines de l'entreprise (déclaration de commercialisation, clôture des évènements/incidents dans les temps et mise en place d'actions adéquates...). Ces décisions peuvent mettre la responsabilité juridique de l'entreprise et de la personne compétente en jeu à l'inverse des ON qui ne statuent que sur la commercialisation ou non d'un DM en Europe.
- Enfin c'est elle qui **évalue et désigne l'organisme notifié** français qui sera en charge d'évaluer la conformité des entreprises (Ici le LNE-GMED).

L'ANSM a donc essentiellement un rôle de contrôle des dispositifs médicaux mais n'intervient aucunement dans la demande de certification et de marquage CE qui est uniquement à la charge des ON.

### b ) Inspection ANSM

J'ai également pu assister à une inspection ANSM qui a pour but de mettre en avant toutes les incohérences au sein de l'entreprise et est beaucoup plus rétroactive qu'un audit.

En effet, les inspecteurs étudient la structure de l'entreprise en profondeur et peuvent demander n'importe quels documents ou informations au sujet des produits commercialisés sur le territoire français. Une bonne tenue des enregistrements et des réponses précises aux questions des interlocuteurs sont donc absolument nécessaires pour passer cette inspection avec succès.

Les inspecteurs ANSM sont très pointilleux : une question découlait toujours d'une autre et ceux-ci savaient très bien où ils voulaient orienter leurs demandes.

Tous les employés de l'entreprise se devaient d'être là afin d'apporter des justifications précises aux questions des inspecteurs. De même, il était important de répondre uniquement au sujet demandé au risque de se voir poser d'autres questions en cas de réponse élargie.

Les réponses apportées par la société ont semblé satisfaire nos interlocuteurs et, même s'il y a eu certaines périodes intenses lors de cette inspection, un nombre important de documents et des réponses complètes ont été apportés aux inspecteurs.

### *c ) Rapport d'inspection ANSM*

A la suite de cette inspection, un rapport préliminaire est envoyé par l'ANSM. Celui-ci comporte les différents points qui n'ont pas satisfaits les inspecteurs et auxquels l'entreprise se doit d'apporter des réponses.

Ils sont classés en plusieurs types :

- **Les écarts**, sont des non conformités émises par rapport à un référentiel réglementaire, notamment le code de la santé publique.
- **Les remarques**, bien que ne constituant pas des non conformités à la réglementation, mettent en évidence des défauts plus ou moins graves constatés par les inspecteurs, constituant un risque pour la santé publique et/ou une non-conformité à une norme revendiquée.

Les écarts et les remarques sont hiérarchisés selon trois niveaux « Critique », « Majeur » et « Autre ».

- Est « **Critique** », un manquement impactant directement la qualité du dispositif médical et susceptible de menacer la santé et la sécurité du patient ou d'avoir un enjeu immédiat de santé publique.

- Est « **Majeur** », un manquement impactant gravement l'organisation de l'établissement inspecté et susceptible d'avoir un effet indirect sur la qualité du produit ou d'avoir un enjeu différé de santé publique.
- Est « **autre** » tout ce qui n'est ni « critique », ni « majeur ».

Les réponses aux points évoqués par l'ANSM doivent ensuite être envoyées par l'entreprise sous un délai de **15 jours**, le cachet de la poste faisant foi.

Suivant ces réponses, un rapport final d'inspection est transmis à l'entreprise afin de statuer sur l'appréciation de la réponse apportée aux écarts et remarques.

Ces appréciations peuvent être de **5 types** :

- Satisfaisant
- Acceptable
- Noté
- Partiellement satisfaisant
- Non satisfaisant

En fonction de la qualité des actions proposées par l'entreprise et relevées par l'ANSM, celle-ci peut demander des précisions quant aux réponses apportées.

L'effectivité de la mise en œuvre de l'ensemble des actions correctives pourra être vérifiée au cours d'une prochaine inspection.



**Figure 3** : Logo ANSM

### 3 ) Classe de risque du DM

L'évaluation de la conformité du dispositif médical au regard de la directive/réglementation peut être différente en fonction de la classe de risque du dispositif.

Il existe **4 classes** pour les DM, classés en fonction de leurs destinations dans le corps humain et de leurs degrés de risque pour le patient.

La classification des DM se fait selon l'annexe IX de la directive en fonction de plusieurs critères :

- **Durée:** usage temporaire (< 60mn) usage à court terme (30 J maximum) usage à long terme > 30 J
- **Dispositif invasif:** pénétration partielle ou totale, par un orifice ou surface du corps, Dispositif de type chirurgical, dispositif implantable
- **Possibilité de réutilisation**
- **Dépendance d'une source d'énergie :** Thérapeutique, diagnostique
- **Dispositif en lien avec le système nerveux central (SNC)**

Les définitions de l'annexe IX sont présentées en **ANNEXE 1**.

Pour chaque critère, il conviendra de déterminer si le DM en question répond à la définition donnée dans la directive/règlement.

Nous verrons par la suite que la nouvelle réglementation européenne UE 2017/745 a introduit de nouvelles règles et définitions qui vont entraîner un changement de classe pour de nombreux dispositifs avec bien sûr un durcissement au niveau de la classification.

Les règles sont également transmises en **ANNEXE 1**.

## 4 ) Evaluation de la conformité

### A ) Introduction

Pour que le dispositif médical puisse être commercialisé, le fabricant doit montrer que celui-ci répond aux exigences essentielles.

Un **audit du système de management de la qualité** et une **documentation technique** font partie des points qui sont contrôlés par les autorités.

C'est à un organisme notifié choisi par le fabricant que revient la mission de conduire l'évaluation de cette conformité (à l'exception de certains DM de classe I où cette responsabilité est reportée sur le fabricant).

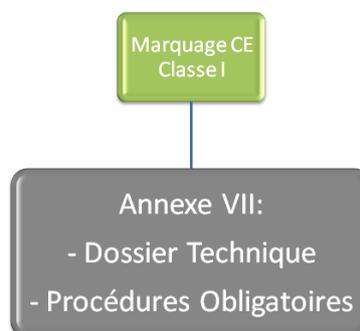
Une fois la conformité démontrée, les fabricants peuvent établir la déclaration de conformité UE et apposer le marquage CE. Les DM peuvent être mis sur le marché uniquement si le marquage CE a été préalablement apposé sous la responsabilité du fabricant (les DM destinés à des investigations cliniques ou les DM «sur mesure» ne sont pas concernés) et que ce dernier a rédigé la déclaration de conformité UE.

Nous allons différencier les différentes procédures d'évaluation de la conformité.

### B ) Différents types d'évaluation

#### a ) *Evaluation de la conformité pour un DM de classe I*

**Pour un dispositif médical de classe I** (plus faible niveau de risque), la procédure est assez simple. Le fabricant du dispositif médical devra faire une autodéclaration de conformité selon l'**annexe VII** de la directive 93/42/CEE, dont on distingue deux grands axes. Il devra réaliser et tenir à jour sa documentation technique et mettre en place des processus obligatoires (collectes des données, signalement d'effets indésirables...).



**Figure 4** : MDD - Evaluation de la conformité d'un DM de classe I<sup>17</sup>

Cette procédure concerne les dispositifs médicaux de faible risque et ne nécessite pas de vérifications par un organisme notifié.

## b ) Evaluation de la conformité pour un DM de classe IIa

Pour le marquage CE d'un dispositif de classe IIa, il est possible de choisir deux procédures. Elles font intervenir dans les deux cas un organisme notifié.

- Procédure n°1 : Annexe II sauf point 4 : cette procédure nécessite la mise en oeuvre d'un système de management de la qualité certifié ISO 13485 au sein de la société. L'audit de marquage CE est réalisé par un organisme notifié en même temps que l'audit de certification ISO 13485.
- Procédure n°2 : Annexe VII (déclaration de conformité) conjointement avec soit :
  - o L'annexe IV : vérification CE par des essais et contrôles réalisés par l'ON
  - o L'annexe V : contrôle de la production par l'organisme notifié
  - o L'annexe VI : contrôle final du produit par l'organisme notifié

La première procédure est plus longue à mettre en œuvre. Elle permet d'obtenir une certification ISO 13485 de la société et de valider les nouvelles versions du produit lors des audits de suivi. La deuxième procédure nécessite de faire revalider toute nouvelle version du produit dans les mêmes conditions que l'audit initial.

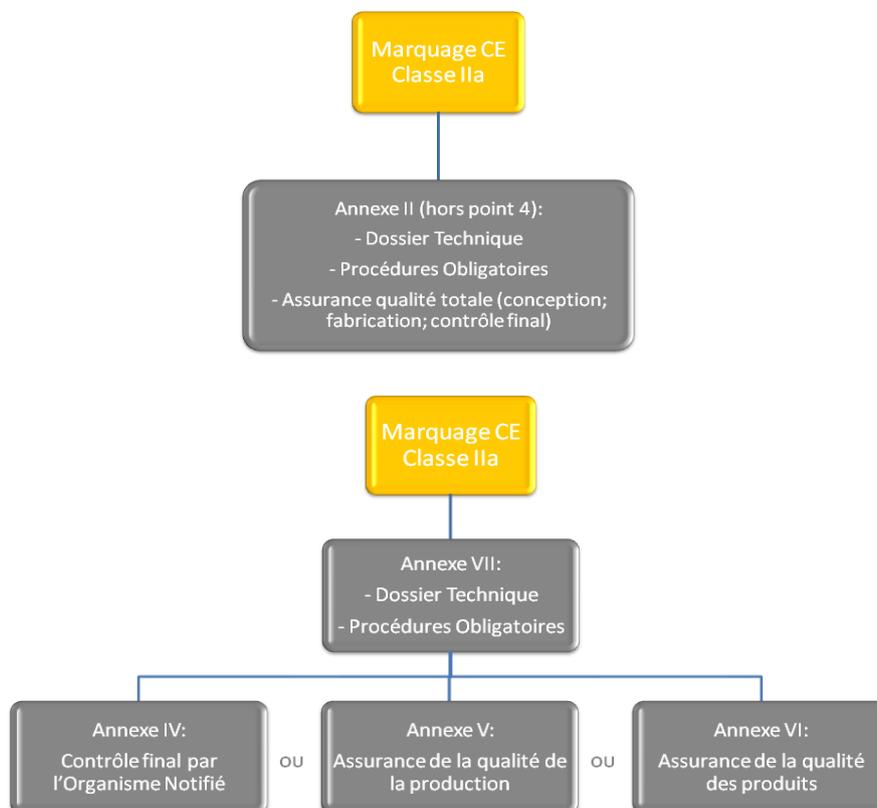


Figure 5 : MDD - Evaluation de la conformité d'un DM de classe IIa <sup>17</sup>

### c ) Evaluation de la conformité pour un DM de classe IIb

Pour le marquage CE d'un **dispositif médical de classe IIb**, il est également possible de choisir deux procédures différentes :

- Procédure n°1 : Annexe II sauf point 4 qui est identique à la classe IIa, la mise en place d'un système complet d'assurance qualité est obligatoire.
- Procédure n°2 Annexe III (examen CE de type) conjointement avec soit :
  - o L'annexe IV : vérification CE par des essais et contrôles réalisés par l'ON
  - o L'annexe V : contrôle de la production par l'organisme notifié
  - o L'annexe VI : contrôle final du produit par l'organisme notifié

L'annexe III (examen CE de type) stipule que le dossier technique doit être contrôlé par l'organisme notifié et qu'un échantillon représentatif de la production est soumis à l'ON qui vérifie sa conformité au dossier technique et effectue les essais nécessaires.

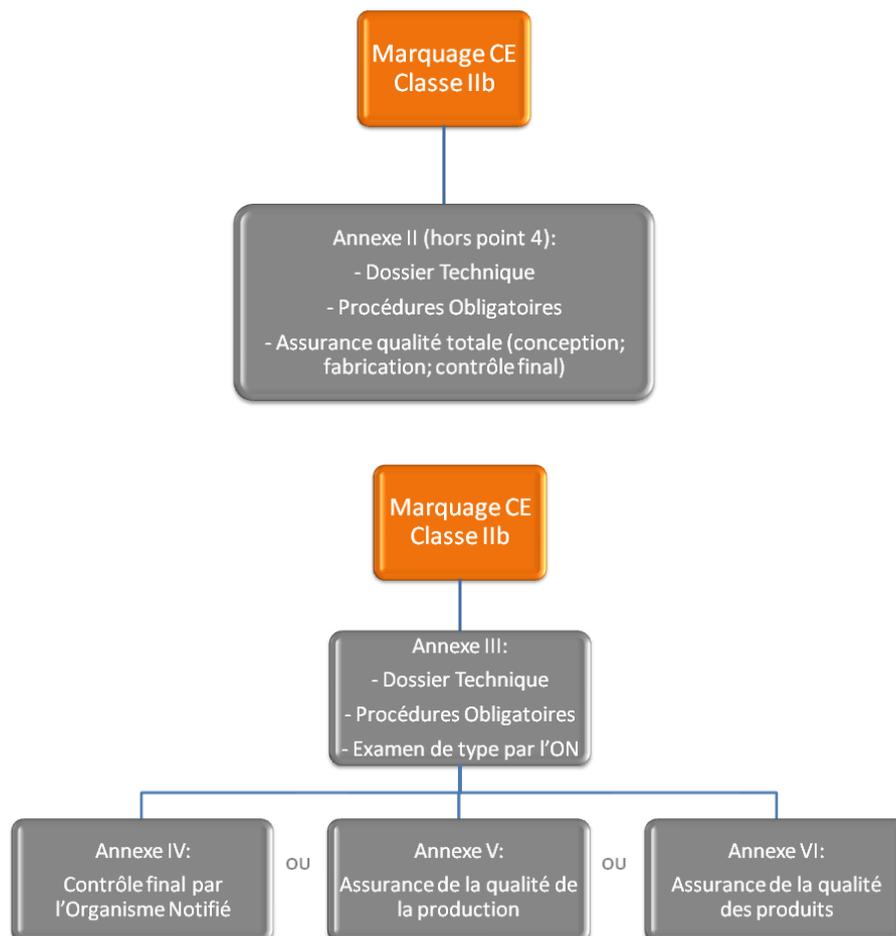
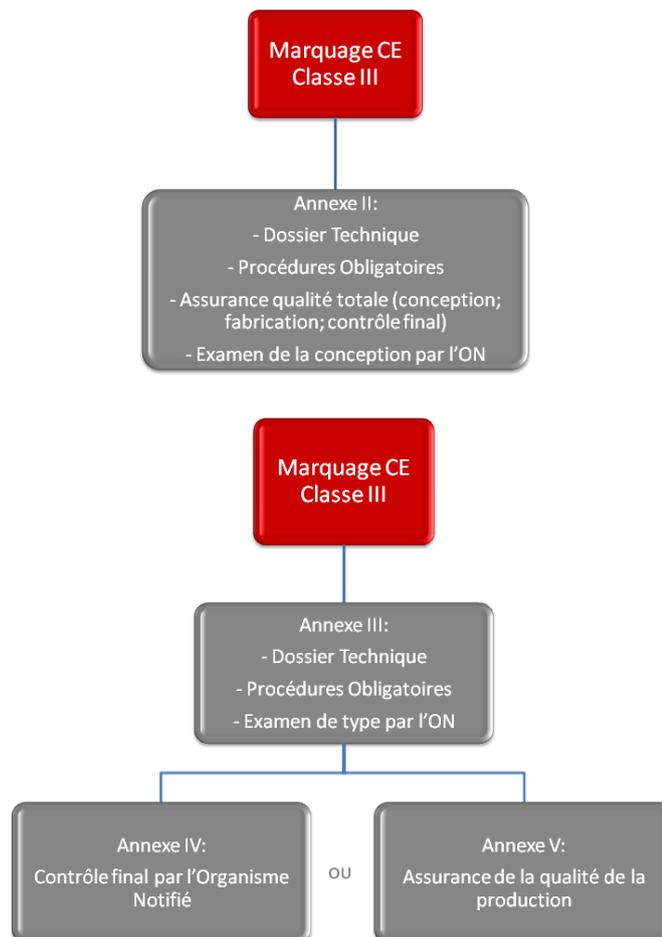


Figure 6 : MDD - Evaluation de la conformité d'un DM de classe IIb <sup>17</sup>

#### d ) Evaluation de la conformité pour un DM de classe III

Pour le marquage CE d'un **dispositif médical de classe III**, deux procédures différentes sont toujours disponibles :

- Procédure n°1 : Annexe II la mise en place d'un système complet d'assurance qualité, y compris pour la conception, est obligatoire.
- Procédure n°2 : Annexe III (examen CE de type) conjointement avec soit :
  - o L'annexe IV : vérification CE par des essais et contrôles réalisés par l'ON
  - o L'annexe V : contrôle de la production par l'organisme notifié
  - o L'annexe VI : contrôle final du produit par l'organisme notifié



**Figure 7** : MDD - Evaluation de la conformité d'un DM de classe IIb <sup>17</sup>

## e ) Conclusion

Une fois l'évaluation de la conformité effectuée par l'ON, celui-ci transmet une certification à l'entreprise. Une déclaration de conformité est rédigée par le fabricant attestant que les exigences essentielles ont été respectées.

Pour commercialiser son DM, le fabricant doit également joindre pour l'ANSM certaines pièces obligatoires :

- **Formulaire relatif aux déclarations et à la communication des dispositifs médicaux en application de l'article R5211-65-1** fourni en **ANNEXE 2** qui stipule « les déclarations [...] sont effectuées auprès de l'agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé par envoi recommandé avec demande d'avis de réception ou par voie électronique avec demande d'avis de réception » <sup>18</sup>
- **Notice d'instruction en français**
- **Etiquetage** du dispositif

## 5 ) Documentation technique

### A ) Généralités

La documentation technique est un document résumant les caractéristiques du dispositif médical.

Cela correspond à l'ensemble des documents/éléments requis par la directive/règlement, permettant de démontrer la **conformité du DM aux exigences essentielles**

- Doit être  **systématiquement mise à jour**  pour être représentatif du produit présent sur le marché.
- Ce dossier est  **audité par l'ON ou inspecté par l'AC**
- Il peut être demandé à tout moment

## B ) Contenu

Dans cette documentation technique qui contient l'ensemble des réponses aux exigences essentielles, on peut citer différents points :

1. Identification du fabricant
2. Coordonnées du mandataire dans l'EEE (Si applicable)
3. Une déclaration du fabricant *stipulant qu'aucune demande portant sur le même type n'a été introduite auprès d'un organisme notifié*
4. Identification formelle du type et de ses variantes éventuelles
5. Plans, Dessins et Calculs de conception (Si applicable)
6. Méthodes de fabrication envisagées, sites, etc.
7. Méthode et la validation du nettoyage, de la désinfection et de la stérilisation (Si applicables)
8. Description de l'usage revendiqué, une explication du fonctionnement du produit
9. Tableau de synthèse listant les exigences essentielles,  
+ Moyens utilisés pour démontrer la conformité  
+ Identification des documents démontrant cette conformité
10. Liste des normes harmonisées (de préférence), revendiquées par le fabricant comme données d'entrée de sa conception
11. Analyse et la maîtrise des risques
12. Résultats des études et essais techniques
13. Déclaration indiquant si le dispositif incorpore comme partie intégrante une *substance visée à l'annexe I point 7.4 Si applicable*  
+ *données relatives aux essais effectués sur la substance.*  
+ *Référence à l'avis donné par l'AC, en matière de médicament*
14. Evaluation des données cliniques <sup>19</sup>

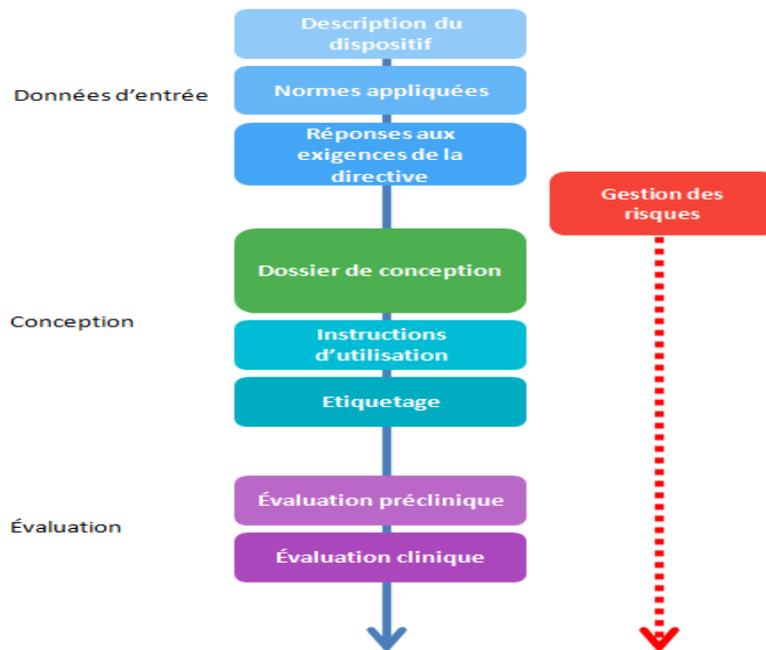


Figure 8 : Contenu d'un dossier technique<sup>20</sup>

## 6 ) Système de management de la qualité

L'ISO 13485 s'appuie sur les concepts de modélisation de processus de l'ISO 9001 en termes de **planification, de réalisation, de contrôle et d'action**.

Cette norme est spécifiquement conçue pour la mise en conformité réglementaire des dispositifs médicaux et exige un système de management de la qualité plus **documenté**. L'ISO 13485 parle de **procédures documentées** (les spécifications sont définies dans des documents) dont la liste est donnée par la **figure 9**.

L'ISO 13485 a été rédigée dans le but d'aider les fabricants de DM à **concevoir des SMQ, ainsi que pour fixer et maintenir le niveau d'efficacité de leurs processus**.

Elle garantit la cohérence de la **conception, du développement, de la production, de l'installation et de la livraison** d DM.

**Le SMQ est généralement utilisé dans le cadre des procédures de marquage CE et est audité par un organisme notifié.**

Les principaux points du système de management de la qualité sont énumérés dans le tableau 2 présenté précédemment.

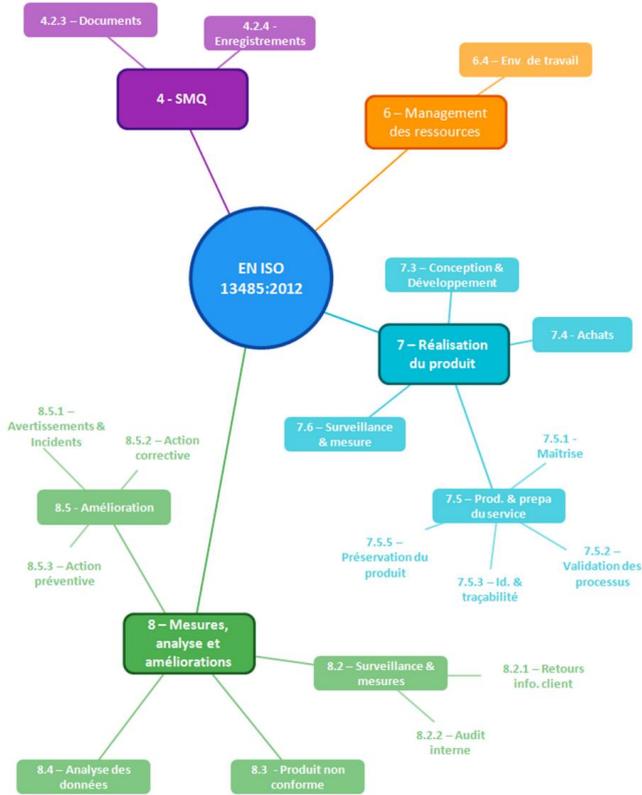


Figure 9 : Listes des procédures obligatoire selon l'ISO 13485<sup>21</sup>

## III Développement Clinique

### 1 ) Introduction

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données **pharmacocinétiques** (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), **pharmacodynamiques** (mécanisme d'action du médicament notamment) et **thérapeutiques** (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu.

L'essai peut se faire chez le malade ou le volontaire sain.

Pour débiter, l'essai doit avoir obtenu un **avis favorable** du Comité de protection des personnes (C.P.P.) et une **autorisation** de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).<sup>22</sup>

Un essai clinique sur un médicament/dispositif médical vise à :

- Mettre en évidence ou en vérifier les effets,
- Etudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour définir l'efficacité et la sécurité d'emploi du futur médicament,
- Identifier tout effet indésirable,
- Comparer au traitement de référence s'il existe

Cette étape constitue une des **premières étapes de mise** sur le marché d'un dispositif médical. En effet aucun dispositif ne peut être commercialisé sans avoir effectué une batterie de tests et contrôles destinés à assurer que le produit peut être utilisé par le patient dans des conditions de sécurité optimale et ayant une efficacité prouvée.<sup>23</sup>

### 2 ) Historique

Le premier essai clinique contrôlé a été introduit par J. Lind en 1747, dans la lutte contre le scorbut. La première réflexion sur les conditions de réalisation d'une recherche biomédicale chez l'homme est l'œuvre de Claude Bernard avec l'introduction à la médecine expérimentale qui a débuté dès le XIX<sup>e</sup> siècle.<sup>24</sup>

La première guerre mondiale a entraîné diverses expérimentations sur l'homme. C'est en ce sens que les différents états ont décidé de concentrer sur des principes éthiques en vue de réglementer ces pratiques. Ceux-ci ont été énoncés dans le Code de Nuremberg qui constitue la base des textes de loi réglementant dorénavant les expérimentations humaines. Ces notions ont donné naissance par la suite aux déclarations d'Helsinki (que l'on retrouve de façon quasi systématique en annexe de tout protocole clinique), de Tokyo qui introduisirent le terme de comité d'éthique, puis de Manille.

C'est sur ces diverses déclarations que sont basées les premières Bonnes Pratiques Cliniques (**BPC**) en 1987. Ces BPC, unifiées en 1997, ont donné lieu à des directives qui ont à leur tour permis aux états de fonder leurs lois respectives. Depuis 1995, les ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) qui se tiennent tous les deux ans, permettent aux États-Unis, au Japon et à l'Europe, d'harmoniser leurs pratiques.<sup>25</sup>

### **Quelques dates importantes pour le développement de la réglementation des essais cliniques**

**1947:** Juste après la première guerre mondiale, apparait le code de Nuremberg qui énonce les principes fondamentaux d'éthique de la recherche biomédicale

**1964:** Déclaration d'Helsinki élaborée par l'Association Médicale Mondiale (**AMM**) qui annonce l'introduction d'un comité d'éthique. Elle a été élaborée comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables. Cette déclaration doit être appliquée dans sa totalité.<sup>26</sup>

**1988 :** Loi Huriet-Serusiclat (droit français). Elle met en place une protection des individus se prêtant aux essais cliniques. Le patient doit désormais recevoir une note d'information écrite puis donner son consentement à participer à l'étude. Les risques liés à la recherche sont quant à eux couverts par un contrat d'assurance souscrit par celui ayant pris l'initiative de l'étude.

Désormais, tout projet de recherche clinique impose la constitution d'un important dossier d'étude et sa soumission au conseil d'éthique pour évaluation.<sup>27</sup>

**2001 :** Directive européenne "Recherche clinique" 2001/20/CE

Harmoniser les règles en matière de sécurité et de vigilance des essais thérapeutiques entre les différents états membres. Créer une base de données européenne des Effets Indésirables Graves (EIG) « Eudravigilance » <sup>28</sup>

**2004**: Transposition de la directive dans la loi française : Loi de Santé Publique.

**2014** : Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive 2001/20/CE.

**2016** : Décret d'application de la loi Jardé du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

### 3 ) Le cadre réglementaire français

#### A ) Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

Les Bonnes Pratiques Cliniques constituent un ensemble **d'exigences** de Qualité pour les recherches biomédicales (Ethique & Scientifique).

Elles établissent des « **lignes directrices** » (reconnues au Plan International) dans la gestion des EC sur les médicaments et dispositifs médicaux qui doivent être respectées tout au long des études (planification, mise en œuvre, conduite & suivi, recueil des données, analyse et expression des résultats).

Elles définissent également les **responsabilités** du Promoteur et des Investigateurs. <sup>29</sup>

Elles ont pour rôle de garantir aux personnes se prêtant à la recherche, **leur protection et celle de leurs droits**, leur sécurité, la confidentialité de leurs données.

Elles garantissent des **équipes qualifiées** ayant les compétences appropriées à conduire la recherche et la crédibilité des données et résultats de la recherche.

#### B ) Loi Jardé (n°2012-300)

C'est la loi qui encadre les recherches sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Actuellement, les essais cliniques sont régis en France par la loi Jardé.

La loi Jardé a été adoptée il y a quelques années, mais son décret d'application n'est paru que le 17 novembre 2016. Elle est donc entrée en vigueur à partir de cette date.

Elle indique que:

*“Aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée :*

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;*
- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;*
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;*
- si la recherche impliquant la personne humaine n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.*

*L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne humaine prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.*

*La recherche impliquant la personne humaine ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu. »*<sup>30</sup>

**Cette loi introduit de nouvelles notions et fait des distinctions entre les différents types d'études. On distingue notamment trois types de recherches:**

- interventionnelle
- interventionnelle à risques et contraintes minimales
- recherche non interventionnelle

## 4 ) Organisation de la recherche clinique

La recherche clinique se décline en divers domaines d'application selon qu'elle est menée sur l'homme, sur données déjà recueillies, chaque situation étant régie par un texte réglementaire propre.

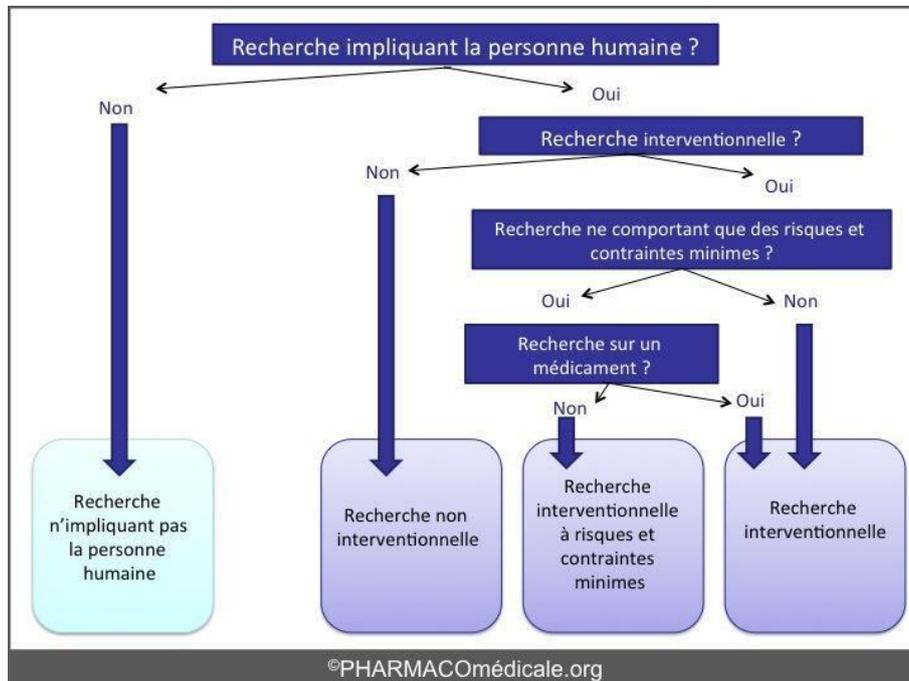


Figure 10: Typologie de la recherche clinique <sup>25</sup>

### A ) Les recherches interventionnelles

Les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique : "Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle" Ce sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci. On compte parmi ces recherches, celles portant sur des médicaments, sur les autres produits de santé. <sup>31</sup>

Ce type de recherche ne peut débuter qu'après obtention **d'une autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable du CPP**. Le CPP s'attachera davantage aux respects de l'éthique et de la personne se prêtant à la recherche (vérification de l'information donnée aux patients, balance bénéfice/risque en faveur du patient, etc.). <sup>32 33</sup>

Avant de démarrer la recherche, il est fortement recommandé d'enregistrer l'essai sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) et obligatoirement de l'enregistrer sur la base EudraCT afin d'obtenir un numéro d'enregistrement nécessaire au dépôt de la demande d'AMM. EudraCT est une base de données de tous les essais cliniques interventionnels portant sur un médicament et menés dans la Communauté Européenne.

Il est également obligatoire de déclarer auprès de la CNIL la constitution d'un fichier de collecte de données selon la méthodologie de référence **MR-001** qui permet une simplification des démarches pour le traitement de données personnelles opéré dans le cadre de la recherche biomédicale. <sup>34</sup>

Le promoteur de l'étude doit souscrire à une **assurance** pour la réalisation de cette étude. <sup>35</sup>

Il est nécessaire d'obtenir de chaque participant un **consentement écrit** après information par l'investigateur et remise d'un document comportant les informations liées à la recherche et les modalités d'information des résultats globaux.

## **B ) Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales**

Il s'agit de toute recherche comportant des risques et contraintes minimales ajoutés par une ou plusieurs interventions réalisées pour l'étude. La liste de ces interventions est fixée par arrêté, et décrit précisément ce qui relève du risque ou de la contrainte minimale. Ce type de recherche ne peut jamais être appliqué à un médicament. <sup>31</sup>

Comme précédemment, le protocole de recherche doit être soumis pour **avis au CPP**. L'avis favorable du CPP et le résumé de la recherche doivent être transmis à l'ANSM **pour information**. <sup>32</sup>

La méthodologie de référence **MR-001** est applicable dans ce cas. L'autorisation de la CNIL est nécessaire pour la constitution du fichier de collecte de données. <sup>34</sup>

Le promoteur de l'étude doit souscrire à une **assurance** pour la réalisation de cette étude. <sup>32</sup>

Un **consentement écrit** doit être recueilli auprès de chaque participant, après information par l'investigateur et remise d'un document comportant les informations liées à la recherche et les modalités d'information des résultats globaux.

### C ) Recherches non interventionnelles

Ces études sont définies comme étant des recherches au cours desquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance, donc sans aucun risque ni contrainte du fait de la recherche. La stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante.

La méthodologie de référence **MR-003** est applicable, sauf en cas de consentement génétique (MR 001 dans ce cas). L'autorisation de la CNIL est nécessaire pour la constitution du fichier de collecte de données.<sup>36</sup>

Il n'y a pas d'assurance à souscrire pour la réalisation de ce type de recherche.<sup>32</sup>

Il est nécessaire de recueillir la non opposition à la participation de chaque participant, après information par l'investigateur et remise d'un document comportant les informations liées à la recherche et les modalités d'information des résultats globaux.

### D ) Recherches n'impliquant pas la personne humaine

La recherche ne comporte aucune interférence avec le malade. Le fichier de collecte des données sera soumis à un avis du CEREES et une autorisation de la CNIL.

La **Loi Informatique et Liberté** concerne le traitement des données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé (loi juillet 1994).

La loi du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé prévoit, dans son article 193, que la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) autorise les études, les évaluations et les recherches n'impliquant pas la personne humaine après avis du Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (**CEREES**). Le Comité d'expertise, constitué en 2017, émet un avis sur la méthodologie retenue, sur la nécessité du recours à des données à caractère personnel, sur la pertinence de celles-ci par rapport à la finalité du traitement et, s'il y a lieu, sur la qualité scientifique du projet. Le cas échéant, le comité recommande aux demandeurs des modifications de leur projet afin de le mettre en conformité.<sup>37</sup>

## 5 ) Les intervenants de la Recherche Biomédicale

### A ) Promoteur

Le promoteur est la personne physique, la société ou l'institution qui prend l'initiative d'un essai clinique et en assume les responsabilités et le financement.

En pratique, le promoteur est **responsable de toute l'organisation**, de la mise en place, du suivi de l'essai clinique. Il a pour rôle de choisir l'investigateur, recruter des ARC contrôleurs de qualité, obtenir l'avis favorable du comité de protection des personnes et l'autorisation de l'autorité compétente le cas échéant, contracter une assurance et déclarer à l'autorité compétente les éventuels événements indésirables survenus au cours de la recherche.

### B ) Investigateur

Personne physique qui **dirige et surveille la réalisation de la recherche** dans un lieu autorisé. Il s'agit d'un terme spécifique à la recherche clinique. Ils sont les principaux interlocuteurs avec les volontaires (sains ou patients) et ce sont eux qui informent, font l'examen clinique et recueillent le consentement.

Dans le cas où il existe plusieurs investigateurs, un coordonnateur peut être désigné par le promoteur.

### C ) Assistant de recherche clinique ARC

Personne mandatée par le promoteur d'un essai clinique, chargée d'effectuer pendant les essais les contrôles de qualité prévus par les bonnes pratiques cliniques. L'ARC doit vérifier le respect par l'investigateur du protocole de l'essai, de l'application de la loi et des bonnes pratiques cliniques et s'assurer du recueil correct et complet des données qui seront envoyées à l'analyse.

### D ) CPP : Comité de Protection des Personnes.

Il existe un ou plusieurs comités par région. C'est un organe indépendant et composé de manière à garantir son indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques. Il est doté de la personnalité juridique et comporte, en son sein, des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé agréés et désignés au titre des dispositions de l'article L. 1114-1 du code de la santé publique. Le CPP comprend quatorze membres

titulaires nommés par le représentant de l'état dans la région dans laquelle le comité a son siège. **L'avis favorable d'un CPP est obligatoire pour pouvoir débiter une recherche.**

## E ) CNIL

Commission Nationale Informatique et Liberté. Organisme statuant sur le traitement de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé (loi juillet 1994).

## F ) CEREES

Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé. Il émet un avis sur la méthodologie, sur la nécessité du recours à des données à caractère personnel, sur la pertinence de celles-ci par rapport à la finalité du traitement et, s'il y a lieu, sur la qualité scientifique du projet.

## G ) Autorité compétente (ANSM en France)

Elle s'assure de la qualité et de la sécurité des produits utilisés ainsi que de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.<sup>29</sup>

## 6 ) Méthodologie de l'essai clinique

Le but d'un essai contrôlé est la **recherche d'une différence entre les résultats du début et de la fin de l'essai.**

Cette différence doit être non seulement statistiquement significative mais encore cliniquement signifiante et correspondre à une modification positive pour le malade, ayant une signification claire pour le médecin.

Dans un premier temps, il convient de trouver une hypothèse à vérifier. En effet toute la recherche part de cette hypothèse. De cette hypothèse va découler la méthode à employer lors de cet essai. Tout projet part de ce point fondamental, c'est de lui que va découler la réflexion sur les méthodes à employer. Il faut bien sûr avoir préalablement fait une recherche **sur l'état des connaissances et de la littérature** sur cette hypothèse et s'assurer qu'il y a de nouvelles connaissances à acquérir sur ce point. C'est la rédaction de cette hypothèse de recherche qui en quelques pages permettra de conclure quant à la pertinence du projet de

recherche. Les connaissances d'ores et déjà acquises et celles restant à confirmer doivent être clairement développées et référencées.

Le nombre de sujets à inclure dans l'essai pour lui garantir la **puissance** désirée est calculé par un méthodologiste statisticien. Ce calcul tient compte, entre autres facteurs, de **l'importance de la différence** que l'on espère mettre en évidence entre les deux états, autrement dit du gain espéré par l'emploi du nouveau produit.

Les études impliquent souvent la participation de plusieurs centaines voire milliers de patients. A leur terme, l'efficacité du produit peut être démontrée et sa sécurité d'emploi connue dans ses grandes lignes.

L'essai multicentrique, c'est-à-dire réalisé simultanément dans plusieurs centres (hôpitaux, services...), permet d'assurer le recrutement du nombre de patients requis dans des délais raisonnables. Ceci nécessite la mise en œuvre de procédures adaptées à la réalisation de ces essais.

Les essais cliniques débouchent sur une éventuelle autorisation de mise sur le marché (Marquage CE, AMM) dans le cas où les résultats de ces différents essais sont positifs et si le rapport potentiel bénéfice/risque est globalement favorable.

## A ) Catégorie de l'étude

Une des étapes importantes avant la rédaction du protocole est de définir la catégorie de l'étude clinique comme présentée précédemment.

Les différentes catégories sont fonction des risques de l'étude à l'égard du patient. Bien choisir la catégorie permet d'assurer la **qualité de cette étude et la sécurité des patients**. Cela permet également d'économiser un temps précieux dans certains cas. Par exemple une recherche interventionnelle à risque et contrainte minime ne nécessite qu'un avis du CPP, l'autorisation de l'ANSM étant une procédure longue et fastidieuse. Ceci permet de tester plus facilement certains dispositifs qui ne présentent pas de gros risque pour le patient.

## B ) Documents de l'étude

- *Le Courier de demande d'autorisation initiale*

Document sur lequel sont renseignées les différentes informations administratives relatives au demandeur et à l'essai (nom de la société, identification de la recherche avec son numéro IDRCB). **ANNEXE 3**

- *Le formulaire de demande d'avis*

Ce formulaire va de pair avec le courrier de demande d'avis. Il est cependant beaucoup plus détaillé que ce dernier et reprend de nombreuses parties évoquées dans le protocole. **ANNEXE 4**

- *Le Protocole d'essai clinique*

C'est le document écrit qui, de manière à **éviter toute ambiguïté d'interprétation et toute improvisation ultérieure**, définit dans le détail : le but de l'essai, sa méthodologie, les sujets à inclure, les traitements à appliquer, le(s) critère(s) d'évaluation des traitements, le type d'analyse prévu, l'organisation pratique, et ce qu'il faut faire en cas de survenue d'un événement critique. Ce protocole est élaboré en commun par celui qui a pris l'initiative de l'essai (le promoteur), par les cliniciens qui réaliseront l'essai sur le terrain (investigateurs) et par des méthodologistes, et sa qualité garantit la valeur scientifique de l'essai. Il est le texte de référence à respecter scrupuleusement. Une fois accepté par les participants, il ne peut donner lieu à la moindre interprétation personnelle.

Le contenu du protocole est régi par **arrêté ministériel** de manière à satisfaire aux règles de bonne pratiques cliniques et assurer la sécurité des patients.

Ce protocole contient l'ensemble des informations nécessaires aux autorités pour comprendre le but de l'étude, le fonctionnement de la pathologie, les résultats attendus, les conditions de sécurité de l'étude.<sup>38</sup>

Par la suite vous pourrez observer les différentes étapes et les paragraphes importants de ce protocole.

Il comporte seize paragraphes dont seuls les plus importants seront décrits ici:

Tout d'abord sont présenté l'ensemble des intervenants ainsi que leurs coordonnées de manière à ce qu'ils puissent répondre aux différentes interrogations des autorités

compétentes. Cela concerne les médecins investigateurs, le méthodologiste, ainsi que les différents assistants de recherche cliniques sur les sites d'études.

**I :** La première partie concerne un résumé de la recherche pour que les différents intervenants aient une vision rapide de ce qui veut être accompli. En plus de ce résumé sont décrits les objectifs de la recherche et les critères de jugement permettant de remplir ces objectifs.

**II :** Concerne la justification scientifique de la recherche, l'état de l'art sur la pathologie et les traitements est indispensable. Des hypothèses sont formulées sur ce que la recherche peut apporter. La méthodologie, les résultats attendus et le rapport bénéfice risque relatif à cette étude sont insérés dans cette partie.

**III et IV :** Concerne les objectifs de la recherche ainsi que les critères de jugement qui vont de paire.

Il n'existe qu'un seul objectif et critère de jugement principal dans un essai clinique et il peut y avoir plusieurs objectifs et critères de jugement secondaire.

Ces objectifs et critères sont très importants car ils constituent la base de ce qui veut être démontré durant l'étude. Seul ces critères pourront être étudiés. Donc ils doivent être choisis précautionneusement afin d'éviter de se retrouver sans résultats valables durant et à la fin de l'étude.

**V :** Concerne la conception de la recherche dans lequel sont insérées les données de méthodologie. Dans ce paragraphe, sont également décrits les différents critères d'inclusion et de non inclusion qui sont essentiels au recrutement ultérieur des patients lors de l'essai.

Il convient de choisir des critères d'inclusion assez stricts de manière à diminuer la variabilité interindividuelle entre les patients, d'avoir une population homogène sur laquelle les données pourront être analysées avec précision.**VI :** Concerne la description des traitements de la recherche. Une description détaillée du produit, des différentes stratégies et procédures d'utilisation du dispositif y sont insérés. Sont également décrits le circuit des produits, leur packaging, leur dispensation, leur stockage ainsi que la destruction après usage.

**VIII :** Concerne le déroulement de la recherche, la durée de celle-ci, des différentes séances, le planning des consultations avec les médecins investigateurs, la liste et la date des interventions à réaliser.

Une description précise des traitements, séances permettent aux intervenants (ARC) de réaliser l'essai dans les meilleures conditions sans omettre quoi que ce soit.

**Partie IX** : Cette partie concerne la gestion des effets indésirables et des événements inattendus au cours de l'étude. Ces déclarations sont régies réglementairement de la manière suivante :

TYPE D'ÉVÉNEMENT	MODALITES DE NOTIFICATION	DELAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
Événement indésirable <b>non grave</b>	Dans le cahier d'observation	Pas de notification sans délai
Événement indésirable <b>grave</b> ou <b>événement d'intérêt</b> (si applicable)	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + Follow up si nécessaire + recueil dans le cahier d'observation	<b>Notification sans délai au promoteur</b>
Fait nouveau	Rapport écrit + recueil dans le cahier d'observation	<b>Notification sans délai au promoteur</b>
Grossesse	Formulaire de déclaration d'une grossesse	<b>Dès confirmation de la grossesse</b>

**Tableau 3** : Modalité de déclaration des EI en fonction du type d'événement

- Dans le cas d'un effet indésirable grave ou inattendu, la déclaration aux instances se fait sans délai auquel s'ajoute un rapport de suivi contenant informations complémentaires pertinentes dans les 8 jours suivants.

Cette déclaration est transmise par un email adressé à : [declarationsusars@ansm.sante.fr](mailto:declarationsusars@ansm.sante.fr) avec comme objet: *SUSAR\_aaaammjj\_nom substance (ou code recherche)\_Worldwide unique case identification number\_CT*

De plus il conviendra d'annexer au message la fiche **CIOMS** fournis en **ANNEXE 5** (au format pdf) avec le libellé : *aaaammjj\_nom substance (ou code recherche)\_Worldwide unique case identification number\_CT\_C*

- Pour un fait nouveau la déclaration se fait dans les mêmes délais à l'adresse [aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr) avec un message libre comportant N° Eudract, titre de l'essai, N° de code du protocole, résumé du fait nouveau et des mesures urgentes de sécurité mises en œuvre le cas échéant, toute information pertinente pour l'évaluation du fait nouveau ou bien avec l'objet Fait nouveau / n° essai / DCI ou code substance.<sup>39</sup>

**Partie X** : Aspects statistiques fournis par un méthodologiste.

**Partie XII** : Concerne la gestion et l'accès aux données de l'essai clinique. Conformément à la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016 portant modification de la méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (MR-001/MR-003), une déclaration de traitement des données personnelles à la CNIL est effectuée de manière à certifier que cette étude a bien été réalisée en respectant les données personnelles des patients.

**Partie XIII**: Y sont définis les différentes consignes et contrôles des données de l'essai. Le cheminement des données ainsi que leur stockage y sont mentionnés.

**Partie XV**: Relative à la conservation des données. En application de l'article R. 1123-61 du code de la santé publique, le promoteur et l'investigateur conservent les documents et données relatifs à la recherche qui leur sont spécifiques pendant au moins quinze ans après la fin de la recherche biomédicale ou son arrêt anticipé sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. <sup>40</sup>

**Partie XVI** : Relative au rapport de fin d'étude, qui doit être fourni dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche. <sup>41</sup>

- **La convention**

Ce document atteste d'un **partenariat** entre l'investigateur et le promoteur d'un essai clinique. Les deux parties s'engagent à respecter les conditions du contrat qui les lie. Un volet financier permet de fixer les modalités de rémunération de l'étude en fonction des surcoûts générés par les exigences du protocole (visites ou examens supplémentaires).

- **Résumé du protocole**

Le protocole doit être accompagné d'un résumé du protocole rédigé en français tel que requis pour la soumission de la demande d'avis auprès du CPP concerné.

Le résumé du protocole doit comprendre au moins les informations suivantes : titre de la recherche, nom du/des DM ou DMDIV étudié(s) ainsi qu'utilisés comme comparateur(s), rationnel de la recherche, objectifs, critères d'évaluation, critères de sélection des patients ou sujets, type d'étude (randomisée ou non par exemple), nombre de sujets à inclure, déroulement de la recherche.

- **La brochure investigateur**

Document qui **regroupe l'ensemble des données scientifiques pertinentes** sur le produit à l'essai. Des données chimiques, pharmaceutiques, toxicologiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques y sont regroupées.

- **La note d'information**

C'est un document écrit, obligatoire, qui décrit les **objectifs**, la **méthodologie**, la durée de la recherche, les **bénéfices** et les **risques** prévisibles, les coordonnées des personnes à contacter... Ces informations doivent être expliquées au patient par son médecin, dans un langage adapté à sa compréhension.

Un exemplaire de la note d'information est conservé par le patient.

- **Le consentement**

Un patient ne peut pas être inclus dans un essai à son insu. Avant toute participation, une information claire et la plus complète possible doit être donnée. Un consentement doit être signé par le patient et le médecin. C'est une **obligation éthique** (déclaration d'Helsinki) et légale (Loi Huriet).

Trois caractéristiques définissent le consentement :

- **Libre** : Le patient accepte librement de participer à l'étude clinique. Il peut également retirer son consentement à tout moment sans justification s'il ne souhaite plus participer à l'étude. Un refus de participation n'influe pas sur la prise en charge de la maladie.

- **Eclairé** : Le patient doit être conscient, responsable de sa décision et apte à respecter ses engagements.
- **Exprès** : Le consentement doit être explicite et ne s'appliquer qu'à un seul protocole d'étude.

- *Le cahier d'observation ou CRF (Case Report Form)*

Il s'agit d'un document imprimé, optique ou électronique (eCRF) destiné au relevé de toutes les données requises par un protocole. Le patient est anonyme dans le cahier d'observation, celui-ci est identifié par ses initiales et un numéro de randomisation. Le promoteur vérifie les données saisies dans les cahiers d'observation lors des visites de monitoring.

- *Le document d'assurance de l'essai clinique*

Tout essai clinique doit être assuré durant toute sa durée. Un récépissé de la déclaration d'assurance est à fournir aux autorités.

- *Les procédures opératoires standardisées*

Ce sont des procédures qui seront en permanence sur le lieu d'étude et qui décrivent avec précision toutes les étapes de la thérapie de manière à assurer des séances identiques entre elles et entre les patients qui permettront d'obtenir des données scientifiquement valides.<sup>42 43</sup>

## C ) Numéro d'enregistrement ID-RCB

Avant de déposer un dossier de demande d'autorisation et d'avis de recherche impliquant une personne humaine et portant sur un médicament à usage humain, les promoteurs doivent obtenir un **numéro d'enregistrement** de la recherche dans la base de données européenne EudraCT .

Le **numéro ID-RCB**, permet d'identifier chaque recherche conduite dans un ou plusieurs lieux de recherches situés sur le territoire de la Communauté européenne.

Il doit être impérativement rappelé dans chacun des dossiers ou correspondances envoyés à l'ANSM ou aux CPP.

Pour l'obtenir, il suffit de se rendre sur le site de l'ANSM et de lancer l'application sécurisée en y renseignant les différentes sections. <sup>44</sup>

## D ) Dépôt du dossier au CPP / échange avec les instances

Depuis la loi Jardé de 2016 qui a modifié certaines règles sur les essais cliniques en vue de faciliter les échanges entre les différents acteurs, les CPP sont désormais tirés au sort.

La procédure est simple, il suffit de se connecter sur le site : <https://vrb.sante.gouv.fr/> Ensuite, il est nécessaire de se créer un compte en y renseignant le numéro ID-RCB et certaines informations administratives (Promoteur ; titre de la recherche...).

Une fois le compte créé, nous avons obtenu un mail dans la journée nous indiquant le CPP tiré au sort.

Attention une fois le CPP tiré au sort, l'ensemble des documents doit être envoyé **le jour même**, le cachet de la poste faisant foi et ceux ci ont un délai réglementaire de 45 jours pour donner une réponse.

Une fois cet avis reçu ajouté à l'autorisation de l'ANSM, l'essai clinique peut enfin commencer.

## E ) Réalisation de l'essai clinique

### a ) Recrutement des patients

Lorsque que l'ensemble des autorisations est obtenu par le promoteur, l'essai clinique peut commencer.

La première partie consiste au recrutement des patients par le médecin investigateur. Ceux-ci sont recrutés par le médecin investigateur en fonction des critères d'inclusion définis précédemment dans le protocole. Le but et la finalité de la recherche leur sont expliqués, et une note d'information leur est remise. Le médecin investigateur doit également recueillir le consentement du patient avant de pouvoir inclure celui-ci dans l'étude.

### b ) Monitoring de l'essai clinique

C'est l'activité consistant à **surveiller le déroulement de la recherche biomédicale** et à s'assurer qu'elle est conduite en conformité avec le protocole. Les données sont recueillies et rapportées conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives en vigueur. Ces contrôles de qualité sont réalisés en début et en cours d'essai sous la responsabilité du promoteur de la recherche. Cette fonction est assurée par le moniteur ou l'Assistant de Recherche Clinique (ARC) recruté par le promoteur à cet effet pour la durée de la recherche biomédicale.

## F ) Modification substantielle

Cela concerne essentiellement les modifications ayant un impact dans le domaine de **l'information, du consentement, des procédures, de la mise en oeuvre** (investigateurs, centres), **de la méthodologie et de l'analyse des données**.

*"Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en oeuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli si cela est nécessaire. "* <sup>45</sup>

## G ) Transmission des résultats

Les patients qui ont participé à un essai clinique peuvent, s'ils le souhaitent, être informés par l'investigateur, de ses résultats globaux.

La réglementation des essais cliniques prévoit que la publication des résultats se fasse aussi dans un registre d'essais cliniques, accessible à tous. Pour les essais cliniques réalisés en France, la base de données européenne **EudraCT** (<https://eudract.ema.europa.eu/>) est utilisée.

Une fois que l'essai est complètement terminé, les résultats doivent être publiés dans un délai d'un an (6 mois pour les essais chez les enfants), ce qui oblige le promoteur de l'essai à s'investir pleinement et rapidement dans l'analyse des données recueillies puis à les transférer sur la base de données.

## H ) Déclaration de fin de recherche

Un formulaire de déclaration de fin de recherche fournis par l'ANSM est à compléter et à retourner à l'agence signé par le promoteur de l'étude.

# IV EVOLUTION ET ENJEUX

## 1 ) Introduction

Le nouveau règlement UE 2017/745 publié le 5 mai 2017, est une évolution en profondeur de la directive 93/42/CEE. Elle abroge donc les deux directives 93/42/CEE et 90/385/CEE

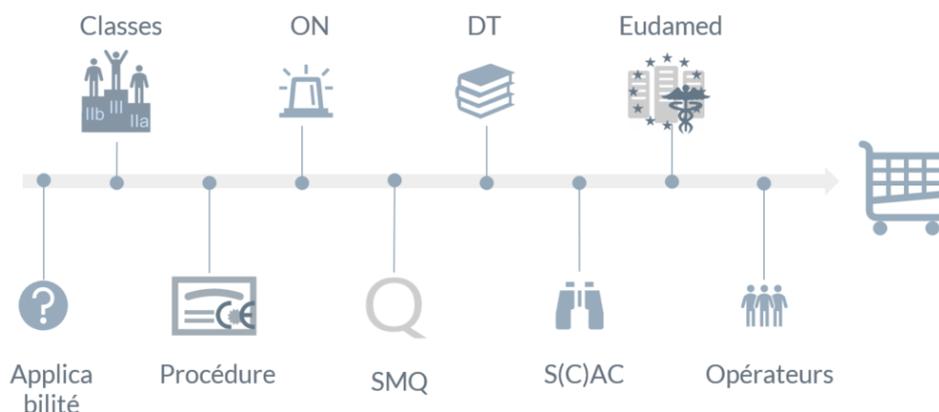
Le texte est conséquent, le niveau d'exigence renforcé et les nouveautés sont nombreuses.

L'objectif de cette révision est de renforcer la sécurité sanitaire et d'harmoniser l'application des règles au sein de l'Union Européenne.

Ce nouveau règlement comporte de très nombreuses exigences qui n'étaient pas présentes dans la directive et qui vont s'imposer aux fabricants de dispositifs médicaux. Celles-ci vont être mises en place progressivement. Il conserve les fondamentaux de la "nouvelle approche" dite de marquage CE, mais il détaille et renforce de nombreuses exigences :

- Le **champ d'application est étendu** à des dispositifs sans finalité médicale listés en annexe XVI.
- **Etendue du nombre de règles et de critères de classification de l'annexe VIII.**  
Règles de classification : 22 règles et 80 critères contre 18 règles et 56 critères dans la directive 93/42/CEE actuelle. Ces règles de classification (Annexe VIII, chapitre II du MDR) ont été modifiées, avec un durcissement de celles-ci. Les procédures d'évaluation de la conformité en découlant le sont donc elles aussi.
- **Des obligations nouvelles sont imposées aux opérateurs économiques** : une personne est chargée de veiller au respect de la réglementation chez le fabricant (et son mandataire). Des obligations de prudence sont mises en place pour les importateurs et tous les distributeurs (y compris officines et grande distribution).
- Une véritable **régulation du secteur à l'échelon européen** est mise en place avec un groupe de coordination des autorités nationales et de nouveaux mécanismes de coopération étroite, notamment pour une surveillance du marché coordonnée.
- Les **organismes notifiés** sont placés sous contrôle européen pour une meilleure harmonisation des pratiques. Ils répondent désormais à un cahier de charges renforcé en matière de compétence et sont soumis à de nouvelles obligations de procédures (visite inopinée chez les fabricants, contrôles de produits).

- Le **dispositif de vigilance** est amélioré avec la mise en place d'une base européenne des incidents et l'obligation faite aux fabricants sous contrôle des organismes notifiés de produire des résumés périodiques de sécurité (PSUR).
- **L'encadrement des investigations cliniques** converge avec l'encadrement applicable au médicament pour les essais cliniques.
- **L'évaluation avant mise sur le marché est renforcée**
  - de nouvelles exigences essentielles sont introduites, comme la justification du recours à des substances dangereuses (CMR, PE) ou encore pour la cybersécurité.
  - pour les DM à base de substances absorbées : de nouvelles procédures de consultation sont créées pour la certification CE auprès d'une autorité compétente en matière de médicament.
  - pour les nouveaux dispositifs implantables : le recours aux investigations cliniques pour l'évaluation devient incontournable. L'organisme notifié devra consulter un panel d'experts européens sur le dossier clinique des nouveaux DM implantables de classe III.
- **La transparence et la traçabilité sont améliorées**  
 Une véritable base de données européenne des dispositifs médicaux accessible en grande partie au public permettra :
  - de vérifier facilement la régularité de la présence sur le marché d'un produit donné
  - de donner accès à des informations sur les produits, avec un résumé de caractéristiques pour les DM de classe III.<sup>46</sup>



**Figure 11** : Nouveautés associées au nouveau règlement <sup>47</sup>

## 2 ) Planning d'applicabilité du règlement 2017/745

### A ) Historique

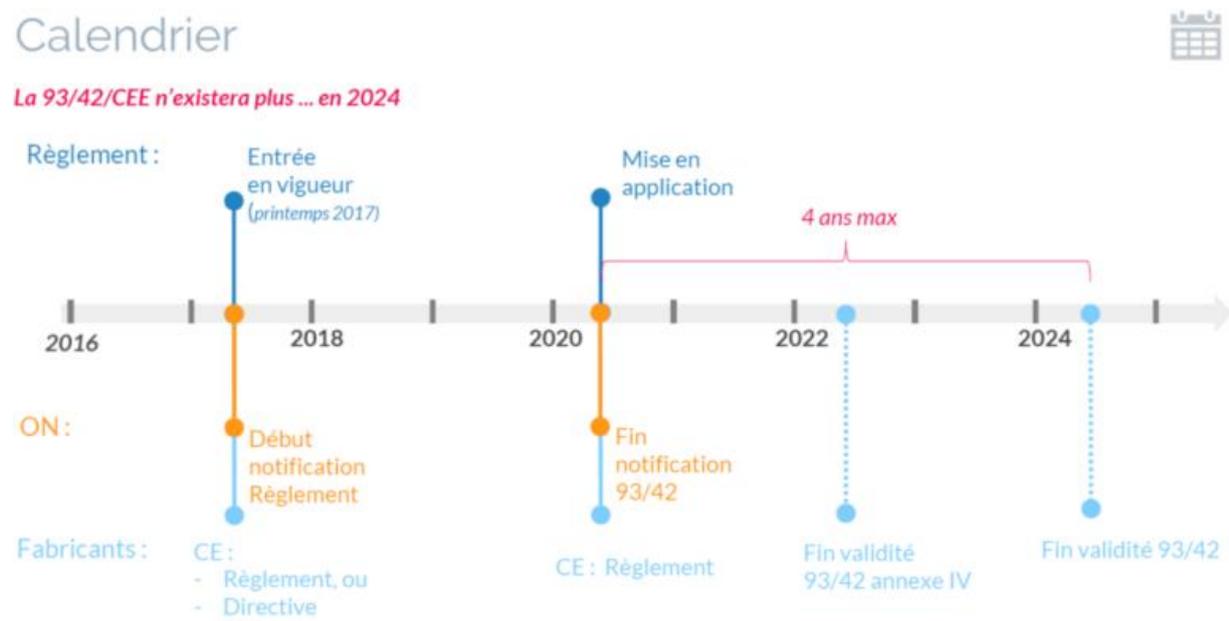


Figure 12: Planning d'application du nouveau règlement<sup>48</sup>

Le nouveau règlement est le fruit de nombreuses années de tractation et au vu du nombre d'évolutions apportées par celui-ci, une période de transition est nécessaire afin que l'ensemble des acteurs du dispositif médical (ON, autorité compétente fabricant....) puissent se mettre en conformité.

Un calendrier a donc été mis en place par la communauté européenne afin que la transition puisse se faire pour tous les dispositifs tant au niveau des fabricants que des organismes certificateurs, car ceux-ci sont également fortement impactés par ce règlement.

### B ) Dates clefs

Plusieurs dates importantes dans la mise en application du MDR

- Publication au journal officiel de l'union européenne le **5 mai 2017**.
- Celui-ci entre en vigueur à partir du **26 mai 2017**. Cela veut dire que les fabricants peuvent désormais commercialiser leurs dispositifs sous le MDR. En revanche, la certification sous le MDR n'est pas encore obligatoire, et il est toujours possible d'évaluer la conformité des dispositifs sous la directive 93/42/CEE. Les organismes

notifiés peuvent être notifiés selon le nouveau règlement à partir de ce moment là. Ces ON ont de suite mis en place leur transition vers le MDR au vu de la charge de travail et du nombre de dispositifs médicaux à traiter.

- **Durant 3 ans (2017-2020)**, les fabricants peuvent choisir les deux procédures pour commercialiser leurs dispositifs. En revanche les organismes notifiés ont mis du temps à se conformer à la nouvelle réglementation et n'ont donc pas pu émettre autant de certifications MDR que prévu.
- **Le 26 mai 2020**, toute nouvelle procédure de certification devra se conformer au règlement. En effet la délivrance de certificat sous la directive ne sera plus possible. Par contre, les certificats déjà émis restent valables encore 4 ans. En revanche, les dossiers de marquage CE pour dispositifs médicaux de classe I devront être transposés selon la MDR à cette date au risque de ne plus pouvoir commercialiser le dispositif.
- **26 mai 2022** : les dispositifs commercialisés avec la procédure de vérification CE (annexe IV) ne pourront plus être commercialisés. Seuls ceux ayant une certification selon l'annexe II de la directive (système complet d'assurance qualité) pourront encore être commercialisés.
- **Le 26 mai 2024**, l'ensemble des certificats obtenus selon l'ancienne directive ne seront plus valables. Tous les dispositifs n'ayant pas encore réalisés la transition vers la MDR ne pourront plus être commercialisés.

### 3 ) Champ d'application du règlement

#### A ) Champ d'application étendu

Comparativement à la directive, le nouveau règlement introduit de nouvelles définitions et notions qui n'étaient pas présentes auparavant et qui élargissent le champ d'application notamment en prenant en compte les spécificités des logiciels des implants mammaires voire même des dispositifs non médicaux...

##### a ) Définition DM

Tout d'abord la définition du dispositif médical a été complétée :

*« 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 1er, paragraphe 4, et de ceux visés au premier alinéa du présent point »* <sup>49</sup>

## **b ) Exclusion du champ d'application**

Les dispositifs ne rentrant pas dans le cadre de cette réglementation sont aussi définis, on y retrouve :

- *les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, qui relèvent du règlement (UE) 2017/746;*
- *les médicaments au sens de l'article 1er, point 2), de la directive 2001/83/CE. Pour décider si un produit relève de la directive 2001/83/CE ou du présent règlement, il est tenu compte tout particulièrement du mode d'action principal du produit*
- *les médicaments de thérapie innovante qui relèvent du règlement (CE) no 1394/2007*
- *le sang humain, les produits sanguins, le plasma, les cellules sanguines d'origine humaine et les dispositifs qui incorporent, au moment de leur mise sur le marché ou de leur mise en service, des produits sanguins, du plasma ou des cellules sanguines d'origine humaine, à l'exception des dispositifs visés au paragraphe 8*
- *les produits cosmétiques qui relèvent du règlement (CE) no 1223/2009*
- *les organes, tissus et cellules d'origine animale, et leurs dérivés, ni les produits qui*

*consistent en ceux-ci ou en contiennent; le présent règlement s'applique toutefois aux dispositifs fabriqués à l'aide de tissus ou cellules d'origine animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables*

- *les organes, tissus et cellules d'origine humaine, et leurs dérivés, qui relèvent de la directive 2004/23/CE, ni les produits qui consistent en ceux-ci ou en contiennent; le présent règlement s'applique toutefois aux dispositifs fabriqués à l'aide de dérivés de tissus ou de cellules d'origine humaine non viables ou rendus non viables*
- *les produits autres que ceux visés aux points d), f) et g) qui consistent en des matières biologiques viables ou en organismes viables, dont les micro-organismes vivants, les bactéries, les champignons ou les virus, ou qui en contiennent, afin d'atteindre la destination du produit ou d'y contribuer*
- *les denrées alimentaires qui relèvent du règlement (CE) no 178/2002* <sup>49</sup>

### **c ) Dispositifs non médicaux**

Une liste de dispositifs non médicaux mais relevant de la réglementation a également été introduite :

- Lentilles de contact ou autres articles destinés à être introduits dans l'œil ou posés sur l'œil.
- Produits destinés à être totalement ou partiellement introduits dans le corps humain par un moyen invasif chirurgical en vue de modifier l'anatomie ou de fixer des parties anatomiques, à l'exception des produits de tatouage et des piercings.
- Substances, combinaisons de substances ou articles destinés à effectuer un comblement du visage, de la peau ou des muqueuses par injection sous-cutanée, sous-muqueuse ou intradermique ou toute autre mode d'introduction, sauf ceux destinés au tatouage.
- Équipements destinés à être utilisés pour réduire, enlever ou détruire des tissus adipeux, tels que ceux destinés à la liposuccion, la lipolyse et la lipoplastie.
- Équipements émettant des rayonnements électromagnétiques à haute intensité (infrarouge, lumière visible, ultraviolet par exemple) et destinés à être utilisés sur le corps humain, y compris les sources cohérentes et non cohérentes, monochromes et à large spectre, tels que les lasers et les équipements à lumière intense pulsée utilisés pour le resurfaçage cutané, la suppression de tatouages, l'épilation ou d'autres traitements cutanés.
- Équipements destinés à la stimulation cérébrale transcrânienne au moyen de

courants électriques ou de champs magnétiques ou électromagnétiques afin de modifier l'activité neuronale du cerveau.<sup>49</sup>

Nous remarquons donc que de nombreux dispositifs sont désormais régis par cette nouvelle réglementation. Les logiciels médicaux qui n'étaient pas très bien définis auparavant font désormais partie de la définition d'un dispositif médical et doivent être traités comme tels à l'image de très nombreux autres dispositifs.

## 4 ) Règles et critères de classification

### A ) Généralités

Comme déjà vu précédemment, les dispositifs médicaux sont toujours classés en fonction de leur **détermination** et leur **degré de risques** (article 51.1 du règlement UE 2017/745). Cette classification s'effectue conformément à l'annexe VII du nouveau règlement (**ANNEXE 6**).

### B ) Règles

On note cependant l'apparition de **nouvelles règles et critères de classification**, la directive proposant **18 règles et 56 critères** alors que le règlement compte **22 règles pour 80 critères** avec une tendance au durcissement. En effet de nombreux dispositifs risquent de changer de classe grâce à une définition plus précise des critères et la désignation explicite de certains dispositifs dans un certain nombre de règles. Certains points restent cependant inchangés au regard de la directive, notamment la durée d'utilisation et le fait de se conformer à la classification la plus élevée lorsque plusieurs classes de risque s'appliquent à un dispositif.

**Quatre nouvelles règles** sont introduites, relatives :

- aux dispositifs contenant un **nanomatériau**
- **aux dispositifs invasifs non chirurgicaux destinés à administrer des médicaments par inhalation**
- **aux dispositifs composés de substances ou de combinaisons de substances** qui sont destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement

- aux dispositifs actifs thérapeutiques ayant une **fonction de diagnostic intégrée** ou incorporée qui détermine **largement la prise en charge du patient**.

## C ) Critères

Les nouveaux critères, consistent également en des **ajouts/précisions pour des règles existantes** (on pourra notamment citer des critères spécifiques liés aux DMIA, implants mammaires, filets chirurgicaux, prothèses articulaires, prothèses discales et DMI en contact avec la colonne vertébrale qui sont désormais tous en classe III), mais également des règles ayant subi des **modifications**. Nous pouvons prendre pour exemple les logiciels. En effet avec l'essor des nouvelles technologies et de l'informatique (chiffre d'affaires > 2,4 milliards d'euros pour la e-santé), de nombreux logiciels sont désormais utilisés dans le domaine médical. La directive prenait déjà en compte un certain nombre de logiciels, cependant pour cadrer ce secteur, des **définitions plus précises ont été établies** afin de mieux coller avec les critères de classification, qui ont également vu leur nombre augmenter entraînant une évolution de leur classification. <sup>50</sup>

La nouveauté concernant les logiciels porte surtout sur les logiciels médicaux destinés à fournir des informations afin de prendre des décisions diagnostique ou thérapeutique, ceux ci peuvent être placés dans toutes les classes de risque (I à III), en fonction de la gravité des dommages potentiels causés par cette prise de cette décision, ces logiciels sont classés de manière plus sévère.

## 5 ) Procédure d'évaluation de la conformité

### A ) Généralités

Tout d'abord il convient de définir ces procédures et leurs éventuelles correspondances avec la directive.

- **Annexe IX** : Évaluation de la conformité sur la base d'un SMQ et de l'évaluation de la DT

Elle correspond à la procédure la plus complète pour le marquage CE, c'est la plus utilisée pour les classes élevées de risque.

Elle s'assimile à l'annexe II de la directive 93/42.

- **Annexe X : Examen UE de type**

Elle peut s'assimiler à l'annexe III de la directive.

L'organisme notifié vérifie que le dispositif, sa documentation technique et les processus en place sont conformes aux exigences du règlement, en s'appuyant notamment sur un échantillon représentatif de la production.

- **Annexe XI : vérification de la conformité du produit**

Deux parties, à comparer aux annexes V (pour la partie A) et IV (pour la partie B) de la 93/42/CEE.

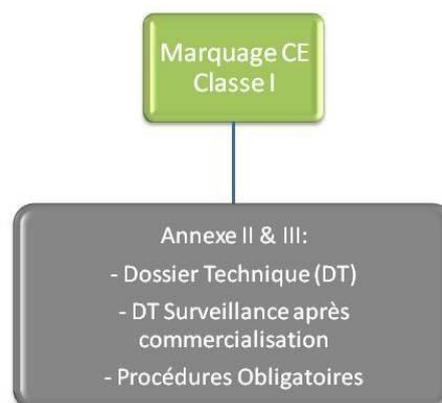
- Partie A : assurance qualité de la production
- Partie B : vérification de chaque dispositif fabriqué<sup>51</sup>

## B ) Différentes évaluations de la conformité

### a ) Classe I

**Pour un dispositif médical de classe I**, la procédure est toujours relativement simple. Le fabricant du dispositif médical devra faire une déclaration UE de conformité selon l'annexe IV, dont on distingue deux grands axes. Le fabricant devra réaliser et tenir à jour sa documentation technique (Annexe II) et de mettre également en place une documentation technique relative à la surveillance après commercialisation (Annexe III).

Cette procédure ne nécessite pas toujours de vérification par un organisme notifié.



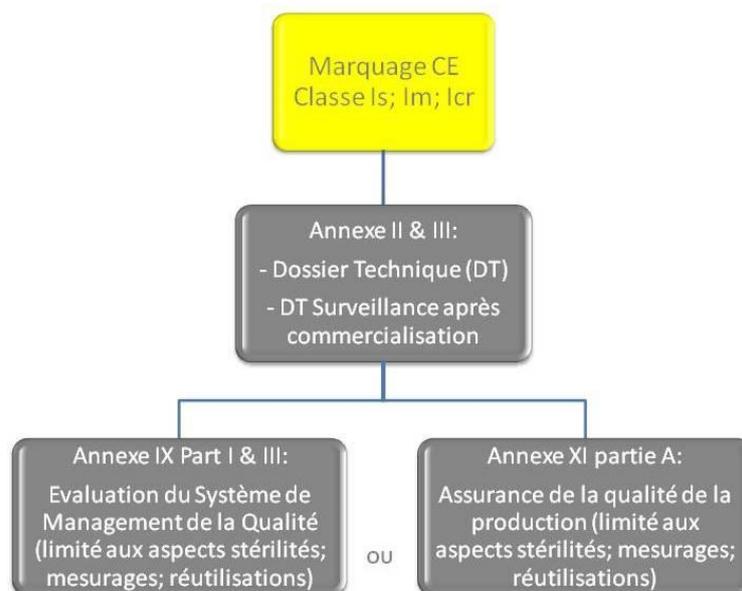
**Figure 13:** MDR - Evaluation de la conformité d'un DM de classe I <sup>51</sup>

## b ) Classe Is Im Icr

Pour un dispositif médical de classe Is, Im, Icr, le fabricant a la possibilité de choisir entre deux procédures, elles font intervenir dans tous les cas un organisme notifié.

La documentation technique (Annexe II et III) est à établir.

- Procédure n°1 : Annexe IX Chapitre I et III : cette procédure nécessite la mise en oeuvre d'un système de management de la qualité certifié ISO 13485 au sein de la société. L'audit de marquage CE est réalisé par un organisme notifié en même temps que l'audit de certification ISO 13485.
- Procédure n°2 : Annexe XI partie A (assurance qualité production)

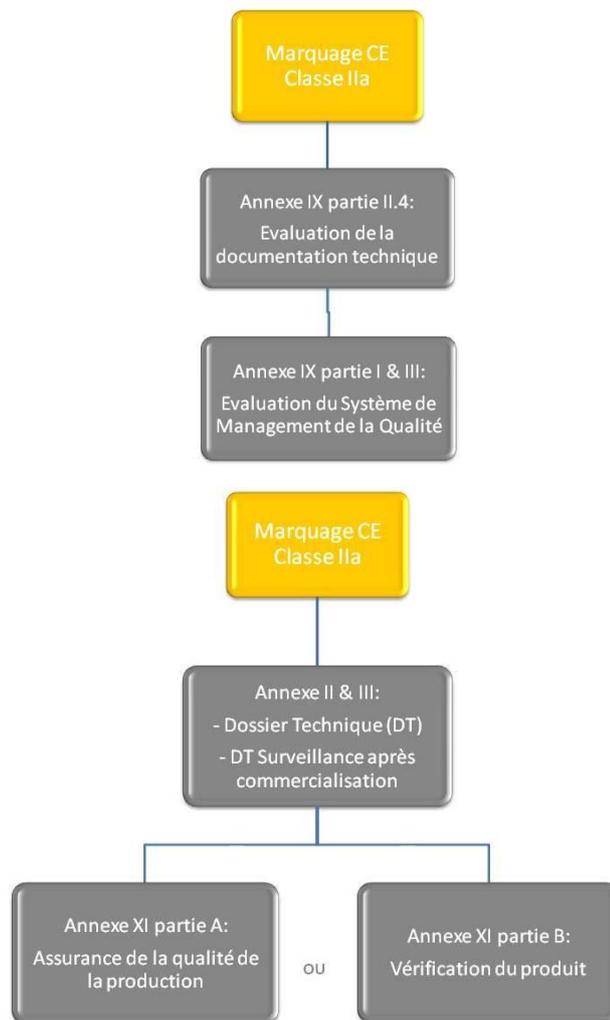


**Figure 14:** MDR - Evaluation de la conformité d'un DM de classe Is ; Im ; Icr <sup>51</sup>

### c ) Classe IIa

**Pour un dispositif médical de classe IIa**, le fabricant a la possibilité de choisir entre trois procédures, elles font intervenir dans tous les cas un organisme notifié. La documentation technique (Annexe II et III) est à établir.

- Procédure n°1 : Annexe IX Chapitre I, II.4 et III : cette procédure nécessite la mise en oeuvre d'un système de management de la qualité certifié ISO 13485 au sein de la société. L'audit de marquage CE est réalisé par un organisme notifié en même temps que l'audit de certification ISO 13485.
- Procédure n°2 : Annexe XI partie A (assurance qualité production) et documentation technique
- Procédure n°3 : Annexe XI partie B (vérification produit) et documentation technique



**Figure 15:** MDR - Evaluation de la conformité d'un DM de classe IIa <sup>51</sup>

#### d ) Classe IIb

**Pour le marquage CE d'un dispositif de classe IIb**, il est possible de choisir deux procédures, elles font intervenir dans les deux cas un organisme notifié. La documentation technique (Annexe II et III) est à établir.

- Procédure n°1 : Annexe IX Chapitre I, II.4 et III : cette procédure nécessite la mise en oeuvre d'un système de management de la qualité certifié ISO 13485 au sein de la société. L'audit de marquage CE est réalisé par un organisme notifié en même temps que l'audit de certification ISO 13485.
- Procédure n°2 : Annexe X ((Examen UE de type) + Annexe XI partie A (assurance qualité production) et B ((vérification produit)

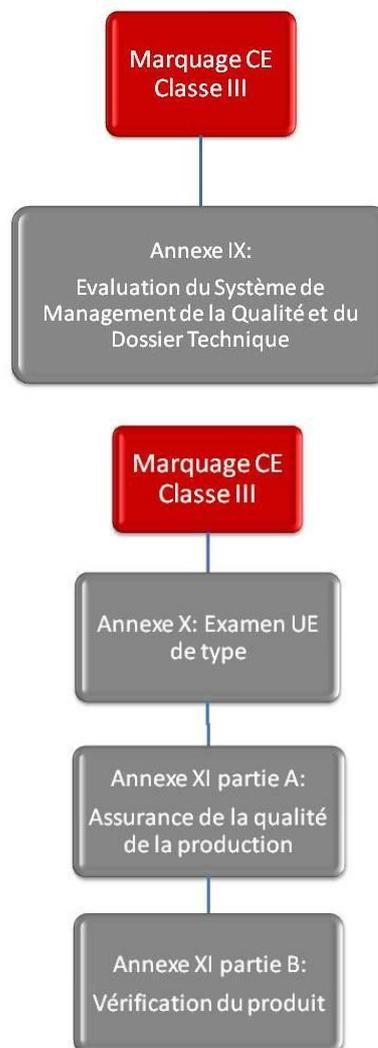


**Figure 16:** MDR - Evaluation de la conformité d'un DM de classe IIb <sup>51</sup>

### e ) Classe III

**Pour le marquage CE d'un dispositif de classe III**, il est possible de choisir deux procédures, elles font intervenir dans les deux cas un organisme notifié. La documentation technique (Annexe II et III) est à établir.

- Procédure n°1 : Annexe IX dans sa totalité : cette procédure nécessite la mise en oeuvre d'un système de management de la qualité certifié ISO 13485 au sein de la société et une évaluation de la DT. L'audit de marquage CE est réalisé par un organisme notifié en même temps que l'audit de certification ISO 13485.
- Procédure n°2 : Annexe X (Examen UE de type) + Annexe XI partie A (assurance qualité production) et B (vérification produit)



**Figure 17:** MDR - Evaluation de la conformité d'un DM de classe III <sup>51</sup>

On peut donc remarquer que ces procédures restent similaires à ce qui se faisait dans la directive mais en y apportant certaines nouveautés. Un récapitulatif est fourni dans le tableau 4.

CLASSE	Annexe IX			Annexe X	Annexe XI		
	<i>SMQ et évaluation de la DT</i>				<i>Examen de type</i>	<i>Vérification du produit</i>	
	I, III	II.4 *	tout			Partie A	Partie B
	<i>SMQ</i>	<i>DT</i>				<i>AQ prod</i>	<i>Verif. produit</i>
Is, m, c.r ( <i>smq</i> <i>limité</i> )	X				X		
IIa	X	X			X + DT		
					X + DT		
IIb	X	X					
				X	X	X	
III	X						
				X	X	X	

**Tableau 4** : Procédures de marquage CE Règlement 2017 /745<sup>51</sup>

## C ) Nouveaux acteurs de la réglementation

De nouvelles définitions ont été introduites concernant les acteurs des dispositifs médicaux.

### a ) Distributeur

Distributeur : toute personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement, autre que le fabricant ou l'importateur, qui met un dispositif à disposition sur le marché, jusqu'au stade de sa mise en service. <sup>49</sup>

### b ) Importateur

Importateur : « Toute personne physique ou morale établie dans l'Union qui met un dispositif provenant d'un pays tiers sur le marché de l'Union » <sup>49</sup>

### c ) Personne responsable

Personne responsable: « Les fabricants disposent au sein de leur organisation d'au moins une personne chargée de veiller au respect de la réglementation possédant l'expertise requise dans le domaine des dispositifs médicaux. Cette expertise est attestée par l'une des qualifications suivantes:

- un diplôme, un certificat ou un autre document de certification formelle sanctionnant des études universitaires en droit, en médecine, en pharmacie, en ingénierie ou dans une autre discipline scientifique pertinente, ou un cycle de cours reconnu équivalent par l'État membre concerné, et une expérience professionnelle d'au moins un an dans le domaine de la réglementation ou des systèmes de gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux;

Une expérience professionnelle de quatre ans dans le domaine de la réglementation ou des systèmes de gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux. » <sup>49</sup>

Ces personnes responsables sont à l'image du pharmacien responsable dans le secteur des médicaments et sont responsables du respect de la réglementation, leur responsabilité est donc mise en jeu.

#### **d ) Groupe de coordination des dispositifs médicaux (GCDM)**

Groupe de coordination des dispositifs médicaux (GCDM) : Une véritable **régulation du secteur à l'échelon européen** est mise en place avec ce groupe de coordination, qui fait le lien entre les ON, les autorités compétentes et la commission.

Un groupe constitué des représentants de chaque Etat membre est institué.

Ils ont pour rôles de :

- Contribuer à l'évaluation des ON
- Contribuer à l'élaboration d'orientations pour une application efficace et harmonisée du présent règlement
- Contribuer à l'élaboration de normes, de spécifications communes, d'orientations
- Assister les autorités compétentes des États membres dans leurs activités de coordination
- Fournir des conseils à la Commission
- Contribuer à l'harmonisation des pratiques administratives dans les États membres.<sup>52</sup>

De nombreuses définitions concernant les acteurs des dispositifs médicaux ont été ajoutées avec les différentes obligations incombant à ceux-ci. Cela permettra une meilleure définition des rôles et des responsabilités de chacun afin de respecter l'ensemble des exigences de la réglementation.

#### **6 ) Surveillance après commercialisation**

Aujourd'hui, de plus en plus de dispositifs médicaux sont retirés du marché, au 13 décembre 2018 on compte **290 retraits de lots** de dispositifs médicaux (hors dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) par l'ANSM seulement pour l'année 2018<sup>53</sup>. Il semble donc évident que les contrôles actuels portant sur la phase de pré-commercialisation ne sont plus suffisants pour évaluer le potentiel risque du dispositif.

C'est ainsi que le nouveau règlement européen 2017/745 du 5 avril 2017 exige que le fabricant établisse un système **de surveillance après commercialisation** pour chaque dispositif médical, en fonction de sa classe de risque.

Le système de surveillance après commercialisation permettra de collecter, d'enregistrer et d'analyser, les données sur la qualité, les performances et la sécurité du dispositif médical

pendant tout son cycle de vie, afin de bien suivre le dispositif et de définir les mesures préventives et correctives liées au dispositif.

La surveillance après commercialisation exige que le fabricant, d'une part se base sur un **plan de surveillance après commercialisation**, et d'autre part établisse un **rapport de surveillance après commercialisation périodique** en fonction de la classe du dispositif médical.

Les principales évolutions apportées par le nouveau règlement 2017/745 est l'obligation de constituer un PSUR (rapport périodique actualisé de sécurité), pour les classes IIa, IIb et III ou un rapport de surveillance non périodique pour les dispositifs de classe I.<sup>53</sup>

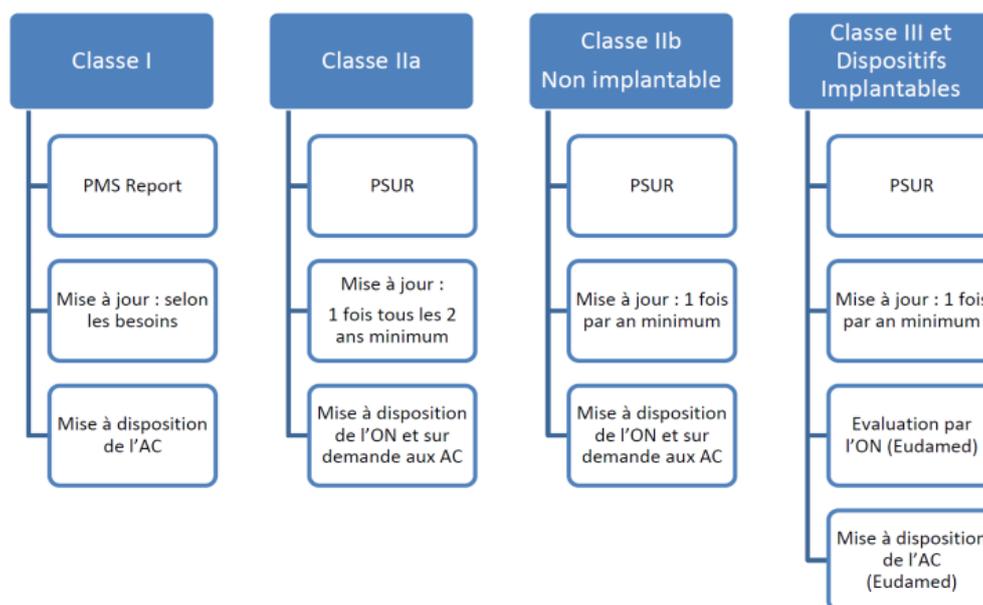
## A ) PSUR

Le **contenu du rapport est un résumé des données recueillies** et doit permettre de comprendre la SAC réalisée et les faits marquants, on y précisera :

- champ de la SAC
- synthèse des résultats et conclusions, notamment sur le rapport bénéfice-risque
- résumé des actions provoquées par la SAC
- estimation de l'utilisation du dispositif : nombre d'utilisateurs, fréquence...

Le PSUR fait partie intégrante de la DT décrite en annexe III du MDR.

La périodicité de ces rapports est résumée avec la figure ci-dessous.



**Figure 18** : Périodicité des rapport de surveillance en fonction de la classe de risque<sup>53</sup>

## B ) Analyse de tendances

Une analyse des tendances est également prévue par le nouveau règlement et devrait permettre de relever certains écarts amenant à des événements non graves ou graves, mais attendus et documentés. L'identification de ces faits nouveaux permet de mieux se prévenir contre d'éventuels effets délétères et de maintenir un rapport bénéfice/risque favorable.

## C ) Conclusion

L'ensemble de ces rapports identifie les divers événements pouvant affecter le rapport bénéfice/risque et amènent à des actions au niveau de l'entreprise qui seront transmises à l'ON ou demandés par l'AC.

Ces informations sont recueillies dans une base de données unique **EUDAMED** : European Databank on Medical Device qui vous sera décrite par la suite. Cela permet une meilleure diffusion des informations à l'ensemble des acteurs concernés.

## 7 ) Tracabilité

### A ) UDI : Unique Device Identification

Le règlement européen 2017/745 prévoit une mesure particulière pour la traçabilité à l'article 27 : l'**UDI** (numéro d'enregistrement unique du dispositif médical comparable au **code CIP** pour les produits pharmaceutiques).

L'UDI permettra d'assurer la traçabilité des dispositifs médicaux dont la distribution se fait à l'échelle mondiale au travers d'un code international, unique et non ambigu, identifiant chaque dispositif médical tout au long de son cycle de vie ainsi que les rappels ou toutes autres actions correctives de sécurité sanitaire.

L'UDI repose sur trois concepts :

- Un **identifiant unique** de produit attribué par l'industriel selon une structure de codification standardisé.
- **L'inscription en clair** et en code barres sur le produit, son étiquette, ou les deux,
- **La transmission des informations** associées au produit dans une **base de données** (EUDAMED en Europe).

Sa mise en place doit permettre de lutter contre la contrefaçon, de rendre plus simple les rappels de produit et in fine la sécurité des patients. L'UDI est un numéro ou code alphanumérique unique et propre à chaque dispositif.

Ce code comporte deux parties :

- **Une partie statique appelée «Device Identifier : DI»**, Elle sera identique à tous les dispositifs d'un même modèle. Chaque conditionnement supérieur (contenant une plus grande quantité de dispositifs) disposera de son propre IUD-ID, à l'exception des conteneurs de transport qui sont dispensés de ces obligations.
- **Une partie dynamique « Product Identifier : PI »** avec les informations de traçabilité: la date de péremption, le numéro de lot et/ou le numéro de série selon le dispositif médical (pour les implants par exemple)

Il permet **d'identifier un article** pour lequel il est nécessaire de récupérer des informations prédéfinies.

Tout **changement** lié à l'identification du produit devra donner lieu à un **nouveau DI** – Device Information.

**Chaque version ou modèle** d'un dispositif médical ainsi que ses différentes dimensions cliniques et caractéristiques (stérile, usage unique, etc.) entrainera la création d'un **nouvel UDI** afin d'éviter toute erreur ou ambiguïté dans son identification et sa traçabilité.

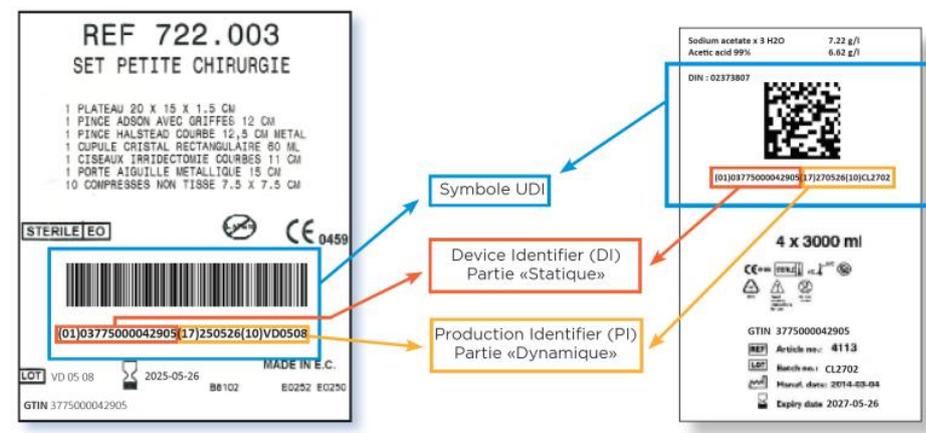


Figure 19: Exemple fictif UDI <sup>54</sup>

Le système IUD, doit être progressivement déployé, en fonction de la classe de risque des dispositifs médicaux, pour que l'ensemble des dispositifs médicaux commercialisés en Europe dispose d'un identifiant unique d'ici le 26 mai 2027. L'apposition des IUD est prévue selon le calendrier suivant :

- dispositifs implantables et dispositifs de **classe III le 26 mai 2021**
- dispositifs de **classe IIa et de classe IIb** et gravage des dispositifs réutilisables de classe III le **26 mai 2023**
- dispositifs de **classe I** et gravage des dispositifs réutilisables de classe I et IIb le **26 mai 2025**
- gravage des dispositifs de classe I le 26 mai 2027.

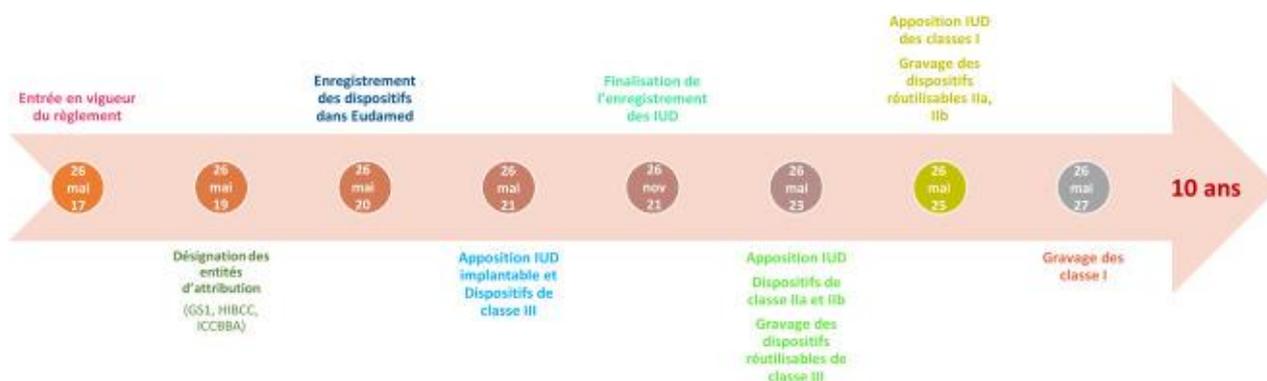


Figure 20 : Calendrier d'application du nouveau règlement <sup>55</sup>

L'UDI doit être présent sur **tous les niveaux d'emballage** tels que définis dans la réglementation en code barres et lisible en clair. Le symbole doit être positionné de façon à permettre un accès facile pour la lecture optique quand les produits sont stockés et lors de leur utilisation.

**De plus chaque niveau de conditionnement possède son propre UDI.**

L'ensemble des données contenu dans l'UDI ainsi que cet identifiant doivent être enregistrés dans la base de données européenne des dispositifs médicaux pour assurer la traçabilité optimale des DM.

## B ) EUDAMED : European Databank on Medical Device

Les règlements dispositifs médicaux (article 33) prévoient en effet la mise en place d'une base de données élargie : **elle servira de registre des acteurs, de point d'enregistrement des dispositifs, de plateforme de notification et de moyen de dissémination des informations. Interopérable, elle sera pour partie consultable par le public, ce qui n'est pas le cas du système actuel.**

Initialement prévue pour mai 2020, sa mise en service a été repoussée à mai 2022 en raison de délais techniques.

Ses objectifs, définis dans l'**article 33**, sont de permettre :

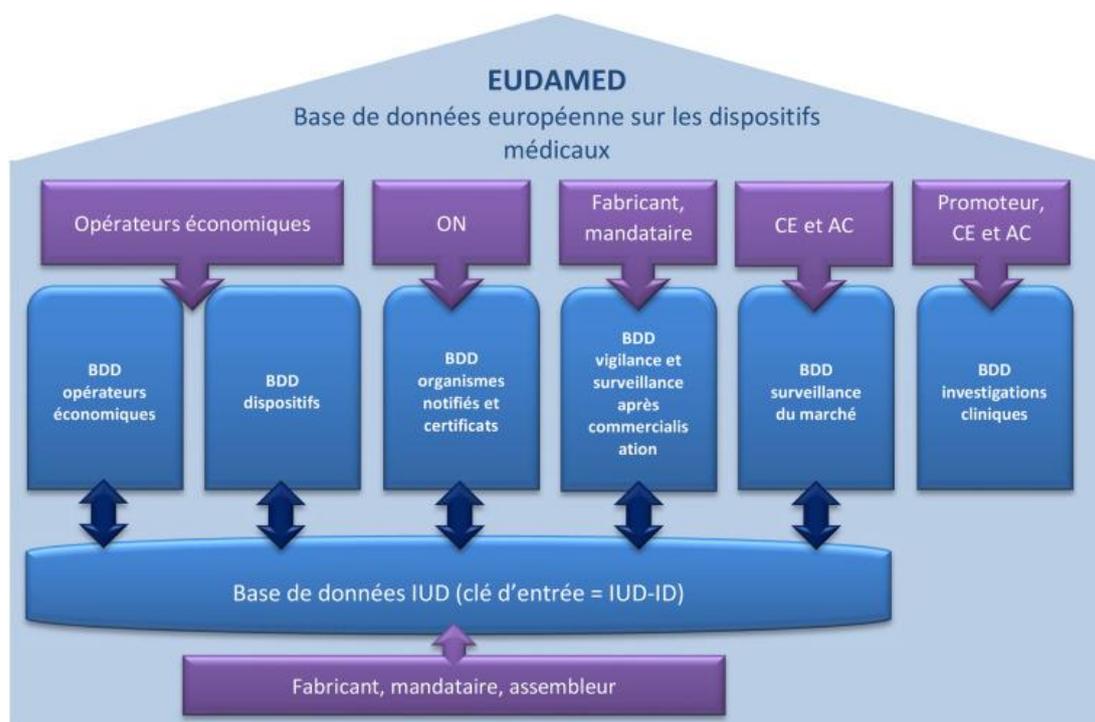
- au public d'être correctement **informé** des dispositifs mis sur le marché, des certificats correspondants délivrés par les organismes notifiés et des opérateurs économiques concernés
- l'identification unique des dispositifs dans le marché intérieur et de faciliter leur **traçabilité**
- au public d'être correctement **informé des investigations cliniques** et aux promoteurs d'investigations cliniques de se conformer aux obligations du présent règlement
- aux fabricants de se conformer aux obligations en matière **d'information** énoncées dans le présent règlement
- aux AC des États-membres et à la Commission de s'acquitter des tâches que leur impose le présent règlement en connaissance de cause et de **renforcer la coopération** entre elles. <sup>55</sup>

Les applications d'EUDAMED sont les suivantes :

- **Informations sur les opérateurs économiques** (fabricants, distributeurs, mandataires, importateurs). Toutes les données d'identification seront disponibles, seules les informations confidentielles ne seront pas affichées.
- **Certificats et Organismes Notifiés**: On retrouvera la liste des organismes notifiés, une liste des **certificats** accordés par les organismes notifiés, également ceux *refusés* par les ON. On trouvera aussi un résumé des activités de contrôle des ON par les États membres

- IUD et MDN: Sont listés les **IUD-ID de base** et informations sur les dispositifs associés. Possibilité de pouvoir faire des recherches dans la **nomenclature européenne** des dispositifs médicaux (MDN)
- Informations techniques sur les dispositifs avec un résumé des **performances cliniques et de sécurité**
- **Investigations cliniques**: On retrouvera la liste des investigations cliniques réalisées dans l'UE. Des informations concernant les essais sont également disponibles avec le résumé de l'investigation, le rapport d'investigation ainsi que des liens vers des informations complémentaires (notamment de sécurité) et de vigilance
- **Informations de vigilance (par le fabricant)**
- Surveillance (par les États membres) notamment avec résumés des résultats des examens et des évaluations des activités de surveillance du marché.<sup>56</sup>

Un résumé des acteurs et rôles de chacun dans le système EUDAMED est fourni avec la **figure 21**.



**Figure 21 : Acteurs et rôles de l'EUDAMED**

La centralisation de l'ensemble des informations relatives aux DM, fabricants, ON promet donc d'assurer un **meilleur accès à l'information** sur l'enregistrement, la **vigilance** et la **surveillance** de ces dispositifs.

## CONCLUSION

Ce travail nous a permis de montrer les différentes étapes de la mise sur le marché d'un dispositif médical.

A l'image du médicament, c'est un processus long et fastidieux qui doit permettre de fournir des produits ayant une sécurité d'emploi, une qualité de fabrication et des performances optimales.

La directive 93/42/CE cadrerait déjà bien ces nécessités mais la transposition en droit national pouvait entraîner certaines différences entre les pays. De plus le texte ayant déjà plus de 20 ans, l'essor des technologies et de l'informatique a créé de nouvelles obligations dans le développement des dispositifs médicaux.

La mise sur le marché est donc fondée sur le respect des exigences essentielles ainsi que sur les critères choisis lors de l'évaluation clinique. Le choix de la procédure d'évaluation de la conformité, la constitution du dossier technique lui incombant et la mise en place d'un système de management de la qualité sont autant d'éléments qui permettent de satisfaire à ces exigences essentielles.

De même, les essais cliniques ont du évoluer ces dernières années notamment au niveau de leur méthodologie, de la traçabilité de ceux ci ainsi que la protection des données de santé. Ils obéissent également à un cadre réglementaire strict.

Toute cette étude aurait été inutile sans référence au nouveau règlement UE 2017/745.

En effet ce règlement paru en 2017 entraine des évolutions quant à la mise sur le marché de ceux ci.

De gros efforts ont été faits concernant l'identification des différents produits de santé et leurs risques associés, de même de nouveaux acteurs ont été introduits dans le circuit du dispositif médical avec des responsabilités propres à chacun.

La transparence et la traçabilité des DM a été également grandement améliorée avec la création d'un code barre d'identification unique des dispositifs à l'image de ce qui se fait pour le médicament. Des bases de données de santé ont également été créées pour les essais cliniques et la commercialisation. Ceci devra permettre à l'ensemble des acteurs du DM de disposer d'informations en temps réel et ainsi pouvoir identifier rapidement des liens entre les incidents et les résoudre immédiatement.

Cette réglementation représente donc une évolution quant à la mise sur le marché des dispositifs médicaux et nul doute que celle-ci résoudra certains aspects non maîtrisés par la directive (logiciel, certains implants...).

# ANNEXE 1: Définitions et règles de classification MDD

1993L0042 — FR — 11.10.2007 — 005.001 — 54

▼B

## ANNEXE IX

### CRITÈRES UTILISÉS POUR LA CLASSIFICATION

#### I. DÉFINITIONS

##### 1. Définitions pour les règles de classification

###### 1.1. *Durée*

###### Temporaire

Normalement destiné à être utilisé en continu pendant moins de soixante minutes.

###### Court terme

Normalement destiné à être utilisé en continu pendant trente jours au maximum.

###### Long terme

Normalement destiné à être utilisé en continu pendant plus de trente jours.

###### 1.2. *Dispositifs invasifs*

###### Dispositif invasif

Dispositif qui pénètre partiellement ou entièrement à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps soit à travers la surface du corps.

###### Orifice du corps

Toute ouverture naturelle du corps, ainsi que la surface externe du globe oculaire, ou toute ouverture artificielle permanente, par exemple une stomie.

###### Dispositif invasif de type chirurgical

Dispositif invasif qui pénètre à l'intérieur du corps à travers la surface du corps, à l'aide ou dans le cadre d'un acte chirurgical.

Aux fins de la présente directive, les dispositifs, autres que ceux visés au premier alinéa, opérant une pénétration par une voie autre qu'un orifice existant du corps, sont considérés comme des dispositifs invasifs de type chirurgical.

###### Dispositif implantable

Tout dispositif destiné:

— à être implanté en totalité dans le corps humain

ou

— à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil,

grâce à une intervention chirurgicale et à demeurer en place après l'intervention.

Est également considéré comme dispositif implantable tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une intervention chirurgicale et qui est destiné à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours.

###### 1.3. *Instrument chirurgical réutilisable*

Instrument destiné à accomplir, sans être raccordé à un dispositif médical actif, un acte chirurgical tel que couper, forer, scier, gratter, racler, serrer, rétracter ou attacher, et pouvant être réutilisé après avoir été soumis aux procédures appropriées.

###### 1.4. *Dispositif médical actif*

Tout dispositif médical dépendant pour son fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain ou par la pesanteur et agissant par conversion de cette énergie. Les dispositifs médicaux destinés à transmettre de l'énergie, des substances ou d'autres éléments, sans modification significa-

**▼B**

tive, entre un dispositif médical actif et le patient ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux actifs. ►**M5** Tout logiciel autonome est considéré comme un dispositif médical actif. ◀

1.5. *Dispositif actif thérapeutique*

Tout dispositif médical actif, utilisé soit seul soit en combinaison avec d'autres dispositifs médicaux, pour soutenir, modifier, remplacer ou restaurer des fonctions ou des structures biologiques en vue de traiter ou de soulager une maladie, une blessure ou un handicap.

1.6. *Dispositif actif destiné au diagnostic*

Tout dispositif médical actif, utilisé soit seul soit en combinaison avec d'autres dispositifs médicaux, pour fournir des informations en vue de détecter, diagnostiquer, contrôler ou traiter des états physiologiques, des états de santé, des maladies ou des malformations congénitales.

**▼M5**1.7. *Système circulatoire central*

Aux fins de la présente directive, on entend par «système circulatoire central», les vaisseaux suivants:

arteriae pulmonales, aorta ascendens, arcus aortae, aorta descendens jusqu'aux bifurcatio aortae, arteriae coronariae, arteria carotis communis, arteria carotis externa, arteria carotis interna, arteriae cerebrales, truncus brachiocephalicus, venae cordis, venae pulmonales, vena cava superior, vena cava inferior.

**▼B**1.8. *Système nerveux central*

Aux fins de la présente directive, on entend par «système nerveux central» l'encéphale, la moelle épinière et les méninges.

## II. RÈGLES D'APPLICATION

2. **Règles d'application**

- 2.1. Les règles de classification s'appliquent en fonction de la destination des dispositifs.
- 2.2. Si le dispositif est destiné à être utilisé en combinaison avec un autre dispositif, les règles de classification s'appliquent séparément à chacun des dispositifs. Les accessoires sont classés en tant que tels, indépendamment des dispositifs avec lesquels ils sont utilisés.
- 2.3. Le logiciel informatique commandant un dispositif ou agissant sur son utilisation relève automatiquement de la même classe.
- 2.4. Si le dispositif n'est pas destiné à être utilisé exclusivement ou essentiellement dans une partie spécifique du corps, il doit être considéré et classé suivant l'utilisation la plus critique telle que spécifiée.
- 2.5. Si plusieurs règles s'appliquent au même dispositif du fait des utilisations indiquées par le fabricant, la règle qui s'applique est la plus stricte, le dispositif étant classé dans la classe la plus élevée.

**▼M5**

- 2.6. Pour le calcul de la durée visée au point 1.1 de la section I, l'expression «utilisé en continu» doit être entendue au sens d'une utilisation effective ininterrompue du dispositif conformément à sa destination. Toutefois, lorsqu'un dispositif cesse d'être utilisé afin d'être remplacé immédiatement par le même dispositif ou par un dispositif identique, il convient de considérer cette nouvelle période comme une prolongation de l'utilisation continue du dispositif.

## ▼B

## III. CLASSIFICATION

1. **Dispositifs non invasifs**1.1. *Règle 1*

Tous les dispositifs non invasifs font partie de la classe I, sauf si l'une des règles suivantes est d'application.

1.2. *Règle 2*

Tous les dispositifs non invasifs destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, administration ou introduction dans le corps appartiennent à la classe IIa:

- s'ils peuvent être raccordés à un dispositif médical actif de la classe IIa ou d'une classe supérieure,
- s'ils sont destinés à être utilisés pour le stockage ou la canalisation du sang ou d'autres liquides corporels ou le stockage d'organes, de parties d'organes ou tissus corporels.

Dans tous les autres cas, ils appartiennent à la classe I.

1.3. *Règle 3*

Tous les dispositifs non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être perfusés dans le corps appartiennent à la classe IIb, sauf si le traitement consiste en une filtration, une centrifugation ou en échanges de gaz ou de chaleur, auquel cas ils appartiennent à la classe IIa.

1.4. *Règle 4*

Tous les dispositifs non invasifs qui entrent en contact avec de la peau lésée:

- relèvent de la classe I s'ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou pour l'absorption des exsudats,
- relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à être utilisés principalement pour des plaies comportant une destruction du derme et ne pouvant se cicatriser que par deuxième intention,
- appartiennent à la classe IIa dans tous les autres cas, y compris les dispositifs destinés principalement à agir sur le microenvironnement des plaies.

2. **Dispositifs invasifs**2.1. *Règle 5*

► **M5** Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical et qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif médical actif ou qui sont destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de classe I: ◀

- font partie de la classe I s'ils sont destinés à un usage temporaire,
- font partie de la classe IIa s'ils sont destinés à un usage à court terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale auxquels cas ils font partie de la classe I,
- font partie de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale et ne sont pas susceptibles d'être absorbés par la muqueuse, auxquels cas ils font partie de la classe IIa.

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de la classe IIa ou d'une classe supérieure, font partie de la classe IIa.

**▼M5**

## 2.2. Règle 6

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage temporaire font partie de la classe IIa, sauf:

- s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- s'il s'agit d'instruments chirurgicaux réutilisables, auquel cas ils font partie de la classe I,
- s'ils sont spécifiquement destinés à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central, auquel cas ils font partie de la classe III,
- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils font partie de la classe IIb,
- s'ils sont destinés à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe IIb,
- s'ils sont destinés à administrer des médicaments par un mécanisme de libération et que le mode d'administration peut présenter des risques, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

**▼B**

## 2.3. Règle 7

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à court terme appartiennent à la classe IIa, sauf s'ils sont destinés:

**▼M5**

- spécifiquement à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils font partie de la classe III,

**▼B**

- spécifiquement à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central, auquel cas ils font partie de la classe III
- ou
- à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils font partie de la classe IIb
- ou
- à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III
- ou
- à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe IIb.

## 2.4. Règle 8

Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés:

- à être placés dans les dents, auquel cas ils font partie de la classe IIa,
- à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe III.

**▼B****3. Autres règles applicables aux dispositifs actifs****3.1. Règle 9**

Tous les dispositifs actifs thérapeutiques destinés à fournir ou échanger de l'énergie font partie de la classe IIa, sauf si leurs caractéristiques sont telles qu'ils peuvent fournir de l'énergie au corps humain ou assurer des transferts d'énergie avec celui-ci d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature, de la densité et du site d'application de cette énergie, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à contrôler et à surveiller les performances des dispositifs actifs thérapeutiques de la classe IIb ou destinés à agir directement sur les performances de ces dispositifs font partie de la classe IIb.

**3.2. Règle 10**

Les dispositifs actifs destinés au diagnostic font partie de la classe IIa:

- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie qui sera absorbée par le corps humain, à l'exception des dispositifs utilisés pour éclairer le corps du patient dans le spectre visible,
- s'ils sont destinés à visualiser la distribution de produits radiopharmaceutiques *in vivo*,
- s'ils sont destinés à permettre un diagnostic ou un contrôle direct des processus physiologiques vitaux, sauf s'ils sont spécifiquement destinés à surveiller les paramètres physiologiques vitaux, lorsque des variations de certains de ces paramètres, notamment ceux des fonctions cardiaques ou respiratoires ou de l'activité du système nerveux central, peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

Les dispositifs actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants et destinés au radiodiagnostic et à la radiologie interventionnelle thérapeutique, y compris les dispositifs qui commandent ou contrôlent ces dispositifs ou agissent directement sur leurs performances, font partie de la classe IIb.

**Règle 11**

Tous les dispositifs actifs destinés à administrer dans le corps et/ou à en soustraire des médicaments, des liquides biologiques ou d'autres substances font partie de la classe IIa, sauf si cette opération est potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature des substances administrées, de la partie du corps concernée et du mode d'administration, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

**3.3. Règle 12**

Tous les autres dispositifs actifs font partie de la classe I.

**4. Règles spéciales****4.1. Règle 13**

Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1<sup>er</sup> de la directive ►**M5** 2001/83/CE ◀ et qui est susceptible d'agir sur le corps par une action accessoire à celle des dispositifs font partie de la classe III.

**▼M5**

Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance dérivée du sang humain font partie de la classe III.

**▼B****4.2. Règle 14**

Tous les dispositifs utilisés pour la contraception ou pour prévenir la transmission de maladies sexuellement transmissibles font partie de la classe IIb, sauf s'il s'agit de dispositifs implantables ou de dispositifs invasifs à long terme, auxquels cas ils font partie de la classe III.

**▼B**4.3. *Règle 15*

Tous les dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter, nettoyer, rincer ou, le cas échéant, hydrater des lentilles de contact font partie de la classe IIb.

Tous les dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter les dispositifs médicaux font partie de la classe IIa ►**M5** à moins qu'ils ne soient destinés spécifiquement à désinfecter les dispositifs invasifs auquel cas ils font partie de la classe IIb ◀.

Cette règle ne s'applique pas aux produits destinés à nettoyer les dispositifs médicaux autres que les verres de contact par des moyens physiques.

4.4. *Règle 16*

Les ►**M5** dispositifs ◀ destinés spécifiquement à enregistrer les images de radiodiagnostic font partie de la classe IIa.

4.5. *Règle 17*

Tous les dispositifs fabriqués à partir de tissus d'origine animale ou de dérivés rendus non viables entrent dans la classe III, sauf si ces dispositifs sont destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte.

5. **Règle 18**

Par dérogation aux autres règles, les poches à sang figurent dans la classe IIb.

**ANNEXE 2: Formulaire relatif aux déclarations et à la communication de dispositifs médicaux pris en application de l'article R. 5211-65-1 du code de la santé publique**



Formulaire relatif aux déclarations et à la communication de dispositifs médicaux pris en application de l'article R. 5211-65-1 du code de la santé publique

- Déclaration initiale
- Déclaration modificative **(NB : ne communiquer que les rubriques modifiées)**
- Communication concernant les dispositifs médicaux de classes IIa, IIb et III et DMIA**

Nombre de pages du formulaire complété adressées à l'ANSM :

Formulaire à envoyer complété à :

**ANSM**  
**Déclarations / Communications DM**  
**143/147 Boulevard Anatole France**  
**93285 SAINT-DENIS CEDEX**

**1. Identification du déclarant et/ou du communicant**

**NB : joindre un KBis ou document équivalent pour les sociétés n'ayant pas leur siège en France**

- Dénomination sociale de l'entité ou nom et prénom pour les personnes physiques :  
.....
- Forme juridique : .....
- Adresse du siège social : .....
- .....
- Civilité, nom, prénom et qualité de la personne engageant la responsabilité de l'entité déclarante et/ou communicante :  
.....
- Effectif total du personnel : .....
- Numéro de SIRET ou équivalent<sup>1</sup> :  
.....
- Nombre d'établissements ou sites de l'entité en France y compris le siège social : .....
- Civilité, nom, prénom et qualité de la personne chargée de la déclaration et/ou de la communication :  
.....
  - Numéro de téléphone : .....
  - Numéro de télécopie : .....
  - Adresse électronique : .....
- Numéro de télécopie en cas d'urgence sanitaire.....

<sup>1</sup> n° équivalent : n° de TVA intracommunautaire pour les entreprises UE AELE, autre n° en précisant sa nature pour les pays hors UE AELE.

**2- Identification des statuts du déclarant pour les déclarations faites au titre de l'article L. 5211-3-1 du code de la santé publique**

Fabricant	Mandataire	Importateur	Exportateur	Distributeur	Personne se livrant à la fabrication	Personne se livrant à la stérilisation	Personne se livrant à l'assemblage	DM concernés
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM sur mesure					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe I					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe I stérile					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe I mesurage					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe I stérile et mesurage					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe IIa					

<input type="checkbox"/>	DM classe IIb							
<input type="checkbox"/>	DM classe III							
<input type="checkbox"/>	DMIA							

**3. Identification des fabricants pour les déclarations ou les communications qui ne sont pas faites par un fabricant**

**NB :** les mandataires, les distributeurs, les importateurs et les exportateurs, déclarants et/ou communicants, indiqueront ci-dessous le nom, l'adresse et le numéro d'identification (Siret ou équivalent<sup>1</sup>) du siège social des fabricants des dispositifs médicaux concernés et de leur mandataire si le déclarant ou le communicant n'est pas le mandataire et si le fabricant a son siège social hors UE AELE. Joindre autant de feuilles que nécessaire

- Fabricant 1 : .....
- Mandataire du fabricant 1 : .....
- Fabricant 2 : .....
- Mandataire du fabricant 2 : .....
- Fabricant 3 : .....
- Mandataire du fabricant 3 : .....
- Fabricant 4 : .....
- Mandataire du fabricant 4 : .....

**4- Identification des établissements pour les déclarations faites au titre de l'article L. 5211-3-1 du code de la santé publique (NB : joindre autant de tableaux que nécessaire)**

- Nom et/ou n° de l'établissement : .....
- Adresse : .....
- Civilité, nom, prénom et qualité du responsable de l'établissement s'il y a lieu : .....
- Numéro de téléphone : .....
- Numéro de télécopie : .....
- Adresse électronique : .....
- Numéro SIRET ou équivalent<sup>1</sup> : .....

Activités de fabrication	Activités d'importation	Activités d'exportation	Activités de distribution	Activités de stérilisation	Activités d'assemblage	DM concernés
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM sur mesure
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe I
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe IIa

<input type="checkbox"/>	DM classe IIb					
<input type="checkbox"/>	DM classe III					
<input type="checkbox"/>	DMIA					

- Nom et/ou n° de l'établissement : .....
- Adresse : .....
- Civilité, nom, prénom et qualité du responsable de l'établissement s'il y a lieu : .....
- Numéro de téléphone : .....
- Numéro de télécopie : .....
- Adresse électronique : .....
- Numéro SIRET ou équivalent<sup>1</sup> : .....

Activités de fabrication	Activités d'importation	Activités d'exportation	Activités de distribution	Activités de stérilisation	Activités d'assemblage	DM concernés
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM sur mesure
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe I
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe IIa
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe IIb
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM classe III
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DMIA

#### 5- Identification des dispositifs médicaux :

**Important** : cette rubrique n'est à remplir que dans les cas mentionnés dans les 2 encadrés figurant aux points 5.1 et 5.2. Joindre autant de tableaux que nécessaire pour l'identification des produits.

**5.1 Déclaration faite au titre de l'article R. 5211-65 du code de la santé publique** : fabricants ou mandataires de DM de classe I, Is (stérile), Im (fonction de mesurage), Ism, de DM fabriqués sur mesure, personnes qui assemblent des dispositifs médicaux en vue de constituer un nouveau dispositif, personnes qui stérilisent des dispositifs médicaux en vue de les mettre sur le marché, systèmes ou nécessaires en vue de leur mise sur le marché, ayant leur siège social en France :

- joindre à la déclaration :

- un exemplaire de la déclaration CE de conformité, sauf pour les DM sur mesure;
- une copie du certificat de marquage CE délivré par l'organisme notifié pour les DM de classe Is, Im, Ism ;
- une notice d'instruction ou une brochure commerciale ;
- pour les DM de classe I, indiquer s'ils sont de classe Is, Im, Ism.

Statut du déclarant : fabricant :  mandataire :

**NB : si le déclarant n'est pas le fabricant, faire référence dans la colonne fabricant aux numéros des fabricants mentionnés au point 3 du formulaire**

Fabricant	Dénomination commerciale	Dénomination commune et/ou destination du DM et code GMDN	Classe	N° Organisme notifié

**5.2 Communication concernant les DM de classes IIa, IIb et III et DMIA mis en service sur le territoire national faite au titre de l'article R. 5211-66 du code de la santé publique :**

- pour les DM dans la fabrication desquels intervient un produit d'origine animale, indiquer l'espèce d'origine dans la colonne « Classe » ;
- pour les produits d'origine bovine, ovine, caprine, ainsi que pour les cerfs, visons, élans et chats, joindre à la communication le certificat de marquage CE attestant de la conformité aux dispositions prévues aux articles R. 5211-23-1 à R. 5211-23-3 et R. 5211-41-1 du code de la santé publique ;
- pour toutes les communications, joindre un exemplaire de l'étiquetage du DM et la notice d'instruction en français.

Statut du communicant : fabricant :  mandataire :  distributeur :

**NB : si le communicant n'est pas le fabricant faire référence dans la colonne fabricant aux numéros des fabricants mentionnés au point 3 du formulaire**

Fabricant	Dénomination commerciale	Dénomination commune et/ou destination du DM et code GMDN	Classe et espèce animale	N° Organisme notifié


**6- Identification de la personne en charge de la matériovigilance :**

**NB : la partie 6 n'est à remplir que par les fabricants et les mandataires de fabricants (article R.5212-13 du code de la santé publique)**

- Civilité, nom et prénom : .....
- Qualité ou fonction : .....
- Adresse postale : .....
- .....
- Adresse électronique : .....
- Numéro de téléphone : .....
- Numéro de télécopie : .....
- Numéro de télécopie en cas d'urgence sanitaire .....

**7- Autres informations :**

## ANNEXE 3 : Courrier de demande d'autorisation ANSM



Courrier de demande d'autorisation d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur le médicament

Pour de plus amples informations, veuillez consulter l'avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments – Tome 1 disponible sur le site internet de l'ANSM

### INFORMATIONS SUR LE DEMANDEUR [1]

<b>Organisme demandeur</b>		<b>Adresse</b>	
<b>Contact</b> (Prénom / Nom / Téléphone)			
<b>Méi</b>			

[1] Il est impératif que les informations indiquées ici correspondent aux informations mentionnées à la rubrique C1 du formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC) ; le méi indiqué ici sera utilisé pour tous les échanges.

### PARTICULARITES DE L'ESSAI CLINIQUE

<b>Nom du promoteur</b> (si différent du demandeur)	
<b>Titre de l'essai</b>	
<b>Phase de l'essai</b>	N° EudraCT <input type="text"/> Code Protocole <input type="text"/>
<b>S'agit-il d'un essai portant sur un médicament de thérapie innovante (MTI) ?</b>	
Si oui, préciser le type de MTI :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicament de thérapie génique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- Médicament de thérapie cellulaire somatique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- Médicament issu de l'ingénierie tissulaire/cellulaire <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- Médicament combiné de thérapie innovante : cocher également une des cases précitées et préciser : <input type="text"/></li> </ul>	
Si non, préciser s'il s'agit :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- d'un ME comportant en tout ou partie un OGM <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- d'un vaccin <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> </ul>	
<b>S'agit-il d'un essai de première administration à l'Homme? [2]</b>	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>S'agit-il du 1er essai en France avec ce(s) médicament(s) expérimental (aux) (ME) ?</b>	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>S'agit-il d'un essai clinique de phase précoce [3]</b>	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Le ME testé appartient-il à une nouvelle classe pharmacologique ?</b>	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Dans l'affirmative, préciser laquelle : <input type="text"/>	
<b>L'essai est-il mené dans le domaine de l'oncologie / oncohématologie ?</b>	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Dans l'affirmative, préciser :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- s'il s'agit d'un essai plateforme ? [4] <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- s'il s'agit d'un essai de thérapie ciblée guidé par la génomique [5]? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- si oui, préciser : <input type="text"/></li> <li>- s'il s'agit d'un essai de type « basket » [6]? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- s'il s'agit d'un essai de type « umbrella » [6] <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- s'il s'agit d'un essai de thérapie ciblée associée à un test compagnon? [7] <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> </ul>	
- s'il s'agit d'un cancer avancé (réfractaire ou résistant au traitement, ou pour lequel les traitements disponibles n'apportent pas de bénéfice) ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
- l'espérance de vie de la population de l'essai clinique : <input type="text"/>	
<b>L'essai porte-t-il sur des ME ou prévoit-il l'utilisation de médicaments auxiliaires :</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- psychotropes ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- stupéfiants ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> </ul>	
<b>L'essai comporte-t-il plusieurs phases (essais de phase I/II par ex) ?</b>	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Dans l'affirmative, préciser si toutes les phases de l'essai mentionnées dans le protocole de l'essai sont menées en France ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Le cas échéant, préciser quelle phase de l'essai mentionnée dans le protocole n'est pas menée en France : <input type="text"/>	
<b>Un avis scientifique a-t-il été rendu sur le ME ou sur l'essai par l'EMA ou une autorité compétente de l'UE ou à défaut d'un pays tiers ?</b>	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

<b>Le protocole de cet essai a-t-il été soumis pour avis à une association de patients ?</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, il est recommandé de transmettre cet avis avec la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) et de préciser :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- le nom de l'association : <input type="text"/></li> <li>- la version du protocole concernée par cet avis : <input type="text"/></li> </ul>	

<b>Cet essai prévoit-il l'inclusion en France de personnes majeures présentant des caractéristiques spécifiques telles que :</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- des personnes hors d'état d'exprimer leur consentement ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- Si oui, préciser : <input type="text"/></li> <li>- des femmes enceintes ou allaitantes ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</li> <li>- d'autres caractéristiques spécifiques ? si oui, préciser : <input type="text"/></li> </ul>	

<b>Cet essai prévoit-il l'inclusion en France de participants âgés de moins de 18 ans ? (population pédiatrique)</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
--	---

Dans l'affirmative, compléter les informations suivantes :	
<b>Cet essai fait-il partie d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) déposé à l'EMA ?</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Si oui, existe-t-il dérogation complète de développement pédiatrique (Full waiver PIP) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Dans l'affirmative, mentionner le lien internet vers l'avis du PDCO : <input type="text"/>	

Dans la négative, répondre aux questions suivantes

Les documents suivants sont-ils disponibles ?	
* décision de l'EMA sur le PIP (PIP opinion)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
* dossier d'évaluation du PIP par le comité pédiatrique (PDCO) (PIP summary report D120)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, les joindre au dossier de demande d'AEC	
S'ils ne sont pas disponibles :	
- préciser pour quelles raisons : <input type="text"/>	
- préciser N° du PIP et date de soumission au PDCO : <input type="text"/>	
- si le PIP est en cours d'évaluation, joindre le dernier « PIP summary report » reçu du PDCO.	

<b>Y a-t-il eu des modifications du PIP ?</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
---	---

- Si oui, les documents suivants sont-ils disponibles :	
* décision(s) de l'EMA sur les modifications du PIP (PIP modification opinion)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
* dossier(s) d'évaluation des modifications du PIP par le PDCO (PIP modification summary report D60)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

S'ils sont disponibles, les joindre au dossier de demande d'AEC

S'ils ne sont pas disponibles :

- justification à préciser : <input type="text"/>	
- préciser N° du PIP et date de soumission au PDCO : <input type="text"/>	
- si la modification du PIP est en cours d'évaluation, joindre le dernier « PIP modification summary report » reçu du PDCO	

### S'AGIT-IL D'UNE RE-SOUMISSION ?

<b>S'agit-il d'une re-soumission d'un précédent dossier déposé à l'ANSM ?</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Dans l'affirmative, préciser :	
- la référence ANSM du dossier précédemment soumis : <input type="text"/>	
- si les documents versés précédemment ont été modifiés : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
* dans ce cas, préciser dans le champ libre de ce courrier, les documents qui ont été modifiés et joindre au dossier de demande d'AEC un tableau comparatif.	

## ANNEXE 4: Formulaire de demande d'autorisation ANSM



Formulaire de demande d'autorisation auprès de l'ANSM et demande d'avis du comité de protection des personnes (CPP) pour une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical (DM) ou un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV)

Toutes les rubriques du formulaire doivent être complétées.

Partie réservée à l'ANSM / au CPP :

Date de réception de la demande : / /	Date de demande d'informations complémentaires : / /	Refus d'autorisation / avis défavorable : <input type="checkbox"/> Préciser la date : / /
Date du début de la procédure : / /	Date de réception des informations complémentaires : / /	Autorisation / avis favorable : <input type="checkbox"/> Préciser la date : / /
		Retrait de la demande : <input type="checkbox"/> Date : / /

Partie à compléter par le demandeur :

Ce formulaire est commun pour la demande d'autorisation auprès de l'ANSM et pour la demande d'avis auprès du CPP. Veuillez cocher ci-après la case correspondant à l'objet de la demande.

Recherche interventionnelle mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

Recherche interventionnelle comportant des risques et contraintes minimales mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

Demande d'autorisation à l'ANSM :

Demande d'avis au CPP :

### A. Identification de la recherche

Numéro d'enregistrement de la recherche auprès de l'ANSM (n°IDRCB)	
Numéro EUDAMED* (le cas échéant)	
Titre complet de la recherche	
Numéro de code du protocole attribué par le promoteur, version et date	
Nom ou titre abrégé (le cas échéant)	
S'agit-il d'une <u>resoumission</u> ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Si oui, indiquer la lettre de <u>resoumission</u> †	

\* Numéro d'enregistrement européen de l'essai obtenu par la première autorité compétente ayant examiné le dossier (CIV-XX-XX-XXXXXX)

† [En cas de nouvelle soumission suivant le retrait d'une demande d'avis précédente ou l'avis défavorable du CPP concerné, ou le retrait d'une demande d'autorisation précédente], indiquer une lettre comme suit : A en cas de première resoumission, B pour une deuxième, C pour une troisième, et ainsi de suite.

## ANNEXE 5 : Fiche CIOMS

CIOMS FORM\*

<b>SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT</b>										

### I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIAL	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE Years	3. SEX	4 - 6 REACTION ONSET			8 - 12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION  <input type="checkbox"/> PATIENT DIED  <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION  <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY  <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING
		Day	Month	Year			Day	Month	Year	
7 - 13 DESCRIBE REACTION (S) (including test/lab data)  <u>Event</u> :  <u>Comment</u> :										

### II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (including generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG ? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION ? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

### III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc. ...)

### IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		<i>Subsidiary Reference Number</i>  Other references
	24b. MFR CONTROL N°	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOW-UP	

**Describe reaction (continuation) :**

## ANNEXE 6 : Règles de classification du nouveau règlement

5.5.2017

FR

Journal officiel de l'Union européenne

L 117/141

- 3.4. Si le dispositif n'est pas destiné à être utilisé exclusivement ou principalement dans une partie spécifique du corps, il est considéré et classé suivant l'utilisation la plus critique spécifiée.
- 3.5. Si plusieurs règles ou, dans le cadre d'une même règle, plusieurs sous-règles s'appliquent au même dispositif du fait de la destination de celui-ci, la règle ou la sous-règle qui s'applique est la plus stricte, le dispositif étant classé dans la classe la plus élevée.
- 3.6. Pour le calcul de la durée visée à la section 1, on entend par «utilisation en continu»:
  - a) la durée totale d'utilisation du même dispositif sans tenir compte d'une interruption temporaire d'utilisation au cours d'une procédure ou du retrait temporaire pour le nettoyage ou la désinfection du dispositif. Le caractère temporaire de l'interruption de l'utilisation ou du retrait est établi au regard de la durée de l'utilisation avant et après la période pendant laquelle l'utilisation est interrompue ou le dispositif est retiré; et
  - b) l'utilisation accumulée d'un dispositif destiné par le fabricant à être immédiatement remplacé par un autre du même type.
- 3.7. Un dispositif est réputé permettre un diagnostic direct lorsqu'il fournit lui-même le diagnostic de la maladie ou de l'état pathologique en question ou lorsqu'il fournit des informations décisives pour l'établissement du diagnostic.

### CHAPITRE III

#### RÈGLES DE CLASSIFICATION

#### 4. DISPOSITIFS NON INVASIFS

##### 4.1. Règle 1

Tous les dispositifs non invasifs relèvent de la classe I, sauf si l'une des règles ci-après s'applique.

##### 4.2. Règle 2

Tous les dispositifs non invasifs destinés à acheminer ou à stocker du sang, des liquides, cellules ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, d'une administration ou d'une introduction dans le corps relèvent de la classe IIa:

- s'ils peuvent être raccordés à un dispositif actif de classe IIa, IIb ou III, ou
- s'ils sont destinés à être utilisés pour l'acheminement ou le stockage du sang ou d'autres liquides corporels ou le stockage d'organes, de parties d'organes ou de cellules et tissus corporels, à l'exception des poches à sang; les poches à sang relèvent de la classe IIb.

Dans tous les autres cas, ces dispositifs relèvent de la classe I.

##### 4.3. Règle 3

Tous les dispositifs non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique des tissus ou cellules humains, du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être implantés ou administrés dans le corps relèvent de la classe IIb, sauf si le traitement pour lequel le dispositif est utilisé consiste en une filtration, une centrifugation ou des échanges de gaz ou de chaleur, auxquels cas ils relèvent de la classe IIa.

Tous les dispositifs non invasifs consistant en une substance ou un mélange de substances et destinés à une utilisation in vitro en contact direct avec des cellules, tissus ou organes humains prélevés dans le corps humain ou utilisés in vitro avec des embryons humains avant leur implantation ou leur administration dans le corps relèvent de la classe III.

##### 4.4. Règle 4

Tous les dispositifs non invasifs qui entrent en contact avec de la peau ou de la muqueuse lésée:

- relèvent de la classe I s'ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou pour l'absorption des exsudats,
- relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à être utilisés principalement pour des plaies comportant une destruction du derme ou de la muqueuse et ne pouvant se cicatriser que par deuxième intention,

- relèvent de la classe IIa s'ils sont destinés principalement à agir sur le micro-environnement de la peau ou muqueuse lésée, et
- relèvent de la classe IIa dans tous les autres cas.

La présente règle s'applique également aux dispositifs invasifs qui entrent en contact avec une muqueuse lésée.

## 5. DISPOSITIFS INVASIFS

### 5.1. Règle 5

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif actif ou qui sont destinés à être raccordés à un dispositif actif de classe I:

- relèvent de la classe I s'ils sont destinés à un usage temporaire,
- relèvent de la classe IIa s'ils sont destinés à un usage à court terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe jusqu'au tympan ou dans la cavité nasale, auxquels cas ils relèvent de la classe I, et
- relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe jusqu'au tympan ou dans la cavité nasale et ne sont pas susceptibles d'être absorbés par la muqueuse, auxquels cas ils relèvent de la classe IIa.

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à être raccordés à un dispositif actif de classe IIa, IIb ou III, relèvent de la classe IIa.

### 5.2. Règle 6

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage temporaire relèvent de la classe IIa, sauf:

- s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'il s'agit d'instruments chirurgicaux réutilisables, auquel cas ils relèvent de la classe I,
- s'ils sont spécifiquement destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils relèvent de la classe IIb,
- s'ils ont un effet biologique ou sont absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb, ou
- s'ils sont destinés à administrer des médicaments par un mécanisme de libération et que ce mode d'administration peut présenter des risques, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.

### 5.3. Règle 7

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à court terme relèvent de la classe IIa, sauf:

- s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils sont spécifiquement destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils relèvent de la classe IIb,
- s'ils ont un effet biologique ou sont absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils sont destinés à subir une transformation chimique dans le corps, auquel cas ils relèvent de la classe IIb, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou
- s'ils sont destinés à administrer des médicaments, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.

## 5.4. Règle 8

Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs de type chirurgical pour un usage à long terme relèvent de la classe IIb, sauf:

- s'ils sont destinés à être placés dans les dents, auquel cas ils relèvent de la classe IIa,
- s'ils sont destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils ont un effet biologique ou sont absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils sont destinés à subir une transformation chimique dans le corps, auquel cas ils relèvent de la classe III, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou
- s'ils sont destinés à administrer des médicaments, auquel cas ils relèvent de la classe III,
- s'il s'agit de dispositifs implantables actifs ou de leurs accessoires, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'il s'agit d'implants mammaires ou de treillis chirurgicaux, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'il s'agit de prothèses articulaires totales ou partielles, auquel cas ils relèvent de la classe III, à l'exception des composants annexes tels que les vis, les cales, les plaques et les instruments, ou
- s'il s'agit de prothèses discales ou de dispositifs implantables entrant en contact avec la colonne vertébrale, auxquels cas ils relèvent de la classe III, à l'exception des composants tels que les vis, les cales, les plaques et les instruments.

## 6. DISPOSITIFS ACTIFS

## 6.1. Règle 9

Tous les dispositifs actifs thérapeutiques destinés à fournir ou à transférer de l'énergie relèvent de la classe IIa, sauf si leurs caractéristiques sont telles qu'ils peuvent fournir de l'énergie au corps humain ou assurer des transferts d'énergie avec celui-ci d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature, de la densité et du site d'application de cette énergie, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à commander ou à contrôler les performances des dispositifs actifs thérapeutiques de classe IIb ou destinés à agir directement sur les performances de ces dispositifs relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants à usage thérapeutique, y compris les dispositifs qui commandent ou contrôlent les performances de ces dispositifs ou agissent directement sur celles-ci, relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à commander, à contrôler ou à agir directement sur les performances des dispositifs implantables actifs relèvent de la classe III.

## 6.2. Règle 10

Les dispositifs actifs destinés au diagnostic et au contrôle relèvent de la classe IIa:

- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie qui sera absorbée par le corps humain, à l'exception des dispositifs destinés à éclairer le corps du patient dans le spectre visible, auquel cas ils relèvent de la classe I,
- s'ils sont destinés à visualiser la distribution de produits radiopharmaceutiques in vivo, ou
- s'ils sont destinés à permettre un diagnostic ou un contrôle direct des processus physiologiques vitaux, sauf s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler les paramètres physiologiques vitaux et si des variations de certains de ces paramètres, notamment ceux des fonctions cardiaques ou respiratoires ou de l'activité du système nerveux central, peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, ou s'ils sont destinés à poser un diagnostic dans des situations cliniques où le patient est en danger immédiat, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Les dispositifs actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants et destinés au radiodiagnostic ou à la radiothérapie, y compris les dispositifs de radiologie interventionnelle et les dispositifs qui commandent ou contrôlent ces dispositifs ou agissent directement sur leurs performances, relèvent de la classe IIb.

## 6.3. Règle 11

Les logiciels destinés à fournir des informations utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques ou diagnostiques relèvent de la classe IIa, sauf si ces décisions ont une incidence susceptible de causer:

- la mort ou une détérioration irréversible de l'état de santé d'une personne, auxquels cas ils relèvent de la classe III, ou
- une grave détérioration de l'état de santé d'une personne ou une intervention chirurgicale, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Les logiciels destinés à contrôler des processus physiologiques relèvent de la classe IIa, sauf s'ils sont destinés à contrôler des paramètres physiologiques vitaux, lorsque des variations de certains de ces paramètres peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Tous les autres logiciels relèvent de la classe I.

## 6.4. Règle 12

Tous les dispositifs actifs destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides corporels ou d'autres substances relèvent de la classe IIa, sauf si l'opération s'effectue d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature des substances en question, de la partie du corps concernée et du mode d'administration, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.

## 6.5. Règle 13

Tous les autres dispositifs actifs relèvent de la classe I.

## 7. RÈGLES PARTICULIÈRES

## 7.1. Règle 14

Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1<sup>er</sup>, point 2, de la directive 2001/83/CE, y compris un médicament dérivé du sang ou du plasma humain tel que défini à l'article 1<sup>er</sup>, point 10, de ladite directive, et dont l'action est accessoire à celle des dispositifs, relèvent de la classe III.

## 7.2. Règle 15

Tous les dispositifs utilisés pour la contraception ou pour prévenir la transmission de maladies sexuellement transmissibles relèvent de la classe IIb, sauf s'il s'agit de dispositifs implantables ou de dispositifs invasifs pour un usage à long terme, auxquels cas ils relèvent de la classe III.

## 7.3. Règle 16

Tous les dispositifs spécifiquement destinés à désinfecter, nettoyer, rincer ou, le cas échéant, hydrater des lentilles de contact relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs spécifiquement destinés à être utilisés pour désinfecter ou stériliser des dispositifs médicaux relèvent de la classe IIa, sauf s'il s'agit de solutions désinfectantes ou de laveurs désinfecteurs spécifiquement destinés à être utilisés pour désinfecter des dispositifs invasifs à la fin du processus, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.

La présente règle ne s'applique pas aux dispositifs destinés à nettoyer les dispositifs autres que les lentilles de contact par des moyens physiques uniquement.

## 7.4. Règle 17

Les dispositifs spécifiquement destinés à enregistrer les images de diagnostic générées par irradiation aux rayons X relèvent de la classe IIa.

## 7.5. Règle 18

Tous les dispositifs fabriqués à partir de tissus ou de cellules d'origine humaine ou animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables, relèvent de la classe III, sauf si ces dispositifs sont fabriqués à partir de tissus ou de cellules d'origine animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables et sont des dispositifs destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte.

## 7.6. Règle 19

Tous les dispositifs qui incorporent un nanomatériau ou qui en sont constitués relèvent:

- de la classe III s'ils présentent un potentiel d'exposition interne moyen ou élevé,
- de la classe IIb s'ils présentent un faible potentiel d'exposition interne, et
- de la classe IIa s'ils présentent un potentiel d'exposition interne négligeable.

## 7.7. Règle 20

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à administrer des médicaments par inhalation relèvent de la classe IIa, sauf si leur mode d'action a une incidence essentielle sur l'efficacité et la sûreté du médicament administré ou s'ils sont destinés à traiter une affection susceptible de mettre la vie en danger, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.

## 7.8. Règle 21

Les dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci relèvent:

- de la classe III si les substances en question, ou les produits de leur métabolisme, sont systématiquement absorbés par le corps humain conformément à la destination du dispositif,
- de la classe III si les substances en question atteignent leur destination dans l'estomac ou plus loin dans le tractus gastro-intestinal et si elles, ou les produits de leur métabolisme, sont systématiquement absorbés par le corps humain,
- de la classe IIa si les substances en question sont appliquées sur la peau ou si elles sont appliquées dans la cavité nasale ou buccale jusqu'au pharynx et atteignent leur destination dans ces cavités, et
- de la classe IIb dans tous les autres cas.

## 7.9. Règle 22

Les dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée qui détermine largement la prise en charge du patient par le dispositif, tels que les systèmes en circuit fermé ou les défibrillateurs automatisés externes, relèvent de la classe III.

## BIBLIOGRAPHIE

1. adminDeveloper. Panorama DM. snitem.fr. <https://www.snitem.fr/dm-et-sante/panorama-dm>. Published August 24, 2010. Accessed January 16, 2020.
2. *Code de La Santé Publique - Article L5211-1*. Vol L5211-1.
3. *Code de La Santé Publique - Article L5221-1*. Vol L5221-1.
4. *Code de La Santé Publique - Article R5211-6*. Vol R5211-6.
5. Technologies biomédicales - Article - Classification des dispositifs médicaux. <http://www.technologies-biomedicales.com/index.php?mod=articles&ac=commentaires&id=10>. Accessed January 17, 2020.
6. *Code de La Santé Publique - Article L5111-1*. Vol L5111-1.
7. Histoire de la création de l'Union européenne - Maison de l'Europe de Rennes et Haute BretagneMaison de l'Europe de Rennes et Haute Bretagne. <https://maison-europe-rennes.org/histoire-de-la-creation-de-lunion-europeenne/>. Accessed January 10, 2020.
8. Anonymous. Conseil européen. Union Européenne. [https://europa.eu/european-union/about-eu/institutions-bodies/european-council\\_fr](https://europa.eu/european-union/about-eu/institutions-bodies/european-council_fr). Published June 16, 2016. Accessed January 10, 2020.
9. Anonymous. Règlements, directives et autres actes législatifs. Union Européenne. [https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts\\_fr](https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_fr). Published June 16, 2016. Accessed January 10, 2020.
10. *Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux*. Vol OJ L.; 1993. <http://data.europa.eu/eli/dir/1993/42/oj/fra>. Accessed January 11, 2020.
11. S95B AGPMA, Iso/Tc 210/Wg 1, Iso/Tc 210/Jwg 1, Règlementation I 210/WG 6 E, SMQ, LinkedIn G des R et S après commercialisation. Directive 93/42/CEE relative aux Dispositifs Médicaux. *Qualitiso*. May 2015. <https://www.qualitiso.com/directive-93-42-cee-dispositifs-medicaux/>. Accessed January 10, 2020.
12. EUR-Lex - L:1990:189:TOC - EN - EUR-Lex. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=OJ:L:1990:189:TOC>. Accessed January 10, 2020.
13. Normes. ISO. <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/home/standards.html>. Accessed January 11, 2020.
14. S95B AGPMA, Iso/Tc 210/Wg 1, Iso/Tc 210/Jwg 1, Règlementation I 210/WG 6 E, SMQ, LinkedIn G des R et S après commercialisation. Symboles pour l'étiquetage des DM (EN 15223-1 et EN 980). *Qualitiso*. August 2015. <https://www.qualitiso.com/symboles-dispositifs-medicaux/>. Accessed January 11, 2020.
15. DU ARDM Cousin reglementation DM fév 2018 (1).pdf.

16. Règlement (UE) 2017/745 : guide de survie à destination des fabricants de dispositifs médicaux - Eurasanté. <https://www.eurasante.com/juridique-reglementaire/reglement-ue-2017745-guide-de-survie-a-destination-des-fabricants-de-dispositifs-medicaux>. Accessed January 11, 2020.
17. Procédures d'évaluation de la conformité - directive 93/42/CEE. <https://www.qualitiso.com/marquage-ce-dispositif-medical/>. Accessed January 11, 2020.
18. *Code de La Santé Publique - Article R5211-65-1*. Vol R5211-65-1.
19. Yagoubi PN. DISPOSITIFS MEDICAUX. :105.
20. S95B AGPMA, Iso/Tc 210/Wg 1, Iso/Tc 210/Jwg 1, Règlementation I 210/WG 6 E, SMQ, LinkedIn G des R et S après commercialisation. Marquage CE des dispositifs médicaux de classe I. *Qualitiso*. January 2015. <https://www.qualitiso.com/dispositif-medical-classe-1-declaration-ce-conformite/>. Accessed January 11, 2020.
21. ISO 13485 - Liste des procédures obligatoires. <https://www.qualitiso.com/iso-13485-procedures-obligatoires/>. Accessed January 15, 2020.
22. Qu'est ce qu'un essai clinique? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/2). Accessed January 8, 2020.
23. *Attractivite-des-essais-cliniques- dossier-consolide.pdf*. <https://www.leem.org/sites/default/files/Attractivite-des-essais-cliniques-%20dossier-consolide.pdf>. Accessed January 16, 2020.
24. Jaillon P, Demarez J-P. L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988: Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *Med Sci (Paris)*. 2008;24(3):323-327. doi:10.1051/medsci/2008243323
25. Aspects législatifs des essais cliniques. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/26-aspects-legislatifs-des-essais-cliniques>. Accessed January 8, 2020.
26. Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains – WMA – The World Medical Association. <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>. Accessed January 8, 2020.
27. Loi Huriet-Sérusclat, Recherche clinique. <https://www.3c28.fr/loi-huriet-serusclat.php>. Accessed January 8, 2020.
28. *dir\_2001\_20\_fr.pdf*. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf). Accessed January 8, 2020.
29. *Décision Du 24 Novembre 2006 Fixant Les Règles de Bonnes Pratiques Cliniques Pour Les Recherches Biomédicales Portant Sur Des Médicaments à Usage Humain*.
30. *Code de La Santé Publique - Article L1121-2*. Vol L1121-2.

31. *Code de La Santé Publique - Article L1121-1. Vol L1121-1.*
32. *Code de La Santé Publique - Article L1121-4. Vol L1121-4.*
33. *Code de La Santé Publique - Article L1121-12. Vol L1121-12.*
34. *Délibération N° 2016-262 Du 21 Juillet 2016 Portant Modification de La Méthodologie de Référence Pour Les Traitements de Données Personnelles Opérés Dans Le Cadre Des Recherches Biomédicales (MR-001).*
35. *Code de La Santé Publique - Article L1121-10. Vol L1121-10.*
36. *Délibération N° 2016-263 Du 21 Juillet 2016 Portant Homologation d'une Méthodologie de Référence Relative Aux Traitements de Données à Caractère Personnel Mis En Œuvre Dans Le Cadre Des Recherches Dans Le Domaine de La Santé Ne Nécessitant Pas Le Recueil Du Consentement Exprès Ou Écrit de La Personne Concernée (MR-003).*
37. *LOI N° 2016-41 Du 26 Janvier 2016 de Modernisation de Notre Système de Santé - Article 193.; 2016.*
38. Gilles B, Muriel V. *Essais cliniques : théorie, pratique et critique (4e ed.).* Lavoisier; 2006.
39. Déclaration - Evènements et effets indésirables, faits nouveaux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Declaration-Evenements-et-effets-indesirables-faits-nouveaux/\(offset\)/7#paragraph\\_89943](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Declaration-Evenements-et-effets-indesirables-faits-nouveaux/(offset)/7#paragraph_89943). Accessed January 9, 2020.
40. Arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain | Legifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006054753>. Accessed January 9, 2020.
41. *Arrêté Du 24 Mai 2006 Relatif Au Contenu et Aux Modalités de Présentation d'un Protocole de Recherche Biomédicale Portant Sur Un Médicament à Usage Humain.*
42. Essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/(offset)/1). Accessed January 7, 2020.
43. *AEC\_DOC012\_AECDMDMDIV\_AVIS\_PROMOTEURS\_V02\_20170613\_1-avis.pdf.*
44. Obtenir un numéro d'enregistrement pour une RIPH - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://ansm.sante.fr/Services/Obtenir-un-numero-d-enregistrement-pour-une-RIPH>. Accessed January 9, 2020.

45. *Code de La Santé Publique - Article L1123-9*. Vol L1123-9.
46. Nouveaux règlements européens pour les dispositifs médicaux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.  
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/(offset)/0). Accessed January 12, 2020.
47. S95B AGPMA, Iso/Tc 210/Wg 1, Iso/Tc 210/Jwg 1, Règlementation I 210/WG 6 E, SMQ, LinkedIn G des R et S après commercialisation. Règlement Dispositifs Médicaux (UE) 2017/745 : guide de survie à destination des fabricants. *Qualitiso*. May 2017.  
<https://www.qualitiso.com/reglement-ue-2017-745-guide/>. Accessed January 17, 2020.
48. S95B AGPMA, Iso/Tc 210/Wg 1, Iso/Tc 210/Jwg 1, Règlementation I 210/WG 6 E, SMQ, LinkedIn G des R et S après commercialisation. Quel planning pour le nouveau règlement DM ? *Qualitiso*. October 2016. <https://www.qualitiso.com/planning-reglement-dispositifs-medicaux/>. Accessed January 12, 2020.
49. *Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. )*. Vol 117.; 2017.  
<http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>. Accessed January 12, 2020.
50. eurasanteveille-reglement-europeen-Version-WEB.pdf.  
<https://www.eurasante.com/download/Eurasant%C3%A9%20Veille/eurasanteveille-reglement-europeen-Version-WEB.pdf>. Accessed January 12, 2020.
51. S95B AGPMA, Iso/Tc 210/Wg 1, Iso/Tc 210/Jwg 1, Règlementation I 210/WG 6 E, SMQ, LinkedIn G des R et S après commercialisation. Procédures de marquage CE selon le règlement DM 2017/745. *Qualitiso*. December 2017.  
<https://www.qualitiso.com/marquage-ce-reglement-dispositifs-medicaux/>. Accessed January 13, 2020.
52. b21687398382be138c508b31dcc45487.pdf.  
[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b21687398382be138c508b31dcc45487.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b21687398382be138c508b31dcc45487.pdf). Accessed January 13, 2020.
53. IDS005 — Surveillance après commercialisation des dispositifs médicaux. Bibliothèque des travaux Master. <https://travaux.master.utc.fr/formations-master/ingenierie-de-la-sante/ids005-surveillance-apres-commercialisation-des-dispositifs-medicaux/>. Accessed January 15, 2020.
54. GS1 - Êtes-vous prêt pour l'UDI ? Identification U. GS1.  
<https://www.gs1.fr/Publications/Publications/Êtes-vous-pret-pour-l-UDI-Identification-Unique-des-Dispositifs-Medicaux>. Accessed January 15, 2020.
55. Camus D, Thiveaud D, Josseran A, et al. Nouveau règlement européen des dispositifs médicaux : comment l'écosystème français doit saisir l'opportunité d'EUDAMED et du système IUD, tout en dépassant les contraintes. *Therapies*. 2019;74(1):59-72.  
doi:10.1016/j.therap.2018.11.003

56. S95B AGPMA, Iso/Tc 210/Wg 1, Iso/Tc 210/Jwg 1, Règlementation I 210/WG 6 E, SMQ, LinkedIn G des R et S après commercialisation. Quelles données seront publiques sur Eudamed ? *Qualitiso*. March 2019. <https://www.qualitiso.com/eudamed-donnees-publiques/>. Accessed January 15, 2020.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*