



HAL
open science

Impact du Règlement Européen (UE) 2017/745 : importance de la qualité tout au long du cycle de vie du dispositif médical

Caroline Guerin

► **To cite this version:**

Caroline Guerin. Impact du Règlement Européen (UE) 2017/745 : importance de la qualité tout au long du cycle de vie du dispositif médical. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03544442

HAL Id: dumas-03544442

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03544442v1>

Submitted on 26 Jan 2022

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n°131

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par GUERIN Caroline

Née le 11 avril 1995 à Bordeaux (33)

Le 17 décembre 2021

**IMPACT DU REGLEMENT EUROPEEN (UE) 2017/745 :
IMPORTANCE DE LA QUALITE TOUT AU LONG DU CYCLE
DE VIE DU DISPOSITIF MEDICAL**

Sous la direction de : Catherine COL, Université de Bordeaux

Membres du jury :

Pr. Céline OHAYON-COURTÈS, Docteur en Pharmacie, Université de Bordeaux, Présidente
Dr. Catherine COL, Docteur en Qualitologie, Université de Bordeaux
Pr. Najet YAGOUBI, Docteur en Pharmacie, Université Paris Saclay

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier ma directrice de thèse, le docteur Catherine Col, pour tous ses précieux conseils et son accompagnement tout au long de ma thèse. Je tenais à vous montrer toute ma reconnaissance et ma gratitude d'avoir accepté de superviser mes travaux. De plus, c'est grâce à vous que j'ai découvert le domaine de la qualité, vers lequel j'ai eu envie de m'orienter, donc merci pour tout.

Je tiens à remercier le professeur Céline Ohayon-Courtès d'avoir accepté spontanément la présidence de mon jury et d'avoir consacré du temps à l'évaluation de mon travail. Merci également au professeur Najet Yagoubi de me faire l'honneur d'être le troisième membre de mon jury, et d'avoir confirmé, par l'intermédiaire du Master 2, mon choix d'orientation dans les dispositifs médicaux.

A tous mes anciens collègues et mes collègues actuels, merci pour la bonne ambiance, pour tous les moments partagés et votre imagination débordante. Et merci Elo, c'est notamment grâce à toi que nous sommes dans la même entreprise aujourd'hui. Je compte sur toi pour me faire découvrir notre nouvelle région.

À la promotion 2020-2021 du M2 Dispositifs Médicaux, merci pour les fous rires mémorables lors des soirées jeux et pour les liens qu'on a réussi à créer et maintenir malgré les confinements successifs.

Adri, Agathe, Béné, Chloé, Élis, Sam, Sandie, merci pour tout, les filles. Merci pour le côté paisible et studieux que vous avez pu m'apporter pendant ces nombreuses années et dont j'avais parfois bien besoin. Malgré notre organisation légendaire, j'espère qu'on pourra se refaire des restaurants et soirées jeux très rapidement.

Merci William pour nos appels où l'on parle de la pluie et du beau temps pour se changer les idées et qui font toujours extrêmement plaisir.

Cécile, Wiwi, Isa, Bad, merci infiniment d'avoir été là à Paris et d'avoir tout fait pour me faire apprécier la ville. Sans vous, la vie parisienne aurait été beaucoup plus difficile que prévue. J'ai vraiment hâte de refaire une deuxième saison d'un brunch presque parfait avec vous.

Solène, Lucas, Louis, Martin, Arnaud, Félix, merci d'être là depuis onze ans. Même si nous sommes maintenant répartis aux quatre coins de la France, je sais que je pourrai toujours continuer à compter sur vous, donc merci mille fois.

Camille, merci d'avoir toujours su me communiquer ta joie de vivre et d'avoir toujours su assurer mes arrières quand j'en avais besoin. Merci d'être là depuis toutes ces années.

Kévin, quinze ans qu'on se connaît et autant d'années que je te remercie d'être à mes côtés. Merci pour ton soutien, ta gentillesse, tes mots toujours rassurants et pour tous les moments passés et à venir.

Merci à l'ensemble de ma famille pour leur amour et leur soutien sans faille. Et surtout merci Papa et Maman, merci d'avoir toujours été là, de m'avoir toujours soutenue dans mes projets, parfois un peu fous, et même si vous ne les compreniez pas forcément. Je n'en serais jamais arrivée là sans vous. Ma réussite, c'est surtout la vôtre.

Sommaire

Remerciements	2
Sommaire	4
Liste des figures	8
Liste des tableaux	10
Liste des abréviations	11
Introduction	12
Partie 1 : Introduction au secteur des dispositifs médicaux et de la qualité	13
1. Contexte historique	13
2. Définition d'un dispositif médical	15
3. Différentes classes	16
4. Qualité et Système de Management de la Qualité	17
5. Cycle de vie du DM	19
5.1 Développement	21
5.1.1 Définition des exigences de conception	21
5.1.2 Conception et prototypage	22
5.1.3 Investigations précliniques	22
5.1.4 Investigations cliniques	23
5.1.5 Validation des procédés de fabrication	24
5.1.6 Finalisation de la documentation technique	27
5.1.7 Mise en place du système de management de la qualité	27
5.2 Marquage CE	28
5.2.1 Cas particulier des classes I	30
5.2.2 Maintien du SMQ	31
5.3 Prix et remboursement	31
5.4 Commercialisation	34
5.4.1 Maintien du SMQ	35
5.5 Suivi après commercialisation	35
5.6 Élimination	36

Partie 2 : Les principaux changements du Règlement (UE) 2017/745 et importance de la qualité **38**

1. Identification et analyse des principaux changements entre la Directive 93/42/CEE et le Règlement (UE) 2017/745	38
1.1 Champ d'application et définitions	38
1.1.1 Champ d'application	38
1.1.2 Définitions	39
1.2 Opérateurs économiques	40
1.2.1 Fabricant	42
1.2.2 Mandataire	45
1.2.3 Importateur	45
1.2.4 Distributeur	46
1.3 Personne chargée de veiller au respect de la réglementation	46
1.4 IUD	48
1.5 Eudamed	50
1.6 Organismes notifiés	51
1.7 Classification des DM	52
1.8 Évaluation de conformité	53
1.8.1 Classe I	54
1.8.2 Classes Is, Im, Ir	54
1.8.3 Classe IIa	55
1.8.4 Classe IIb	56
1.8.5 Classe III	57
1.9 Évaluation clinique et investigation clinique	59
1.9.1 Évaluation clinique	59
1.9.2 Investigation clinique	59
1.9.2.1 Procédure d'évaluation non coordonnée	62
1.9.2.1 Procédure d'évaluation coordonnée	64
1.10 Surveillance après commercialisation et vigilance	65
1.10.1 Surveillance Après Commercialisation	65
1.10.2 Vigilance	65
1.11 Exigences générales en matière de sécurité et de performances	66
1.13 Documentation technique	67
1.14 DM sur mesure et n'ayant pas de finalité médicale	67
1.15 Dispositions transitoires	68
1.16 Importance de la qualité	68
2. Conclusion de l'apport du Règlement	70

Partie 3 : Exemples de mise en application des principales modifications du Règlement (UE) 2017/745 sur différents dispositifs, tout au long de leur cycle de vie	71
1. Développement	71
1.1 Définition des exigences de conception	71
1.1.1 Classe Is : Compresse de gaze stérile	72
1.1.1.1 Classification	72
1.1.1.2 Évaluation biologique	72
1.1.1.3 Gestion des risques	72
1.1.1.4 Étiquetage et notice	73
1.1.2 Classe IIa : Lentilles de contact non correctrices	74
1.1.2.1 Classification	74
1.1.2.2 Évaluation biologique	74
1.1.2.3 Gestion des risques	75
1.1.2.4 Étiquette et notice	75
1.1.3 Classe IIb : Lunettes à oxygène	75
1.1.3.1 Classification	75
1.1.3.2 Étiquette et notice	76
1.1.4 Classe III : Pompe cardiaque implantable	76
1.1.4.1 Classification	76
1.1.4.2 Évaluation biologique	76
1.1.4.3 Gestion des risques	77
1.1.4.4 Étiquette et notice	77
1.2 Conception et prototypage	77
1.2.1 Lentilles de contact non correctrices	77
1.2.2 Pompe cardiaque implantable	77
1.3 Investigations précliniques	78
1.3.1 Lentilles de contact non correctrices	78
1.3.2 Pompe cardiaque implantable	78
1.4 Investigations cliniques	79
1.5 Validation des procédés de fabrication	80
1.6 Finalisation de la documentation technique	80
1.7 Mise en place du SMQ	81
2. Marquage CE	82
3. Commercialisation	82
4. Suivi après commercialisation	83
5. Élimination	84

5.1 Classe Is : Compresse de gaze stérile	85
5.2 Classe IIa : Lentilles de contact non correctrices	85
5.3 Classe IIb : Lunettes à oxygène	85
5.4 Classe III : Pompe cardiaque implantable	86
6. Conclusion	86
<i>Conclusion</i>	<i>100</i>
<i>Bibliographie</i>	<i>101</i>
<i>Annexe 1 : Exemple de déclaration de conformité</i>	<i>106</i>
<i>Annexe 2 : Analyse des modifications entre la Directive 93/42/CEE et le Règlement (UE) 2017/745</i>	<i>108</i>
<i>Serment de Galien</i>	<i>134</i>

Liste des figures

Figure 1 Parcours du dispositif médical selon le Snitem (10)	20
Figure 2 Schéma des étapes d'une validation de procédés de fabrication d'un dispositif médical, inspiré de Chao A.Y., 2003 (13), et de l'adaptation de Raynaud M., 2011 (14)	26
Figure 3 Évaluation initiale de conformité des dispositifs médicaux par l'organisme notifié selon le Snitem (10)	29
Figure 4 Type de financement selon les DM et les usages (17)	32
Figure 5 Différentes étapes de la fixation du prix et du remboursement (17)	32
Figure 6 Logo Triman obligatoire en France	36
Figure 7 Représentation simplifiée des relations entre les opérateurs économiques, organisme notifié et autorité compétente	41
Figure 8 Schématisation de l'IUD-ID selon GS1 (21)	48
Figure 9 Exemples de différents codes IUD (23)	49
Figure 10 Calendrier de mise en œuvre de l'Identifiant Unique du Dispositif d'après l'article 123 du règlement 2017/745	50
Figure 11 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe I selon la directive 93/42/CEE	54
Figure 12 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe I selon le règlement 2017/745	54
Figure 13 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM des classes Im, Is et IIa selon la directive 93/42/CEE	55
Figure 14 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM des classes Im, Is et Ir selon le règlement 2017/745	55
Figure 15 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM des classes IIa selon le règlement 2017/745	56
Figure 16 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe IIb selon la directive 93/42/CEE	56
Figure 17 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe IIb non implantable selon le règlement 2017/745	57

Figure 18 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe III selon la directive 93/42/CEE	58
Figure 19 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe IIb implantable ou un classe III selon le règlement 2017/745	58
Figure 20 Quand réaliser une investigation clinique selon l'ANSM (27)	61
Figure 21 Procédure d'évaluation non coordonnée de investigations clinique selon l'ANSM	62
Figure 22 Schématisation d'une demande d'investigation clinique et des délais correspondant selon l'ANSM (27)	63
Figure 23 Schéma d'une évaluation coordonnée selon l'ANSM	64

Liste des tableaux

Tableau 1 Synthèse des ajouts et modifications du règlement sur le DM de classe Is	87
Tableau 2 Synthèse des ajouts et modifications du règlement sur le DM de classe IIa	90
Tableau 3 Synthèse des ajouts et modifications du règlement sur le DM de classe IIb	93
Tableau 4 Synthèse des ajouts et modifications du règlement sur le DM de classe III	96

Liste des abréviations

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASA : Amélioration du Service Attendu
ASR : Amélioration du Service Rendu
CAPA : Action Corrective, Action Préventive
CEESP : Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEN : Comité Européen de Normalisation
CENELEC : Comité européen de normalisation en électronique et en électrotechnique
CEPS : Comité économique des produits de santé
CPP : Comité de Protection des Personnes
DM : Dispositif Médical
DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
EM : État Membre
GHS : Groupes Homogènes de Séjour
HAS : Haute Autorité de Santé
HLS : High Level Structure
IMDRF : International Medical Device Regulators Forum
IUD : Identifiant Unique du Dispositif
Leem : Les entreprises du médicament
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables
ON : Organisme Notifié
PIP : Poly Implant Prothèse
PLV : Prix Limite de Vente
SAC : Surveillance Après Commercialisation
SCAC : Suivi Clinique Après Commercialisation
SMQ : Système de Management de la Qualité
Snitem : Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales
TR : Tarif de Remboursement

Introduction

En 2017, le monde des dispositifs médicaux a été chamboulé par la publication du Règlement (UE) 2017/745. En France, par rapport à la Directive 93/42/CEE, ce sont plus de 130 pages d'instructions et exigences supplémentaires, ayant notamment pour objectif de renforcer la sécurité et le suivi des DM, qui doivent être respectées.

Son application obligatoire, reportée au 26 mai 2021 suite à la crise sanitaire de la COVID-19, a mis de nombreuses entreprises du secteur en délicatesse suite aux difficultés rencontrées pour les mettre en place tout en gardant un système de management de la qualité efficace.

Mais quels ont été les principaux changements de ce règlement ? Comment représenter son impact tout au long du cycle de vie des dispositifs ? Quelle est l'importance de la qualité dans cette nouvelle réglementation et comment permet-elle de respecter les nouvelles exigences ? C'est ce que nous allons essayer de voir tout au long de ces travaux.

Nous allons dans un premier temps introduire le secteur des dispositifs médicaux et de la qualité, pour ensuite étudier les principaux changements du Règlement (UE) 2017/745 avant de les mettre en évidence sur des cas concrets.

Partie 1 : Introduction au secteur des dispositifs médicaux et de la qualité

1. Contexte historique

Le 14 juin 1993, le conseil des communautés européennes publie une directive, la 93/42/CEE (1), afin de cadrer l'approche réglementaire des dispositifs médicaux (DM). Celle-ci instaure notamment la mise en place d'un marché européen unique, ainsi que des libertés, telles que la circulation des marchandises. Elle permet également :

- De garantir les performances et la sécurité des produits
- Une approche harmonisée de la certification CE
- La surveillance post-commercialisation

Ce texte européen a, au long des années, subi cinq modifications majeures en une vingtaine d'années afin de consolider ou détailler des articles ou passages pour lever certaines zones de doutes. Celles-ci ont eu lieu en 1998, 2000, 2001, 2003, et la dernière en 2007 par la directive 2007/47/CE.

En plus de cette directive 93/42/CEE, il en existe deux autres qui ont été publiées pour couvrir d'autres dispositifs médicaux plus spécifiques. Il s'agit des directives :

- 90/385/CEE concernant les DM implantables actifs
- 98/79/CEE concernant les DMDIV

Ainsi, à la fin des années 90, tous les types de DM sont décrits et définis à l'aide de ces trois documents européens. A travers elles, le but est de ne pas mettre en danger les Hommes ou porter atteinte à leur santé en cadrant le secteur des dispositifs médicaux sur le territoire européen.

Cependant, dans les années 2000, leurs limites ont été atteintes, et un problème majeur persistait : les directives sont retranscrites par les différents pays dans leur droit national, ce qui peut laisser place à certaines interprétations et à un manque d'harmonisation.

Un scandale sanitaire très médiatisé, révélé en mars 2010, a mis en avant leurs failles qui ont mené au manque de sécurité des patients. Il s'agit des Poly Implant Prothèse (PIP), qui sont des implants mammaires.

De nombreuses réclamations portant sur ce produit ont révélé un taux de rupture anormal, pouvant être jusqu'à deux fois supérieur par rapport aux concurrents (2). Ceci a obligé l'Afssaps, l'agence en charge de la sécurité sanitaire à ce moment-là, à annoncer le retrait du marché de ces prothèses. De plus, toutes les patientes ayant eu recours à ce dispositif ont été appelées à contacter leur chirurgien afin d'envisager un retrait, dans un premier temps en cas de suspicion de rupture, sur recommandation de l'agence.

Après enquête menée par l'Afssaps, il est découvert que le gel siliconé utilisé dans les prothèses n'est pas celui déclaré au moment de la mise sur le marché du dispositif. Ce gel en question, bien moins cher, possède notamment une substance cancérigène qui a ainsi été mise en contact avec des milliers de femmes, causant de nombreux lymphomes et provoquant la mort de plusieurs d'entre elles. C'est pourquoi, fin 2011, les autorités sanitaires françaises ont conseillé aux patientes de se faire retirer les prothèses à titre préventif.

Mais ce scandale n'a pas qu'une portée française. L'entreprise PIP ayant exporté ses implants à l'international, de nombreux pays, européens et américains, sont également concernés et préconisent une surveillance accrue pour les patientes confrontées à ce problème (3).

Entre temps, la responsabilité de l'organisme notifié TÜV Rheinland est aussi mise en question pour avoir certifié le gel utilisé par PIP. D'ailleurs, en 2021, leur responsabilité a été reconnue pour ne pas avoir repéré la supercherie du laboratoire malgré une dizaine de contrôles effectués entre 1997 et 2010 (2)(3).

Depuis le début du scandale sanitaire, pour lequel différents procès sont toujours en cours à ce jour, le nombre de victimes est estimé à environ 400 000 à travers le monde.

En parallèle de ce scandale sanitaire, les États Européens souhaitent également améliorer la transparence des fonctionnements et harmoniser les pratiques existantes. C'est pour ces raisons qu'un travail a été mené pour faire progresser la législation du DM. La Commission Européenne a décidé de revoir cette législation en se basant sur les directives existantes tout en renforçant les chapitres. Elle a notamment décidé d'accroître les contrôles avant la mise sur le marché et d'intensifier leur surveillance après la commercialisation pour que de tels scandales ne se reproduisent plus.

En 2017, après plusieurs années de travail pendant lesquelles de nouveaux problèmes sanitaires sont apparus tels que les implants de contraception Essure (4), deux textes ont été adoptés. Il s'agit du Règlement (UE) 2017/745 (5), pour les dispositifs médicaux, et Règlement (UE) 2017/746 (6) pour les DMDIV.

Ceux-ci ont la volonté de renforcer la sécurité des patients et le suivi des DM. De plus, leur statut de règlement indique qu'ils sont applicables directement dans l'ordre juridique des différents pays. Ainsi, il n'y a plus d'interprétation possible lors d'une transposition dans leur droit national.

Les changements majeurs apportés par le Règlement (UE) 2017/745 seront abordés un peu plus loin.

Pour continuer à développer le contexte de ces travaux, la définition d'un dispositif médical est donnée juste en suivant.

2. Définition d'un dispositif médical

Selon l'article 2 du Règlement (UE) 2017/745 (5), un DM correspond à « *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; »*

Cette définition a été complétée par rapport à la directive 93/42/CEE, mais nous y reviendrons dans la partie 2.

Une fois qu'un DM a répondu à la définition du règlement, une classe, liée à sa dangerosité, doit lui être attribuée.

3. Différentes classes

Il en existe quatre principales qui sont I, IIa, IIb et III. La classe I peut elle-même être sous-divisée en trois :

- Is pour les stériles,
- Im pour les fonctions de mesurage,
- Ir pour des instruments chirurgicaux réutilisables, ce qui est une nouveauté du règlement.

Pour savoir à quelle classe il sera rattaché, il suffit de regarder les règles de classification données à l'annexe IX de la directive 93/42/CEE et au chapitre III de l'annexe VIII du Règlement (UE) 2017/745. Les modifications et ajouts de celles-ci seront détaillés et expliqués dans la partie 2.

Celles-ci sont divisées en grandes catégories telles que :

- Dispositifs non invasifs,
- Dispositifs invasifs,
- Dispositifs actifs,
- La durée d'utilisation...

Ainsi, la classe I est considérée comme étant la classe présentant le moins de risque pour le patient ou l'utilisateur tandis que la classe III est celle en présentant le plus.

La classification est une étape obligatoire pour les fabricants. En effet, celle-ci va définir les contraintes à respecter afin d'établir la conformité du DM aux exigences réglementaires. Mais comment s'assurer du respect de celles-ci ? La mise en place d'un système de management de la qualité est un des moyens qui permettent d'y répondre.

4. Qualité et Système de Management de la Qualité

Selon la norme ISO 9000:2015 qui traite des « Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire », mais sans être spécialisée dans les dispositifs médicaux, la qualité est « *l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences* ».

Nous pouvons également citer une définition issue d'un guide rédigé par le gouvernement français qui dit que la qualité « *est une démarche d'amélioration continue qui vise à améliorer la compétitivité de l'entreprise de manière durable en alliant efficacité et efficience afin de délivrer des produits ou des services répondants aux attentes du marché et des clients* » (7).

Ainsi, nous pouvons constater que la qualité a plusieurs objectifs qui sont de :

- Répondre aux exigences et normes en vigueur afin d'avoir un produit conforme

- Améliorer de façon continue le fonctionnement d'une activité
- Obtenir, à terme, la satisfaction des clients

Dans le but de maîtriser la qualité du produit et du système de manière générale, il est nécessaire de mettre en place un système de management de la qualité (SMQ), aussi appelé système de gestion de la qualité.

Celui-ci est notamment décrit dans l'article 10, paragraphe 9 du Règlement (UE) 2017/745 comme étant un système qui « *englobe toutes les parties et éléments de l'organisation d'un fabricant en rapport avec la qualité des processus, des procédures et des dispositifs.[...]* »

De ce fait, le respect de la réglementation passe par la mise en place d'un SMQ qui sera ensuite évalué par les organismes notifiés. Les détails de cette mise en place seront abordés plus loin dans ces travaux.

Cependant, il est à noter qu'une norme permet d'attester de la bonne mise en place d'un SMQ en ce qui concerne les dispositifs médicaux. Il s'agit de l'EN ISO 13485:2016, inspirée de la norme ISO 9001 « Systèmes de management de la qualité – Exigences ». En plus d'être la référence qualité dans ce secteur, la norme EN ISO 13485:2016 est une norme harmonisée. Elle l'est vis-à-vis de la directive 93/42/CEE depuis de nombreuses années, mais ne l'est au regard du règlement que depuis septembre 2021, suite à la publication, par les organismes CEN et CENELEC, des annexes ZA et ZB contenues dans l'amendement A11:2021 (8).

La norme ISO 9001:2015 n'est plus suivie à ce jour par les industriels car la version 2015 ne correspond plus vraiment à la structure de la norme ISO 13485:2016 et peut présenter des incohérences dues à sa structure HLS (High Level Structure).

C'est pourquoi la plupart des industriels se focalisent aujourd'hui sur cette norme spécifique des DM : la norme ISO 13485.

Cette notion de norme harmonisée est importante à comprendre. Selon la Commission européenne, une norme harmonisée est élaborée par un organisme européen de normalisation, et sert « *à prouver que les produits ou services respectent les prescriptions techniques de la législation européenne correspondante* » (9). Cependant, même si cela reste un outil reconnu pour respecter des exigences en vigueur, l'application de ce type de norme

est laissée au choix de l'entreprise et n'est pas du tout obligatoire. Il est donc tout à fait possible de ne pas les suivre et de mettre d'autres moyens en œuvre pour être en conformité avec la loi.

Toutefois, certaines normes harmonisées restent des références en la matière, comme la série de normes ISO 10993 portant sur la biocompatibilité qui sera abordée en suivant, et les suivre est une évidence.

C'est également pour cette raison qu'avoir un SMQ certifié selon la norme EN ISO 13485:2016 est un gage de qualité, mais aussi de confiance, qui sont demandés par de nombreuses entreprises lorsqu'ils ont besoin de fournisseurs ou sous-traitants de fabrication.

Maintenant que la qualité et le système de management de la qualité ont été détaillés, le cycle de vie d'un DM va être expliqué étape par étape, en y apportant des précisions lorsque la qualité joue un rôle.

5. Cycle de vie du DM

Il est important de noter que cette partie n'aborde qu'une vision générale du cycle de vie. Les détails seront abordés plus loin.

Le Snitem a réalisé un schéma du cycle de vie, visible sur la Figure 1, à partir duquel nous pouvons distinguer des étapes principales qui seront décrites en suivant.

PARCOURS DU DISPOSITIF MÉDICAL POUR SA MISE SUR LE MARCHÉ

Le dispositif médical est un produit sûr, contrôlé tout au long de son cycle de vie

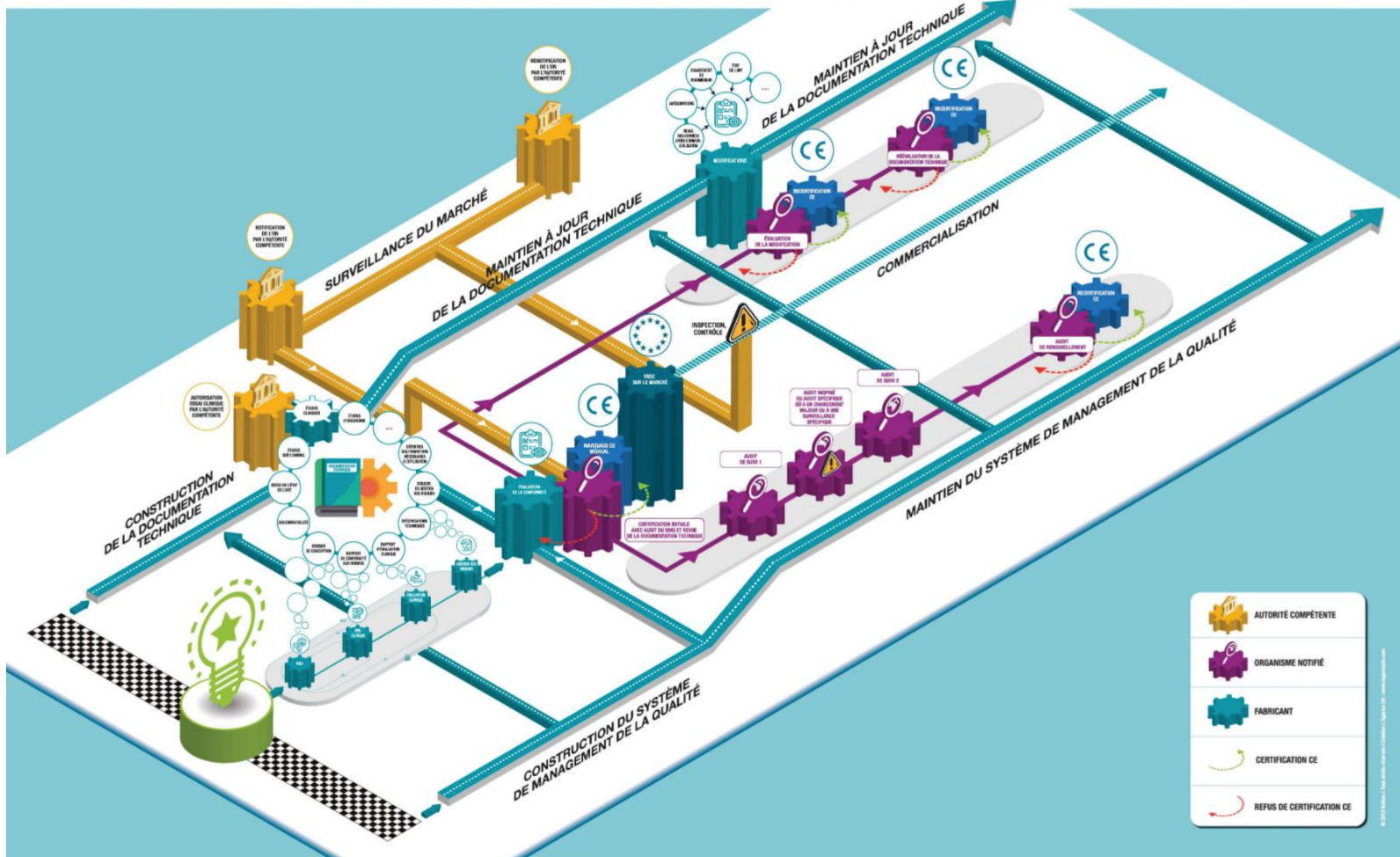


Figure 1 Parcours du dispositif médical selon le Snitem (10)

5.1 Développement

Dans un premier temps, des besoins doivent être exprimés, que ce soit par des professionnels de santé ou par des patients, afin d'avoir une vision d'ensemble du projet. Ceux-ci peuvent, par exemple, concerner la nécessité de concevoir un outil d'aide au diagnostic pour mieux déceler une pathologie, le développement d'un dispositif permettant d'améliorer la prise en charge d'un patient, la possibilité de donner un meilleur confort au patient pour suivre un traitement...

L'étape de développement va concrétiser ces idées afin de les rendre réalisables. Pour cela, le design du dispositif ou l'interface du logiciel est pensé, les matériaux à utiliser sont envisagés, leur biocompatibilité est à vérifier...

Suite aux réflexions menées, plusieurs points clés sont à suivre (11).

5.1.1 Définition des exigences de conception

Une fois que le DM imaginé répond concrètement aux besoins exprimés, il est nécessaire de fixer la classe du DM et de répondre aux exigences générales selon le règlement (UE) 2017/745, anciennement exigences essentielles selon la directive 93/42/CEE. Si le DM a pour but d'être commercialisé sur un territoire en dehors de l'Union Européenne, il sera nécessaire d'étudier la réglementation correspondante afin d'y répondre en détail.

Le fabricant devra expliquer la méthode suivie pour respecter une exigence, permettant de préciser les moyens mis en œuvre. Très souvent, ceci passe par l'utilisation de normes internationales applicables au DM développé, dont certaines sont harmonisées. Afin de donner un exemple, la vérification de la biocompatibilité des matériaux utilisés peut être effectuée grâce la série de normes ISO 10993, portant sur l'évaluation biologique des dispositifs médicaux. Celles-ci mettent à disposition des fabricants des outils scientifiques et techniques, tels que de nombreux tests à réaliser, qui ont l'objectif de s'assurer de l'absence de tout risque biologique pour le patient et l'utilisateur d'un DM.

Par ailleurs, dans le cas où une exigence générale ou relative n'est pas applicable, le fabricant devra également apporter une justification.

Ces exigences concernent également les risques qui peuvent être identifiés lors du développement du produit, mais aussi lors de son utilisation finale.

Une fois tout ceci fixé, la réalisation d'un prototype peut être effectuée.

5.1.2 Conception et prototypage

Le développement d'un DM comprend la rédaction d'un dossier de conception du DM. Comme précisé en annexe II du règlement, celui-ci contient tous les documents ainsi que toutes les spécifications permettant la réalisation de prototypes qui serviront aux essais précliniques, ainsi que la réponse aux exigences définies avant, à savoir :

- « *Les informations permettant la compréhension des étapes de la conception du dispositif.*
- *Les informations et spécifications complètes, y compris concernant les processus de fabrication et leur validation, les adjuvants, le contrôle continu et les essais sur le produit final. Les données figurent intégralement dans la documentation technique.*
- *L'identification de tous les sites, y compris ceux des fournisseurs et des sous-traitants, où ont lieu les activités de conception et de fabrication. »*

Grâce à ces informations, un nombre suffisant de prototypes sera d'ailleurs fabriqué afin de réaliser les tests nécessaires lors des études précliniques.

5.1.3 Investigations précliniques

La réalisation d'investigations précliniques a deux principaux objectifs :

- Établir la sécurité biologique et de prouver la performance par rapport aux objectifs fixés
- Obtenir l'autorisation de passage du dispositif médical en évaluation clinique

Ceci permet de vérifier que le DM présente un risque global connu, et surtout maîtrisé, afin d'assurer la sécurité du patient lors de l'utilisation clinique. Cette maîtrise des risques s'appuie, par ailleurs, sur l'analyse de risque effectuée selon la norme ISO 14971. Comme indiqué dans son résumé, celle-ci a la vocation « *d'aider les fabricants de dispositifs médicaux à identifier les dangers associés au dispositif médical, à estimer et évaluer les risques correspondants, à maîtriser ces risques et à surveiller l'efficacité des moyens de maîtrise.* » Ainsi, si des déviations sont constatées ou si le besoin se fait ressentir, des modifications nécessaires peuvent être apportées au DM.

En parallèle des tests précliniques, des études bibliographiques peuvent être réalisées afin de vérifier, par exemple, la biocompatibilité entre les différents matériaux. Celles-ci peuvent être confirmées par des recours à des tests *in vitro*, à savoir sur des cellules ou organes.

Cependant, des essais sur les animaux, même s'ils sont à éviter au maximum, peuvent être importants pour vérifier le comportement du dispositif dans une utilisation qui se rapproche de son usage réel, comme, par exemple, l'utilisation d'un cathéter pour apposer un support au niveau du ventricule gauche.

Une fois les résultats obtenus et les éventuelles modifications effectuées, le dossier de conception est complété avec ces dernières informations, et est présenté à l'ANSM afin d'obtenir les autorisations nécessaires pour mener des essais cliniques.

5.1.4 Investigations cliniques

En fonction du type de DM développé, une ou plusieurs investigations peuvent être réalisées (11) :

- Une investigation de faisabilité pour améliorer les données d'entrée de conception en affinant, par exemple, la méthodologie du protocole utilisé, en vérifiant le caractère acceptable d'une technique...
- Une investigation pivot, qui est une étude comparative, afin de confirmer que la sécurité pour le patient et l'utilisateur est bien respectée, et que les performances définies sont bien atteintes. Différents types d'essais existent (12) et définissent la façon de répartir les patients au sein des groupes, d'attribuer les traitements ou

placebos, ou encore de savoir si le patient et l'équipe médicale sont au courant du traitement suivi :

- Randomisé
- En simple aveugle
- En double aveugle
- Selon le plan expérimental Zelen
- Fondés sur l'expertise
- En cluster
- En cross-over...

Chacun de ces essais possédera ses avantages et ses différents inconvénients via, principalement des biais. Le choix d'un type d'essai devra donc être mûrement réfléchi.

Comme expliqué ci-avant, une autorisation de l'ANSM est nécessaire pour réaliser une investigation clinique, mais une autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP) l'est également.

Les résultats obtenus suite à ces investigations sont renseignés dans le rapport d'évaluation clinique qui fait partie de la documentation technique.

5.1.5 Validation des procédés de fabrication

Lors de l'étape de développement, il est nécessaire de valider les procédés de fabrication. Ceci passe par plusieurs grandes étapes schématisées et visibles sur la Figure 2.

Une fois la conception du dispositif effectuée, celle du procédé de fabrication est nécessaire. Le matériel et les équipements nécessaires sont à définir, ainsi que leurs spécifications. Une évaluation et une vérification finale de ces paramètres seront ensuite nécessaires pour s'assurer qu'ils permettent de respecter les exigences du dispositif.

Ensuite, les équipements seront à qualifier, comme indiqué dans la norme EN ISO 13485:2016, au paragraphe 7.5.1 « Maîtrise de la production et de la prestation de service, » au point b. Les méthodes, quant à elles, doivent être validées comme cela est décrit au paragraphe 7.5.6

par : « *L'organisme doit valider tout processus de production et de prestation de service dont les éléments de sortie ne peuvent pas être vérifiés ou ne sont pas vérifiés par une surveillance ou une mesure effectuée a posteriori et dont les déficiences n'apparaissent, de ce fait, qu'une fois le produit en usage ou le service fourni.*

La validation doit démontrer l'aptitude de ces processus à atteindre de manière reproductible les résultats attendus.

L'organisme doit documenter des procédures pour la validation des processus, notamment:

- a) les critères définis pour la revue et l'approbation des processus;*
- b) la qualification des équipements et la qualification du personnel;*
- c) l'utilisation de méthodes, de procédures et de critères d'acceptation spécifiques;*
- d) lorsque approprié, les techniques statistiques accompagnées d'une justification de la taille d'échantillonnage;*
- e) les exigences relatives aux enregistrements (voir 4.2.5);*
- f) la revalidation, y compris les critères de revalidation;*
- g) l'approbation des modifications apportées aux processus. [...] »*

Il sera également nécessaire de valider le transfert d'une échelle recherche et développement à une échelle industrielle. En effet, la production de dix dispositifs ne demande pas les mêmes moyens que la production d'un millier d'entre eux.

Cette validation permet de fournir une preuve documentée que le procédé, selon des paramètres de conception préétablis, permet d'obtenir des produits ayant la qualité voulue et reproductibles.

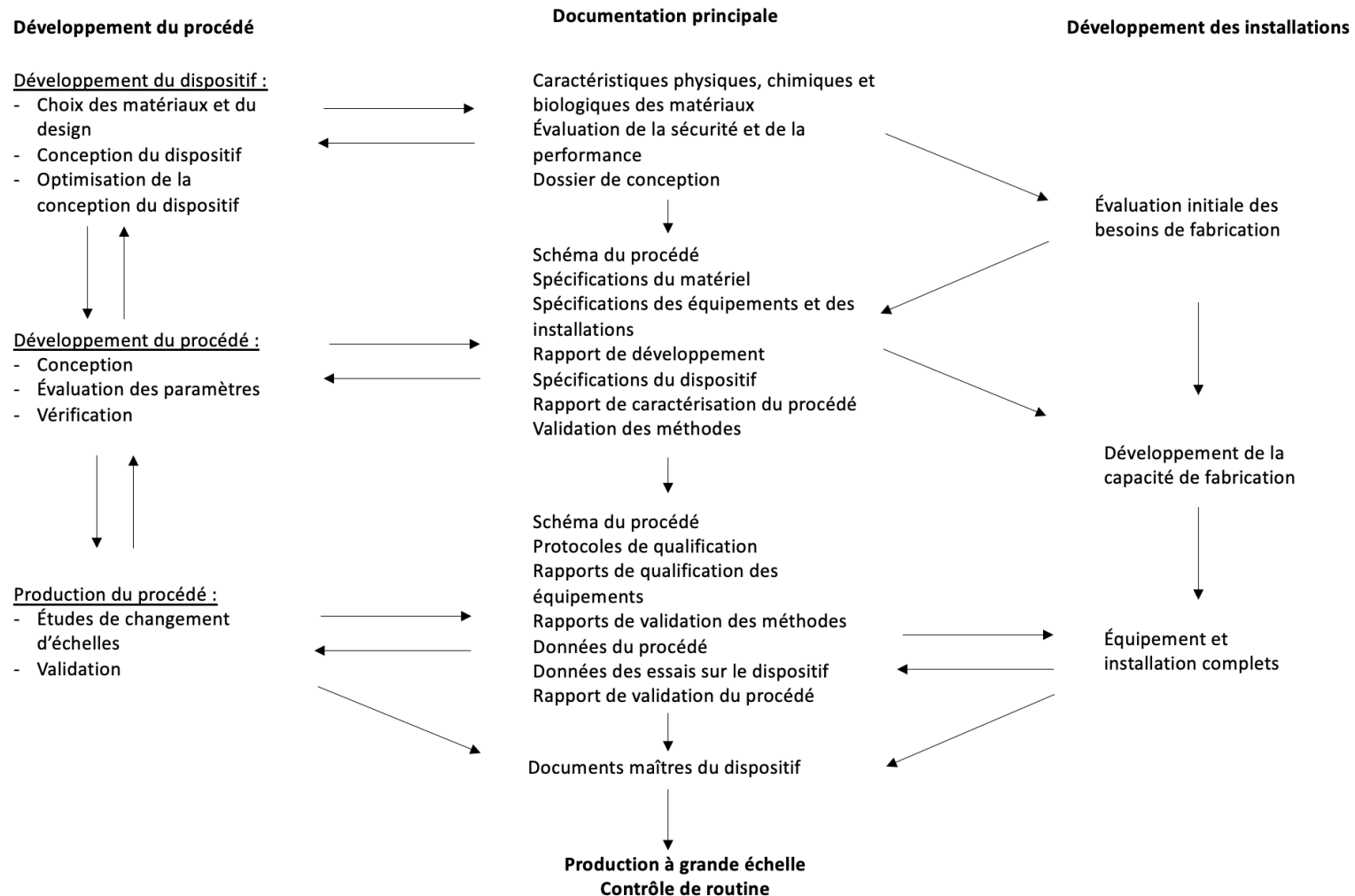


Figure 2 Schéma des étapes d'une validation de procédés de fabrication d'un dispositif médical, inspiré de Chao A.Y., 2003 (13), et de l'adaptation de Raynaud M., 2011 (14)

5.1.6 Finalisation de la documentation technique

En parallèle de toutes ces étapes, le dossier technique du dispositif est constitué. Celui-ci doit contenir un certain nombre de documents qui permettent de répondre aux exigences réglementaires en vigueur.

L'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) a notamment publié un sommaire pour guider les fabricants dans la constitution de celui-ci (15). Le dossier technique contient ainsi plusieurs chapitres, tels que :

- Le contexte du dispositif comprenant la description de l'usage revendiqué avec notamment le principe de fonctionnement et le mode d'action du dispositif
- La partie non clinique avec le dossier de gestion des risques ou encore la description des composants, des produits finis, tout en indiquant les spécifications des matières premières

5.1.7 Mise en place du système de management de la qualité

Tout au long du développement, la mise en place d'un SMQ est effectuée afin de s'assurer du bon déroulé des différents procédés et de la qualité du produit. En effet, lors de cette étape, le fabricant a l'obligation de respecter certains aspects réglementaires, tels que les exigences, ou encore la mise en place d'un dossier de gestion des risques. L'instauration du système de management de la qualité, qui peut être réalisé en respectant la norme EN ISO 13485:2016, permet d'ailleurs de répondre à certains d'entre eux. Par exemple, la gestion documentaire, préconisée par cette norme, est indispensable pour pouvoir travailler dans de bonnes conditions et avoir les documents nécessaires et à jour. Ceci confirme, par exemple, que la bonne version des documents est envoyée à l'ANSM pour la demande d'essais cliniques.

De plus, de nombreuses procédures sont mises en place afin de respecter la norme correspondant au système de management de la qualité. La norme ISO 9000:2015 définit par ailleurs le terme procédure comme étant une « manière spécifique d'effectuer une activité ou un processus ». Ainsi, les employés d'une entreprise réalisent, par exemple, tous une tâche de la même façon, ce qui prévient l'apparition d'écarts, anomalies ou non-conformités.

La qualité est ainsi aussi requise pour la qualification et validation des procédés de fabrication. Sans elle, il n'y aurait pas de preuve de répétabilité et de reproductibilité des processus de production.

Plus le SMQ est mis en place tôt, plus il est adopté par les employés qui le voient régulièrement comme une contrainte, et adapté à l'entreprise en question pour une meilleure prise en main.

Il est intéressant de noter que cette étape de développement est une étape critique du fait de l'importance des éléments clés qu'elle contient. Si une seule d'entre elle est mal réalisée, l'étape suivante est impactée et peut ne pas aboutir.

Une fois que tous les renseignements nécessaires figurent dans le dossier technique, et que le SMQ est implémenté, le DM est prêt pour la deuxième grande étape clé de son cycle de vie, l'obtention du marquage CE afin de pouvoir circuler librement sur le territoire européen.

5.2 Marquage CE

Le Snitem a schématisé les différentes étapes clés de l'obtention du marquage CE disponible sur la Figure 3. Toutefois, il est important de noter que celui-ci résume les annexes IX, X et XI du règlement qui présentent les différentes stratégies possibles pouvant être mises en place par le fabricant. Celles-ci seront schématisées dans la partie 2, aux figures 12, 14, 15, 17 et 19.

Une fois l'étape de conception terminée, le fabricant contacte un organisme notifié qui va, dans un premier temps, étudier la demande. Une fois celle-ci jugée recevable, il évalue la documentation technique et audite le système de management de la qualité sur le site.

Si des non-conformités ont été constatées, le fabricant doit répondre à l'organisme notifié avec un plan d'action afin de les corriger et de les prévenir le cas échéant.

L'organisme notifié établit ensuite un rapport final d'évaluation du dossier technique ainsi que le rapport final de l'audit du SMQ qui seront revus de manière indépendante par un panel d'experts.

ÉVALUATION INITIALE DE CONFORMITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX PAR L'ORGANISME NOTIFIÉ

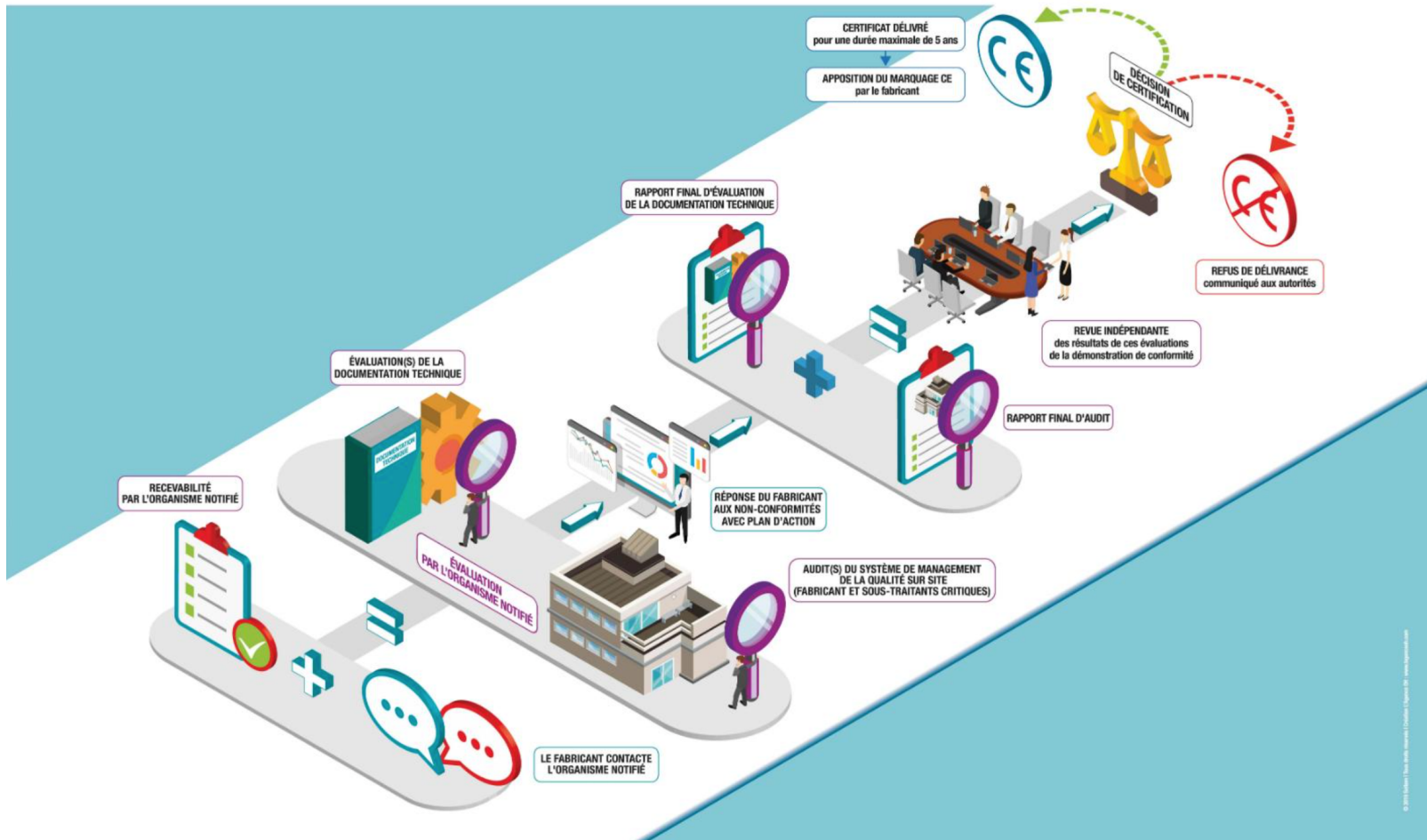


Figure 3 Évaluation initiale de conformité des dispositifs médicaux par l'organisme notifié selon le Snitem (10)

Après l'analyse du panel d'experts indépendants, deux décisions sont possibles :

- La validation des rapports, et de l'éventuel plan d'action du fabricant, qui permettent de délivrer un certificat CE pour une durée de cinq ans, ce qui confère le droit d'apposer le marquage CE sur le DM
- Le rejet des rapports entraînant un refus de délivrance du certificat de conformité qui sera ensuite communiqué aux autorités compétentes.

Il existe plusieurs stratégies d'évaluation de la conformité qui seront détaillées dans la partie 2.

5.2.1 Cas particulier des classes I

Il est important de parler du cas particulier des DM de classe I. En effet, le fabricant de DM de classe I peut auto-certifier son DM. Cela signifie qu'il n'y a pas d'obligation de faire intervenir un organisme notifié pour l'évaluation. Ceci est possible car la classe I est considérée comme étant la classe présentant le moins de risques, que ce soit pour l'utilisateur et le professionnel de santé.

Ainsi, les dispositifs de classe I, autres que ceux mis sur le marché à l'état stérile, ayant une fonction de mesurage ou qui sont des instruments de chirurgie réutilisables, ne disposent pas de certificat de conformité CE mais uniquement d'une déclaration de conformité émise par le fabricant du dispositif. Un exemple est disponible en annexe 1.

Cependant, toute la documentation technique mise en place doit rester à la disposition des autorités compétentes qui peuvent venir réaliser des audits inopinés. En France, l'ANSM sera l'autorité compétente chargée de s'occuper de cette classe de DM.

C'est une des nombreuses raisons pour laquelle un fabricant de DM doit se déclarer auprès de l'ANSM comme le précise l'article L5211-4 du Code de la Santé Publique (16).

5.2.2 Maintien du SMQ

Lors de cette étape de marquage CE, la qualité est présente. En effet, le SMQ étant évalué par l'organisme notifié, si celui-ci est défaillant, cela peut entraîner un refus de délivrance. C'est pourquoi il est nécessaire de sensibiliser l'ensemble des employés au respect de celui-ci.

Cette étape est, comme l'étape de développement, une étape critique. En effet, si le marquage CE n'est pas obtenu après l'évaluation par l'organisme notifié et par le panel d'experts, le DM ne peut pas être commercialisé sur le territoire européen. De ce fait, tous les investissements financiers et humains n'auront pas abouti.

Une fois le marquage pouvant être apposé sur le produit, la question de son coût et de son éventuel remboursement est posée.

5.3 Prix et remboursement

Chaque état européen définit à sa manière le prix et le remboursement des DM sur son territoire par rapport à son système de santé. Il est important de noter qu'en France, il existe différentes modalités de prise en charge :

- En ville, les DM peuvent être pris en charge grâce à leur inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR), tandis que ceux liés à un acte réalisé par un professionnel de santé sont intégrés dans le tarif de l'acte (inscrit à la Classification Commune des Actes Médicaux).
- En établissement de santé, les DM utilisés dans les établissements de santé sont principalement financés grâce aux Groupes Homogènes de Séjour (GHS) (permettant de connaître la tarification appliquée à chaque séjour pour une pathologie/raison particulière), en dehors de certains DM qui le sont par l'intermédiaire de l'inscription sur la liste des produits et prestations pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation du GHS, plus communément appelée « liste en sus ».

Les fabricants ou distributeurs doivent déclarer auprès de l'ANSM tous les produits ou prestations qu'ils commercialisent et inscrivent sur la LPPR, en précisant le code qui correspond à l'inscription.

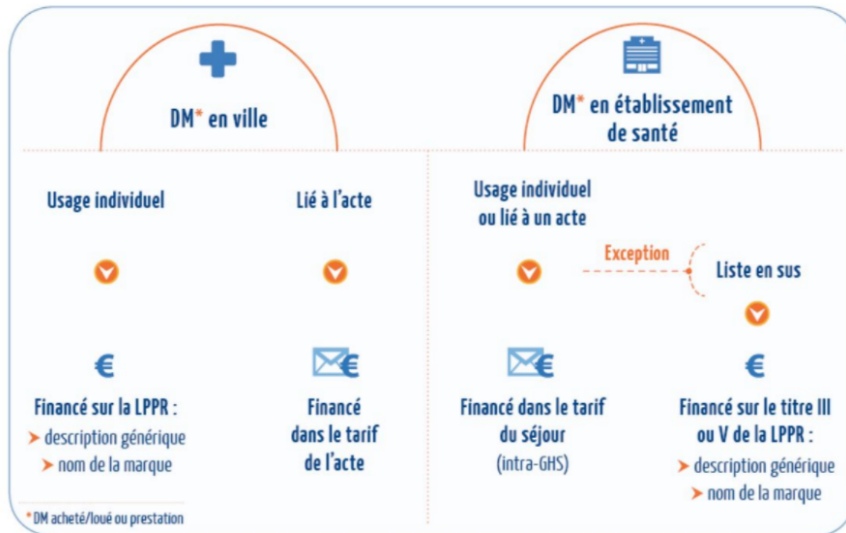


Figure 4 Type de financement selon les DM et les usages (17)

Pour des raisons pratiques, ne sont expliqués ci-après que les DM étant inscrits sur la LPPR et la liste « intra-GHS ».

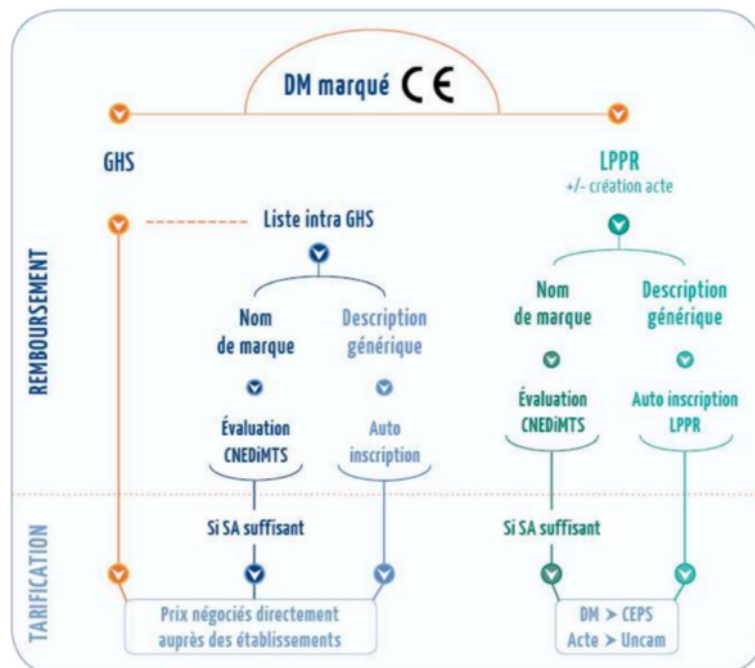


Figure 5 Différentes étapes de la fixation du prix et du remboursement (17)

- 1ère étape : Le DM doit obtenir un marquage CE.
- 2e étape : L'industriel dépose un dossier auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) et du Comité économique des produits de santé (CEPS).
- 3e étape : La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMETS), commission de la HAS, va évaluer ce dossier et le DM indication par indication dans le but d'émettre deux avis :
 - Service Attendu (SA)/Service Rendu (SR) : avis consultatif qui consiste à dire si le SA/SR est suffisant ou insuffisant en utilisant deux critères qui sont l'intérêt du produit et son intérêt en santé publique.
 - Amélioration du Service Attendu (ASA)/Amélioration du Service Rendu (ASR) : avis consultatif réparti en cinq niveaux : I = Majeure ; II = Importante ; III = Modérée ; IV = Mineure ; V = Inexistante. Si le SA/SR est suffisant, la CNEDiMETS évalue le bénéfice supplémentaire par rapport à une référence (il est intéressant de noter que l'ASA n'est pas demandée pour la liste « intra-GHS »).

Dans le cas d'un DM considéré comme innovant (ASA/ASR I à III) ou ayant un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie, la HAS fait appel à la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP), commission de la HAS, pour émettre un avis d'efficacité sur la base d'un dossier d'évaluation de l'efficacité déposé par l'entreprise.

- 4e étape : Le CEPS propose un Tarif de Remboursement (TR) et, le cas échéant, un Prix Limite de Vente (PLV) :
 - TR : C'est le tarif sur la base duquel intervient le remboursement de la sécurité sociale.
 - PLV : Il correspond au prix maximum qu'il est possible de facturer au public pour un produit.
 - Dans certains cas, le CEPS peut également proposer la mise en place d'un prix de cession : il correspond au prix maximum auquel l'entreprise est autorisée à vendre au distributeur final.

La fixation des prix se fait de préférence à l'aide de conventions entre le CEPS et les entreprises ou les organisations professionnelles représentatives, en utilisant :

- l'ASA/ASR,

- l'avis d'efficacité de la CEESP le cas échéant,
 - les volumes de ventes prévus ou constatés,
 - les montants remboursés par l'Assurance Maladie obligatoire prévus ou constatés,
 - les conditions prévisibles et réelles d'utilisation.
- 5e étape : Les Ministres de la Santé et de la sécurité sociale prennent la décision d'inscrire, ou non, le DM sur la LPPR en la publiant dans un arrêté.

Cas des descriptions génériques : Si un DM est conforme au libellé et aux spécifications techniques minimales de l'une des descriptions génériques de la LPPR déjà existante, le fabricant, ou distributeur, étiquette son produit selon la nomenclature LPPR. Dans ce cas, la ligne générique existant, il n'y a pas de tarification du CEPS vu que le tarif est déjà fixé. Mais une nouvelle démarche a été ajoutée ces dernières années : les entreprises doivent désormais demander un code LPP individuel. C'est ce code LPP individuel qui donnera lieu au remboursement par la Sécurité sociale.

5.4 Commercialisation

Une fois le certificat de conformité CE délivré, le produit peut être commercialisé sur le territoire européen.

Durant cette étape, la documentation technique doit être mise à jour. De plus, cette dernière et la déclaration CE doivent être mises à disposition des autorités compétentes pendant au moins dix ans, quinze ans s'il s'agit d'un DM implantable. Pour cela, une veille réglementaire et normative est effectuée afin d'être tenu au courant de toutes modifications majeures pouvant concerner et impacter le dispositif. Les documents peuvent également être ajustés suivant la surveillance post-commercialisation, qui sera abordée ci-après.

De plus, toute modification survenant au sein du procédé de fabrication du DM doit être renseignée dans le dossier technique. Cela peut aussi bien concerner le changement d'un sous-traitant que celui d'une matière première.

Si un changement survenu a impact significatif sur la documentation technique du produit, une nouvelle évaluation devra avoir lieu par l'organisme notifié, en dehors du planning régulier établi.

En effet, une évaluation de la documentation technique est effectuée régulièrement afin de continuer à s'assurer que le DM respecte les exigences en vigueur et ne présente pas de risques autres que ceux identifiés pour le patient et l'utilisateur.

5.4.1 Maintien du SMQ

Le maintien du SMQ est essentiel. En effet, celui-ci apporte une amélioration continue, suite aux retours des clients, fournisseurs et autres sous-traitants, qui peut être bénéfique au dossier technique.

De plus, les procédés de fabrication imposent de vérifier la qualification et revalidation des appareils de production afin de s'assurer de leur bon fonctionnement.

Il est important de savoir que le marquage CE a une validité de cinq ans une fois délivrée, et que le SMQ est recertifié tous les trois ans, avec un audit de suivi qui se fait annuellement. C'est pourquoi il est essentiel de maintenir un niveau élevé de qualité dans son entreprise.

5.5 Suivi après commercialisation

Effectué en parallèle de la commercialisation, le suivi après commercialisation est réalisé. Celui-ci permet de suivre les DM en conditions réelles d'utilisation afin de confirmer la sécurité, les performances et le rapport bénéfice/risque du DM.

Des améliorations ou des modifications majeures sont ainsi réalisées selon les cas de matériovigilance reçus et les réclamations envoyées par les utilisateurs.

Ces retours permettent également de réadapter la gestion des risques en y ajoutant des risques qui n'avaient pas forcément été pris en compte au moment de l'étape de conception et de développement. De ce fait, si un risque important est signalé, des mesures pourront être prises afin de le maîtriser.

Une des finalités communes de cette surveillance est d'assurer la sécurité des utilisateurs et des patients et d'éviter la survenue de scandales sanitaires tels que les prothèses PIP. L'arrivée du règlement, comme nous le verrons dans la deuxième partie, s'appuie sur de nouveaux outils, tels que le suivi clinique après commercialisation, et a rendu ce processus beaucoup plus proactif.

La surveillance après commercialisation fait partie intégrante du SMQ à travers la rédaction de nombreuses procédures, la mise en place d'action corrective et préventive, la fixation de seuils d'action et d'alertes... C'est pourquoi il est indispensable de la mettre en application.

5.6 Élimination

Une fois que le DM est arrivé en fin de vie, il est nécessaire de l'éliminer. Mais il est important de savoir qu'un produit de santé ne s'élimine pas comme un produit de consommation courante.

En France, l'élimination des DM relève des (18) :

- Dispositions spécifiques aux déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) définis dans le Code de la Santé Publique aux articles R.1335-1 à R.1335-14
- Dispositions spécifiques aux produits toxiques contenus dans le DM en lui-même tels que les batteries
- Démarches de valorisation

De plus, différentes normes environnementales concernant le tri des différents conditionnements sont également à respecter selon les pays. Les consignes de tri ne seront pas les mêmes partout. Par exemple, en France, le logo Triman, en Figure 6, est obligatoire.



Figure 6 Logo Triman obligatoire en France

Toutes les informations concernant l'élimination des déchets sont généralement disponibles sur l'emballage, l'étiquette ou la notice du produit.

La qualité est ici importante afin de s'assurer que l'information concernant l'élimination des déchets soit bien communiquée aux profanes et aux professionnels de santé.

Partie 2 : Les principaux changements du Règlement (UE) 2017/745 et importance de la qualité

1. Identification et analyse des principaux changements entre la Directive 93/42/CEE et le Règlement (UE) 2017/745

Une analyse des modifications, entre la Directive 93/42/CEE et le Règlement (UE) 2017/745, a été effectuée par mes soins et est disponible en annexe 2. Celle-ci y expose ma vision des faits sur l'ensemble des articles et annexes.

Dans cette partie, seuls les principaux changements identifiés seront détaillés avant d'être mis en pratique par des cas concrets dans la 3^e partie.

1.1 Champ d'application et définitions

1.1.1 Champ d'application

Un des premiers éléments qui ressort du règlement, et de l'article 1, est que l'application s'étend aux investigations cliniques et surtout aux dispositifs implantables actifs, qui étaient jusque-là régis par la directive 90/385/CEE. De ce fait, le champ réglementaire est plus large.

Enfin, la notion de dispositifs n'ayant pas de destination médicale est également introduite. Comme le cite le Snitem, cela concerne « *des produits n'ayant pas de destination diagnostique ou thérapeutique, mais dont les caractéristiques et les risques sont analogues à ceux des dispositifs médicaux* » (19). Cette inclusion permet de cadrer l'utilisation de ces dispositifs et d'en renforcer la sécurité, que ce soit pour le patient ou l'utilisateur. La liste des produits

concernés est détaillée dans l'annexe XVI, et pourra être amenée à être modifiée par la Commission le cas échéant.

1.1.2 Définitions

Par rapport à la directive 93/42/CEE, de nombreux rajouts ont été effectués. Mais un des changements les plus notables est la modification de la définition d'un dispositif médical. En effet, il y a eu :

- L'ajout des termes « *implant* » et « *réactif* » : le terme « *implant* » est lui-même dû à l'incorporation dans le champ d'application des dispositifs implantables actifs dans le règlement.
- L'ajout de précision sur le tiret 3 avec remplacement du mot « *étude* » par « *investigation* », et ajout « *d'état pathologique* ». Le mot « *étude* » pouvait sous-entendre qu'il y avait une évaluation des résultats, même si d'après le Leem (20) « *une étude clinique (ou un essai clinique) peut se définir comme une situation expérimentale au cours de laquelle on teste chez l'homme la véracité ou non d'une hypothèse* ». Ceci est à mettre en parallèle de la définition « *évaluation clinique* », rajoutée au paragraphe 44, qui permet aujourd'hui de bien faire la distinction entre « *étude* » et « *évaluation* » qui concernent deux éléments différents.
- L'ajout du tiret 4 sur la communication d'information : celle-ci concerne certains logiciels qui ont été intégrés de manière plus concrète au règlement, et qui élargit par la même occasion indirectement le champ d'application.
- L'ajout de précisions au tiret 5 en ce qui concerne la maîtrise de la conception : certains logiciels de conception 3D, ceux aidant à maintenir la qualité en conception, ou ceux pouvant réaliser des analyses de risques, peuvent également être concernés.
- L'ajout du tiret 6 qui concerne des produits destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs : le champ d'application est également indirectement aussi élargi.

Plus d'une cinquantaine de définitions ont été ajoutées dans le but, principalement, d'expliquer de nouveaux termes, et sont situées aux paragraphes 4 à 6, 9 à 27, 29, 31, 33 à 45, 47, 49 à 71. Cependant, nous pouvons noter que les définitions les plus intéressantes sont les suivantes :

- Dispositif Médical Invasif (paragraphe 6)
- Identifiant Unique des Dispositifs (paragraphe 15)
- Importateur (paragraphe 33)
- Distributeur (paragraphe 34)
- Évaluation clinique (paragraphe 44)
- Investigation clinique (paragraphe 45)
- Protocole d'investigation clinique (paragraphe 47)
- Données cliniques (paragraphe 48)
- Bénéfice clinique (paragraphe 53)
- Consentement éclairé (paragraphe 55)
- Événement indésirable grave (paragraphe 58)
- Surveillance après commercialisation (paragraphe 60)

Il est intéressant de noter que, même si le règlement a été rédigé afin de la renforcer, la notion de sécurité n'y est pas clairement expliquée.

Cependant, ces définitions sont particulièrement importantes car, à travers elles, nous pouvons distinguer un des points qui a été accentué et mis en avant dans le règlement, à savoir la clinique. De plus, nous pouvons distinguer des nouveautés, telles que les opérateurs économiques, qui sont définis juste en suivant.

1.2 Opérateurs économiques

Dans la directive 93/42/CEE, seuls deux opérateurs économiques étaient mentionnés. Il s'agissait du fabricant et du mandataire. Dans le règlement, ils seront rejoints par l'importateur et le distributeur. Ainsi, des articles ont été rédigés afin de définir, ou redéfinir, précisément les obligations de chacun.

Sur la Figure 7, afin de mieux comprendre les relations qui pourront être abordées dans les points suivants, se trouvent les différentes interactions entre les principaux acteurs du secteur des dispositifs médicaux, à savoir les opérateurs économiques, l'organisme notifié et l'autorité compétente.

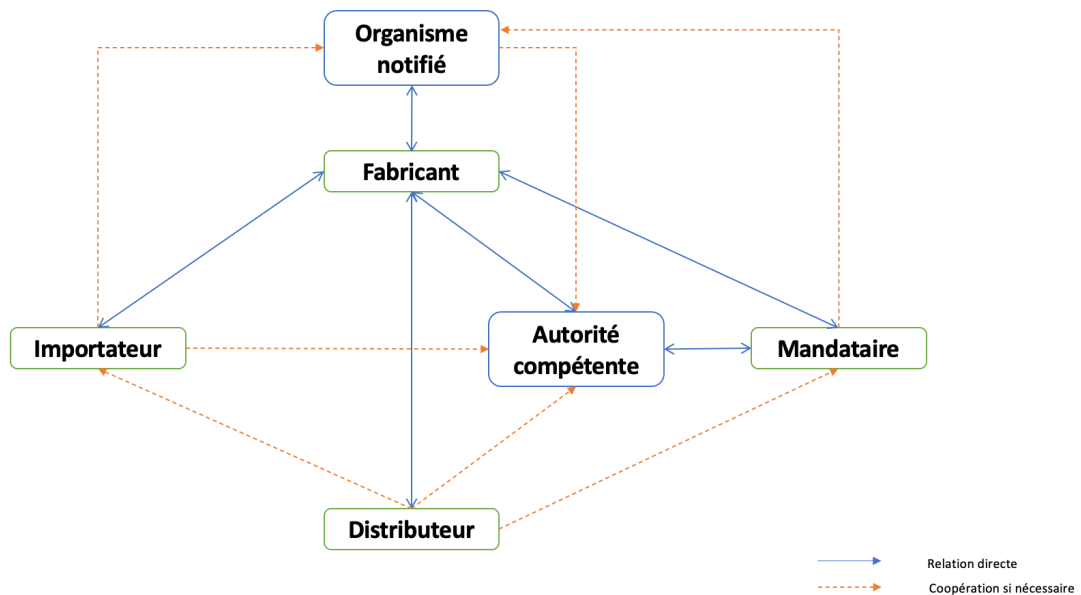


Figure 7 Représentation simplifiée des relations entre les opérateurs économiques, organisme notifié et autorité compétente

Pour rappel, le règlement définit les termes suivants :

- Fabricant : « une personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque »
- Mandataire : « toute personne physique ou morale établie dans l'Union ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant, situé hors de l'Union, pour agir pour le compte du fabricant aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées liées aux obligations incombant à ce dernier en vertu du présent règlement »
- 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 »
- 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 »

- Organisme notifié : « *un organisme d'évaluation de la conformité désigné en application du présent règlement* »

Enfin, le ministère des solidarités et de la santé décrit l'autorité compétente comme étant « *chargée de la surveillance du marché national des dispositifs médicaux* » (21).

Les obligations des opérateurs économiques sont détaillées ci-après quand celles de l'organisme notifié le seront au point. 1.6 de cette partie.

1.2.1 Fabricant

Auparavant, concernant le fabricant, seule la langue dans laquelle la documentation technique doit être fournie était une obligation clairement indiquée dans l'article correspondant. La durée de l'archivage était également présente, mais celle-ci a été modifiée entre temps. C'est pourquoi, en dehors de ces deux points, le reste de l'article 10 regroupe certaines informations contenues dans les annexes de la directive et introduit de nouveaux éléments. Celui-ci précise concrètement les obligations à respecter, dont voici les plus importantes :

- Respect des exigences du règlement : Ce qui semble être une formalité est pourtant bien précisé. En effet, un fabricant peut faire sous-traiter son activité de fabrication, mais il doit rester vigilant et veiller au respect du présent règlement en toute circonstance car il reste responsable.
- Système de gestion des risques : Dans la directive, ce système était indiqué dans les annexes IV, V, VI et VII, au sein de la documentation technique devant être établie par le fabricant. Dans le règlement, il est cité explicitement dans les exigences du fabricant, au niveau de l'article 10, pour ne plus laisser de doute sur l'importance de la réalisation du système de gestion de risque par ses soins.
- Évaluation clinique : Auparavant, une évaluation clinique devait être menée. Mais le responsable légal de celle-ci n'était indiqué qu'au niveau des annexes IV, V, VI et VII, et dans l'annexe X, au sein de la documentation technique devant être établie par le

fabricant. Dans le règlement, et notamment au sein de l'article 10, il est maintenant clairement expliqué que c'est au fabricant de gérer cette étape et de rédiger les documents correspondants, tels que le rapport d'évaluation clinique. Au vu de l'importance de cette dernière avec la nouvelle législation, comme nous le verrons par la suite, il était nécessaire de préciser certaines responsabilités.

- Suivi clinique après commercialisation : Par le passé, il était mentionné, dans les annexes IV, V, VI et VII de la directive, que le fabricant devait réaliser une procédure systématique d'examen des données acquises sur les DM depuis leur production, mais sans citer précisément le suivi clinique après commercialisation (SCAC). Le fait de citer précisément le SCAC, qui est une nouvelle notion, permet de ne plus laisser de doute avec une Surveillance Après Commercialisation (SAC) et autre rapport de tendance.
- Identifiant Unique du Dispositif (IUD) : Grande nouveauté du règlement, l'IUD sera détaillé au point 1.4 de cette partie. L'article précise que les fabricants ont une part de responsabilité dans l'identification, ainsi que la traçabilité des DM. En effet, il sera de leur responsabilité de créer ces identifiants et de les apposer sur les produits et documentation correspondante.
- Modification de la durée d'archivage : Augmenter la durée d'archivage à dix ans, quinze ans s'il s'agit d'un implantable, permet à l'autorité compétente d'avoir accès à la documentation correspondante plus longtemps, et ainsi de mener des enquêtes plus approfondies en cas d'incident sanitaire. Ceci a ainsi un intérêt dans la surveillance après commercialisation.
- Maintien d'un Système de Management de la Qualité : L'annexe II de la directive mettait en avant que le fabricant devait veiller « à l'application du système de qualité approuvé [...] ». Mais comme pour les points précédents, ce n'était pas présent dans le corps même de la directive par l'intermédiaire d'un article.
De plus, le règlement cite de, manière exhaustive, le contenu minimum qui doit être couvert par un SMQ, à savoir treize points, dont voici les plus intéressants :

- Stratégie de respect de la réglementation : Nouveauté voulue par la Commission qui peut être réalisée à l'aide d'une procédure.
- Gestion des risques
- SCAC
- IUD
- Action Corrective et Action Préventive (CAPA)

On pourra noter que ces notions concernent les moyens de maîtrise des risques afin d'assurer la sécurité du dispositif, de l'utilisateur et du patient.

- Nécessité de communiquer sur les sous-traitants de fabrication et de conception : Ceci met en avant une certaine transparence sur l'origine des dispositifs, ce qui n'est pas sans rappeler ce qui avait fait défaut au moment de l'affaire des prothèses PIP.

En insérant les notions présentes dans certaines annexes de la directive au niveau de l'article de 10 du règlement, telles que la mise en place du système de gestion des risques, la réalisation d'une évaluation clinique, la réalisation d'un suivi clinique après commercialisation ou encore le maintien d'un SMQ, la commission a voulu insister sur l'importance des points devant être respectés par le fabricant en les mettant en avant. Des obligations en annexes pouvaient sous-entendre qu'elles étaient optionnelles, ce qui n'est plus le cas aujourd'hui avec une liste clairement définie, située dans un article consacré.

A travers ces modifications, il est également intéressant de noter l'importance de la sécurité qui est réellement renforcée en rendant de manière plus visible les obligations du fabricant. Nous pourrions voir par la suite que certaines informations seront répétées à plusieurs reprises tout au long du règlement, mais cela permet de s'assurer que les exigences soient bien comprises et respectées.

Ainsi, un accent est mis sur le suivi clinique et sur la matériovigilance, à travers le SCAC, afin d'éviter de nouveaux problèmes sanitaires.

Pour tout ce qui a trait à la qualité, les points de la norme EN ISO 13485:2016 sont mis en avant et sont expliqués au point 1.16 de cette présente partie. Pour rappel, cette norme, concernant le système de management de la qualité des dispositifs médicaux, n'est pas

d'application obligatoire. Il s'agit cependant d'un moyen connu et reconnu permettant de répondre aux exigences du règlement.

1.2.2 Mandataire

Entre la directive et le règlement, seule la désignation d'un mandataire est similaire. Mis à part ce point, les articles 11 et 12 sont nouveaux. Ceux-ci expliquent le rôle qu'ils ont et les documents qu'ils doivent être prêts à fournir si la demande est effectuée.

De plus, la constitution d'un mandat entre le fabricant et le mandataire, ainsi que la rédaction d'un accord/contrat pour tout ce qui concerne le changement de mandataire est clairement explicitée et permet de prévenir tout litige éventuel. Par ailleurs, un minimum de missions exhaustives, devant être inscrites dans le mandat et ainsi réalisées par le mandataire, est cité et met en avant la vérification du respect des obligations du fabricant et la communication d'informations.

1.2.3 Importateur

La notion d'importateur n'était pas définie. C'est pourquoi l'article 13, qui est nouveau, a pour objectif de préciser les obligations de cet opérateur économique. Parmi celles-ci, la vérification de ce que fait le fabricant est mise en avant afin de s'assurer du respect des exigences réglementaires. Ainsi, la sécurité et la qualité du produit sont accentuées dans cet article à travers, par exemple, la vérification des conditions de stockage, de transport, ou encore le registre des réclamations.

Comme pour le mandataire, cet article met en avant indirectement certains aspects qualité nécessaires pour le respect des exigences, tels que le maintien du registre des réclamations, la gestion documentaire, les connaissances sur les conditions de stockage qui sont à connaître et qui peuvent passer, par exemple, par les Bonnes Pratiques de Distribution.

1.2.4 Distributeur

Comme pour l'importateur, les distributeurs n'étaient pas abordés dans la directive. Ainsi, les obligations des distributeurs sont également détaillées dans un article créé par le règlement, à savoir l'article 14.

A travers lui, et comme pour l'opérateur économique précédent, la sécurité et la qualité du produit sont mises en avant à l'aide de la vérification des conditions de stockage ou de transport, le registre des réclamations...

Le distributeur se doit de vérifier quatre points importants qui sont :

- « *le dispositif porte le marquage CE et la déclaration de conformité UE du dispositif a été établie;*
- *le dispositif est accompagné des informations que le fabricant est tenu de fournir [...]*
- *dans le cas de dispositifs importés, l'importateur s'est conformé aux exigences [...]*
- *[que] le fabricant a attribué un IUD, le cas échéant. »*

En plus de ces vérifications, il se doit de croire que le dispositif est conforme et ainsi faire confiance au fabricant.

Nous pouvons noter que sur les quatre opérateurs économiques, l'accent est mis sur la sécurité et la communication s'il y a le moindre doute concernant le produit.

1.3 Personne chargée de veiller au respect de la réglementation

Autre grande nouveauté introduite à l'article 15 du Règlement (UE) 2017/745, une personne doit être chargée de veiller au respect de la réglementation. Ceci s'ajoute au correspondant de matériovigilance qui doit être déclaré auprès de l'autorité compétente, à savoir l'ANSM en France.

Concrètement, cette personne, pour être désignée, doit remplir des conditions particulières qui concernent l'expérience et la connaissance du secteur des dispositifs médicaux dans le domaine du réglementaire ou de la qualité.

Les entreprises ont l'obligation d'en avoir une dans leurs équipes, ou d'en avoir une à disposition pour ce qui concerne les microentreprises et petites entreprises. Le nom et les coordonnées de cette personne doivent, par ailleurs, être renseignés sur la base de données Eudamed décrite au point 1.5 de cette deuxième partie, en même temps que l'enregistrement de l'opérateur économique.

Le statut étant nouveau, les missions devant être au moins réalisées par cette personne chargée de veiller au respect de la réglementation sont citées afin de permettre une harmonisation entre les pays, mais surtout entre les différentes entreprises. Ainsi, celle-ci doit s'assurer que :

- *« la conformité des dispositifs soit correctement vérifiée, conformément au système de gestion de la qualité dans le cadre duquel les dispositifs concernés sont fabriqués, avant la libération d'un dispositif*
- *la documentation technique et la déclaration de conformité UE soient établies et tenues à jour*
- *les obligations en matière de surveillance après commercialisation soient remplies [...]*
- *les obligations en matière de notification visées aux articles 87 à 91 soient remplies;*
- *dans le cas de dispositifs faisant l'objet d'une investigation, la déclaration visée à l'annexe XV, chapitre II, section 4.1, soit délivrée. »*

Ceci a pour objectif d'aider au maintien de la conformité des différents dispositifs en surveillant les différentes modifications réglementaires ou normatives qui peuvent survenir tout au long du cycle de vie du dispositif.

Différent du pharmacien responsable, que l'on peut retrouver dans le domaine pharmaceutique, qui peut notamment libérer des lots de produit, il existe cependant une certaine similarité avec ce dernier. En effet, même si elle n'est pas citée directement dans l'article, la notion de responsabilité du produit, et ici du dispositif, est présente. Ainsi, si le DM n'est plus conforme suite à un changement de réglementation qui n'a pas été implémenté dans les temps, la faute pourra être rejetée sur la personne chargée de veiller au respect de la réglementation qui n'aura pas été efficace dans son travail.

Cette nouvelle obligation n'est cependant pas la seule à impacter les industriels des dispositifs médicaux. En effet, l'IUD va aussi révolutionner leur fonctionnement.

1.4 IUD

Dans un premier temps, il est intéressant de noter, qu'à travers cette nouveauté, il y a une volonté d'améliorer la traçabilité des dispositifs, comme l'indique l'article 25 du règlement. Ainsi, l'IUD peut s'apparenter à la sérialisation pour les médicaments. Il s'agit d'une série de chiffre qui doit être apposée sur les différents niveaux de conditionnement du DM.

Dans un second temps, il est important de distinguer dans cette partie les termes suivants :

- IUD : Il s'agit de l'association de l'IUD-ID et de l'IUD-IP.
- IUD-ID : Cet identifiant est spécifique à un dispositif et à un seul fabricant. Son objectif est de fournir les informations citées à l'annexe VI du règlement telles que le nom et adresse du fabricant ou encore la classe du DM. Sa particularité est d'avoir un IUD-ID par niveau de conditionnement, comme le représente la Figure 8. Il regroupe les informations statiques du dispositif.

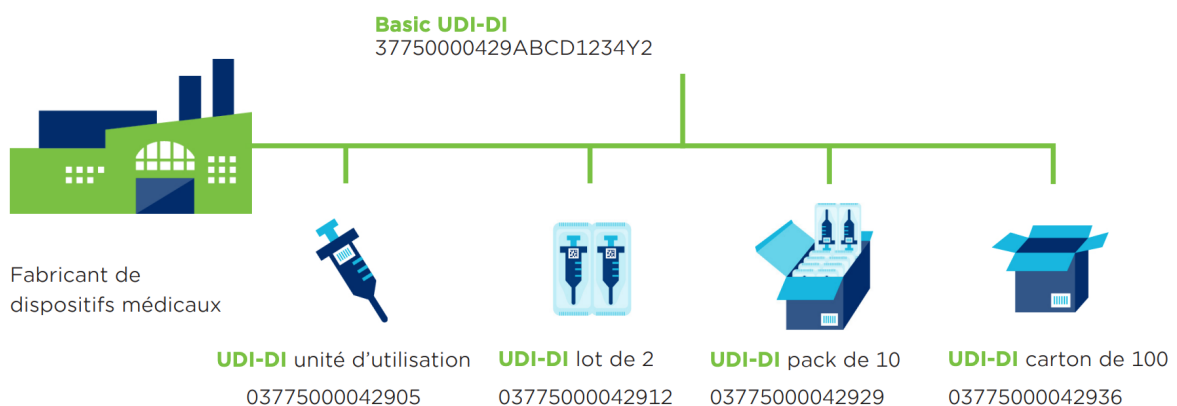


Figure 8 Schématisation de l'IUD-ID selon GS1 (21)

- IUD-ID de base : Identifiant d'une famille de dispositifs médicaux ayant les mêmes indications et le même processus de fabrication, il ne sera indiqué que sur les documents réglementaires, tels que la documentation technique et les déclarations de

conformité. De plus, seul cet identifiant sera renseigné dans la base de données Eudamed dont certaines informations, jugées non confidentielles, seront accessibles au public.

- IUD-IP : Celui-ci est spécifique de la production du dispositif. En effet, l'annexe VI indique la nécessité de représenter l'IUD-IP par, entre autres, le numéro de lot et la date d'expiration. Cet identifiant regroupe les informations dynamiques du dispositif.

Afin de mettre en place ces identifiants qui vont permettre d'identifier et d'assurer le suivi des DM, des organismes d'attribution sont présents. Il s'agit notamment de GS1, HIBCC, ICCBBA, ou encore IFA (22). Ces derniers vont fournir au fabricant une liste d'IUD-ID de base, ainsi que d'IUD qui seront apposés sur les dispositifs et leurs différents niveaux de conditionnement à l'aide de code barre ou de datamatrix. Chaque IUD est unique, tout comme chaque code et datamatrix, ce qui permettra de le relier à un DM spécifique.

Il est à noter que chacun des organismes d'attribution possède sa propre façon d'établir l'IUD-ID de base et l'IUD (22).

Le Snitem a représenté les différents IUD, selon les organismes, avec l'exemple suivant :

- IUD-ID : 09506000117843
- Date d'expiration : 20/12/31
- Numéro de lot 1234AB



Figure 9 Exemples de différents codes IUD (23)

En parallèle de l'attribution de ces codes, comme pour la sérialisation des médicaments, l'IUD demande une grande logistique pour les fabricants. C'est pourquoi un calendrier a été mis en place afin de savoir jusqu'à quand ont les fabricants, possédant des dispositifs marqués CE au titre du règlement, pour apposer cet identifiant sur les DM. Celui-ci est disponible en Figure 10.

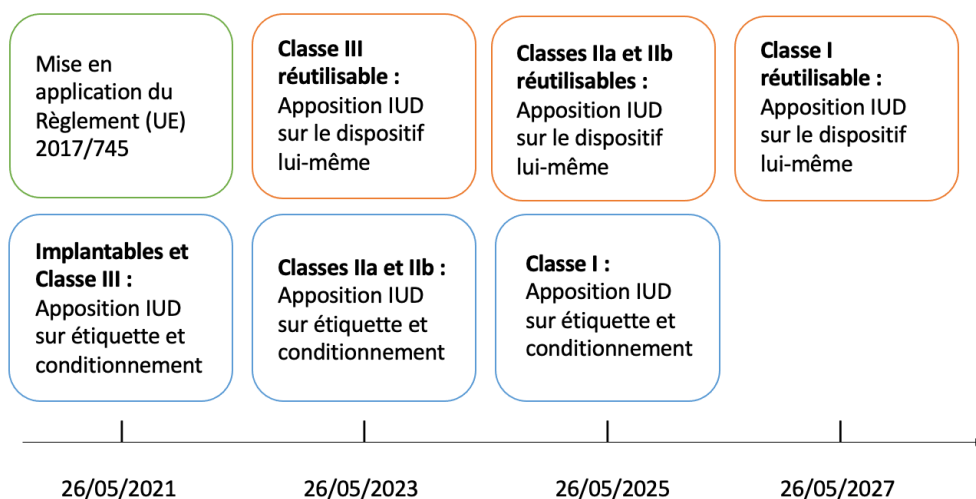


Figure 10 Calendrier de mise en œuvre de l'Identifiant Unique du Dispositif d'après l'article 123 du règlement 2017/745

1.5 Eudamed

Auparavant, dans la directive, seule une banque de données générale était spécifiée sans réellement savoir qui l'alimentait. Afin de centraliser de très nombreuses informations concernant les dispositifs médicaux, le règlement introduit la création d'une grande base de données, dont certaines d'entre elles seront accessibles au public. Celle-ci répond au nom d'Eudamed et existe depuis décembre 2020. Cependant, sa configuration ayant pris du retard, elle ne possède que certaines fonctions en octobre 2021 (24), les autres arrivant dès que possible.

A terme, Eudamed regroupera des informations réparties en 6 grands modules :

- Les opérateurs économiques
- L'IUD et l'enregistrement des dispositifs
- Les organismes notifiés et les certificats
- Les investigations cliniques et performances cliniques
- La vigilance
- La surveillance du marché

Ainsi, le règlement explique, à travers les articles 33 et 34, que cette base de données sera à disposition des différents acteurs du monde des dispositifs médicaux et que des informations

jugées non confidentielles seront accessibles au grand public afin de garantir une certaine transparence avec les patients et les utilisateurs.

Les informations exigées sont beaucoup plus détaillées afin, également, de renforcer le suivi et la sécurité des dispositifs.

1.6 Organismes notifiés

Dans la directive 93/42/CEE, les informations concernant les organismes notifiés étaient regroupées dans le seul article 16. Dans le règlement, ces informations sont contenues dans de nombreux articles différents (35 à 50) et l'annexe VII.

Ainsi, il est évident que les exigences à l'égard des organismes notifiés ont été extrêmement renforcées. Elles ont tellement augmenté que le nombre d'ON a diminué lors de la mise en application du règlement. En effet, jusqu'au 31 décembre 2020, il y avait 52 organismes notifiés pour la directive 93/42/CEE contre seulement 24 pour le règlement (UE) 2017/745 fin octobre 2021 (25). Cette diminution de près de 50% du nombre d'ON peut entraîner un retard de traitement de dossier technique soumis pour l'obtention d'un marquage CE du fait de la demande qui va devenir croissante d'ici le 26 mai 2024, date à laquelle tous les DM devront passer sous la réglementation 2017/745.

Dans les changements notables, il est bien précisé que les ON sont sous la responsabilité de personnes ou organisations précises, et que ces organismes n'agissent pas selon leur propre chef. De plus, le déroulement de l'évaluation de la demande effectuée par un organisme d'évaluation de la conformité est très détaillé, ce qui permet de s'assurer que l'ON soit très méticuleux dans ses démarches. L'objectif recherché à travers ce protocole est d'imposer une démarche qualité rigoureuse à l'ON pour que lui-même soit précis avec les entreprises avec lesquelles il traitera.

Les organismes notifiés sont également surveillés et réévalués, ce qui n'était pas précisé dans la directive. L'accent est mis sur la vérification et l'évaluation du travail effectué, ce qui n'était pas le cas jusqu'à l'apparition du règlement. Ainsi, il y a beaucoup plus de surveillance et de

vigilance sur tout ce qui touche aux ON, ce qui avait fait défaut au TÜV dans l'affaire des prothèses PIP.

De plus, non précisée jusqu'alors, la coordination entre les organismes notifiés est mise en avant afin d'avancer dans une étroite collaboration et de ne pas être en concurrence constante. Ceci permet d'accentuer la communication de certaines informations pour garantir la sécurité du patient et des utilisateurs.

Il est également à noter que les organismes notifiés peuvent sous-traiter des missions à condition de s'assurer du respect des obligations réglementaires et d'en assumer la responsabilité. Cette délégation d'une partie du travail a pour objectif d'être le plus efficace possible, mais cela impose une notion de qualité dans le sens où il faudra évaluer les prestataires qui s'occuperont des missions concernées.

Par ailleurs, il y a encore l'objectif d'être transparent vis-à-vis du public concernant les coûts, et ainsi de briser certains tabous financiers persistants.

1.7 Classification des DM

La publication du règlement (UE) 2017/745 a entraîné de nombreux changements de classification. En effet, l'apparition de nombreuses nouvelles règles et la modification de certaines déjà existantes ont changé le niveau de risque de certains dispositifs, et ont ainsi obligé les fabricants à revoir leur stratégie afin de savoir s'ils continuent, ou non, à produire et commercialiser certains produits en mettant en place toutes les obligations réglementaires qui découlent de ce changement de classe.

Ainsi, parmi les nouveautés, nous pouvons retrouver :

- Un paragraphe a été rajouté à la règle 3 classant des dispositifs non invasifs possédant une ou des substances et destinés à un usage *in vitro* en classe III.
- Les deux derniers tirets ont été ajoutés à la règle 7 et classent les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage court en classe IIb s'ils sont destinés à subir une transformation chimique dans l'organisme ou s'ils sont destinés à administrer des médicaments.

- Les cinq derniers tirets ont été ajoutés à la règle 8 et classent notamment les implants actifs, implants mammaires et prothèses articulaires en classe III.
- Les deux derniers paragraphes ont été ajoutés à la règle 9 et introduisent deux nouveaux types de dispositifs actifs.
- Concernant la règle 10, une exception a été rajoutée au premier tiret. Il s'agit des dispositifs qui éclairent le corps du patient pour qu'il soit visible.
- La règle 11 portant sur les logiciels est nouvelle.
- La règle 18 concernant les dispositifs fabriqués à partir de tissus ou cellules d'origines humaine ou animale est nouvelle.
- La règle 19 sur les dispositifs incorporant un nanomatériau est nouvelle.
- La règle 20 abordant les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps destinés à administrer des médicaments par inhalation est nouvelle.
- La règle 21 concernant les dispositifs composés de substances ou combinaisons de substances destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice ou par application sur la peau est nouvelle.
- La règle 22 parlant des dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée est nouvelle.

Les nouvelles règles rédigées dans le règlement l'ont été afin de répondre aux besoins qui ont été exprimés ou qui se sont faits ressentir. L'émergence des nanomatériaux ou encore des logicielles en sont le parfait exemple.

1.8 Évaluation de conformité

Dans le règlement, l'évaluation de la conformité a été complètement réorganisée dans les annexes et certains articles par rapport à la directive. Pour rappel, celle-ci a pour objectif d'évaluer la conformité du dispositif, avant la mise sur le marché, dans le but d'obtenir le marquage CE. Pour cela, il existe plusieurs chemins possibles qui sont expliqués dans les annexes II, III, IX, X et XI de la réglementation et qui seront schématisés ci-après.

Mais avant de les expliquer, il est intéressant de noter la présence d'Eudamed dans les articles concernés, et notamment à l'article 57. En effet, les informations et notifications concernant

les certificats, les retraits ou refus de demandes de certificats de conformité sont disponibles sur cette base de données et sont disponibles pour les personnes et organismes concernés. Ceci permet de favoriser la communication et transmission d'informations.

Afin de mettre en évidence les changements, l'analyse sera effectuée en fonction des classes de dispositifs directement.

1.8.1 Classe I

Dans la directive, comme le montre la Figure 11, il fallait suivre l'Annexe VII. Ceci mettait en avant la rédaction de la documentation technique et la déclaration de conformité.

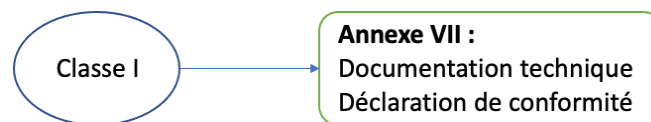


Figure 11 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe I selon la directive 93/42/CEE

Dans le règlement, la stratégie est similaire en suivant les annexes II et III, comme le montre la Figure 12, qui mettent aussi en avant la documentation technique, la déclaration de conformité, mais également la surveillance après commercialisation.



Figure 12 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe I selon le règlement 2017/745

1.8.2 Classes Is, Im, Ir

Auparavant, dans la directive, les classes Ir n'étaient pas encore représentées. Cependant, la stratégie est visible à la Figure 13.

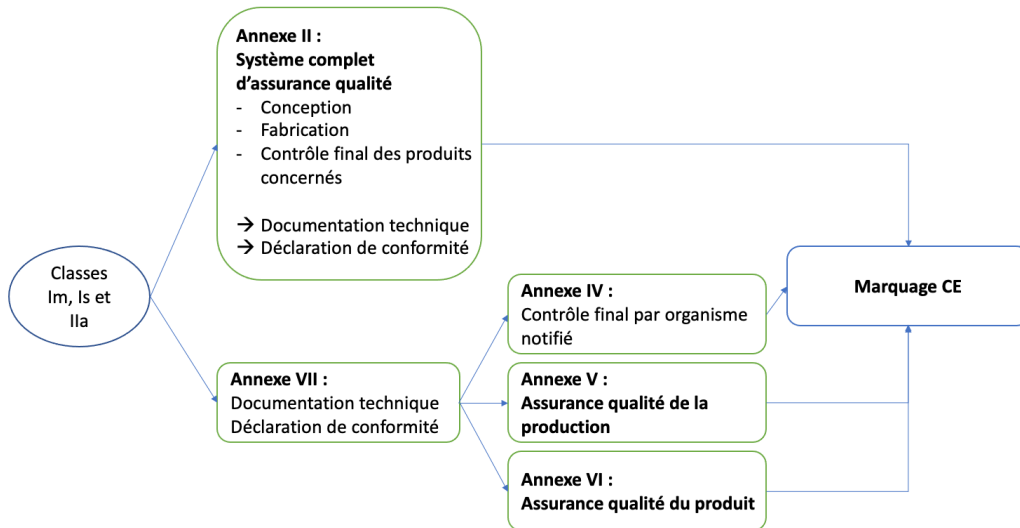


Figure 13 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM des classes Im, Is et Ila selon la directive 93/42/CEE

La nouveauté, avec le règlement, c'est qu'il y a l'introduction des DM de classe Ir, qu'il y a l'obligation de constituer une documentation technique, et celle de rédiger les documents nécessaires à la réalisation de la SAC. Le choix du SMQ peut être soit complet en suivant l'annexe IX, ce qui inclut la conception, soit uniquement centré sur la production, comme l'indique la Figure 14.

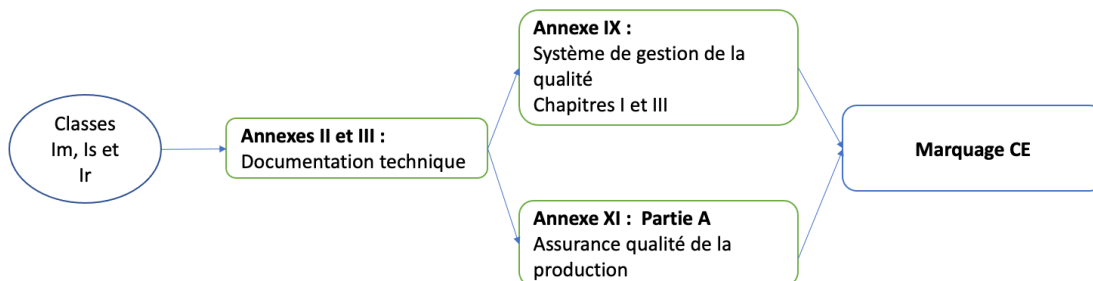


Figure 14 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM des classes Im, Is et Ir selon le règlement 2017/745

1.8.3 Classe Ila

Dans la directive, la démarche pouvait rejoindre celle des classes Is et Im à la Figure 13.

Dans la réglementation européenne, le fabricant peut choisir de ne suivre que l'annexe IX qui comprend un SMQ complet. Mais il est très important de noter que cette stratégie inclut, pour

les DM de classe IIa, mais également pour les DM de classe IIb, une évaluation qui va de pair avec la documentation technique.

La seconde stratégie est de réaliser la documentation technique et de rédiger les documents nécessaires à la SAC, et de mettre en place un SMQ centré sur la production ou alors la vérification du produit.

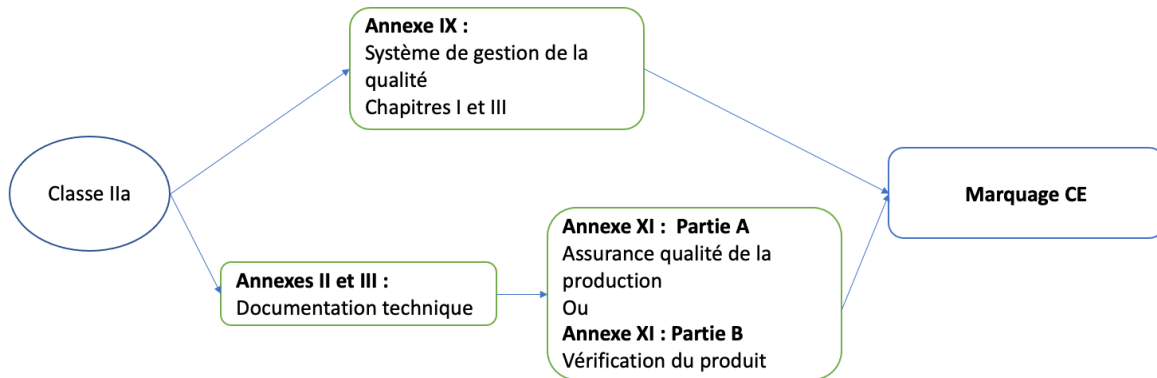


Figure 15 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM des classes IIa selon le règlement 2017/745

1.8.4 Classe IIb

Auparavant, les stratégies à suivre pour les classes IIb étaient similaires aux classes Is, Im et IIa de la directive. Cependant, l'ajout de l'examen « CE de type » induisait un contrôle de l'organisme notifié plus précis, en mettant en adéquation les lots de production et les lots statistiques.

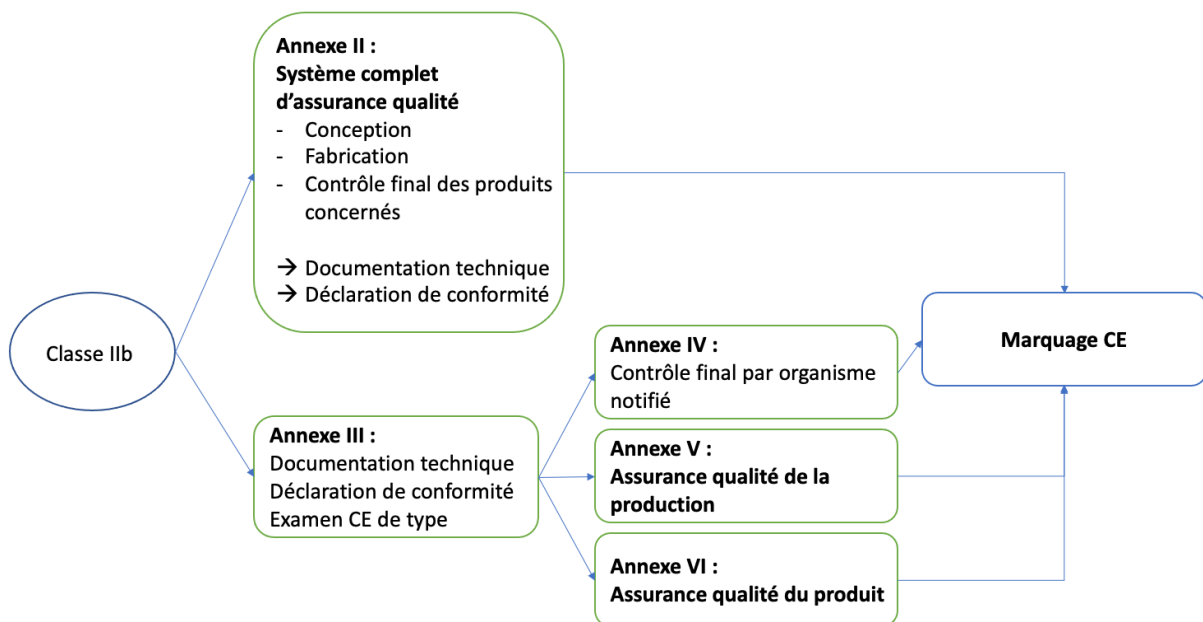


Figure 16 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe IIb selon la directive 93/42/CEE

De nos jours, il est à noter qu'une distinction est faite entre la classe IIb implantable et la classe IIb non implantable. Sur la Figure 17, représentant les IIb non implantables, nous pouvons retrouver l'examen CE de type qui a été transcrit en examen EU de type, mais dont l'utilité est similaire. Le reste de la stratégie est similaire aux classes IIa.

Concernant la classe IIb implantable, la seule différence majeure se situe sur l'annexe IX, avec la totalité des chapitres qui doit être suivie, comme cela est montré à la Figure 19.

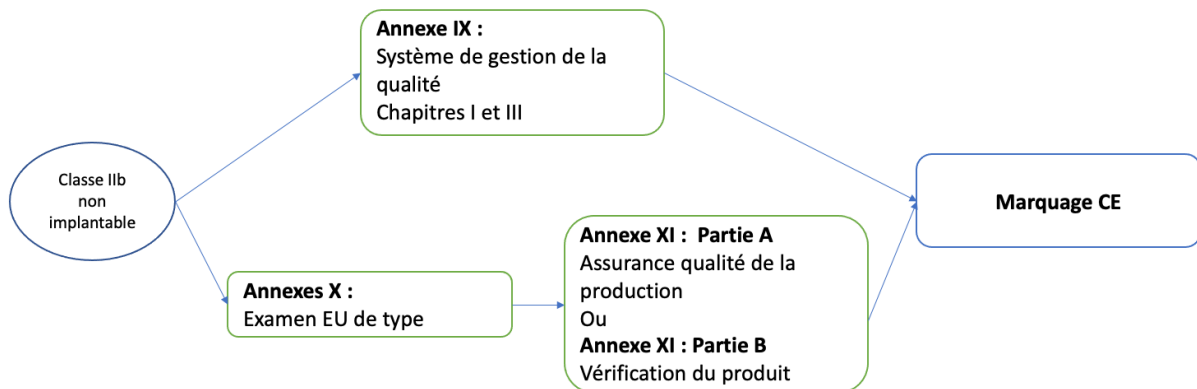


Figure 17 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe IIb non implantable selon le règlement 2017/745

1.8.5 Classe III

Par le passé, l'évaluation de la conformité d'un DM de classe III était similaire à celle d'un dispositif de classe IIb, mais jusqu'à un certain point. En effet, si la stratégie suivie suivait l'annexe II, il fallait rajouter un examen de la conception par un organisme notifié, ce qui débouchait sur un certificat valable cinq ans. Si le choix se portait initialement par le respect de l'annexe III, l'annexe VI, portant sur l'assurance qualité produit ne peut plus être suivie.

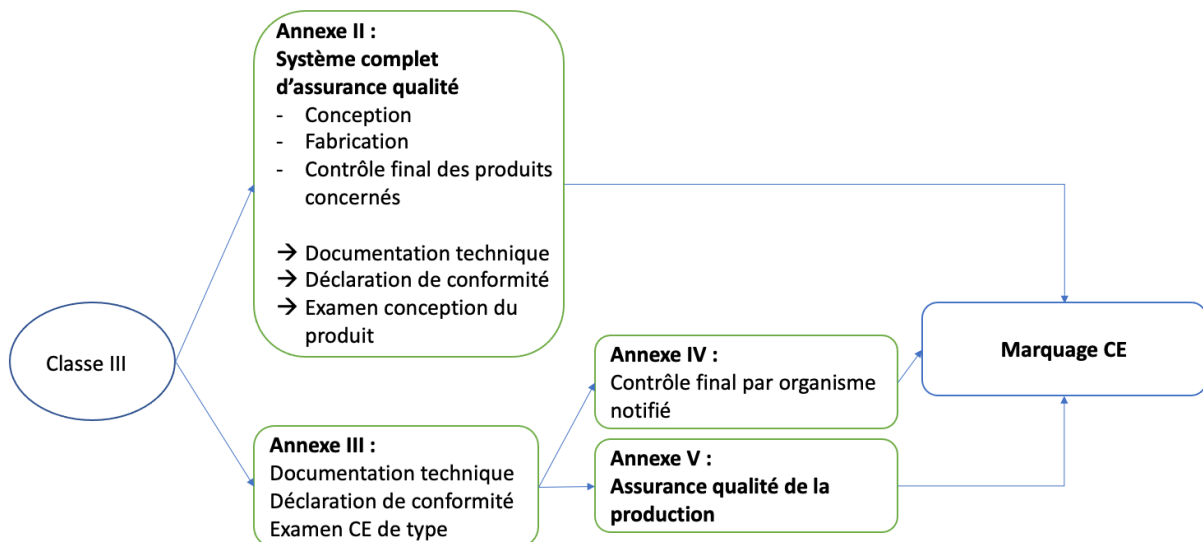


Figure 18 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe III selon la directive 93/42/CEE

Le règlement européen impose de suivre une des deux stratégies schématisées à la Figure 19 pour tout ce qui concerne les classes III. Contrairement aux classes IIb non implantables, tous les chapitres de l'annexe IX doivent être suivis.

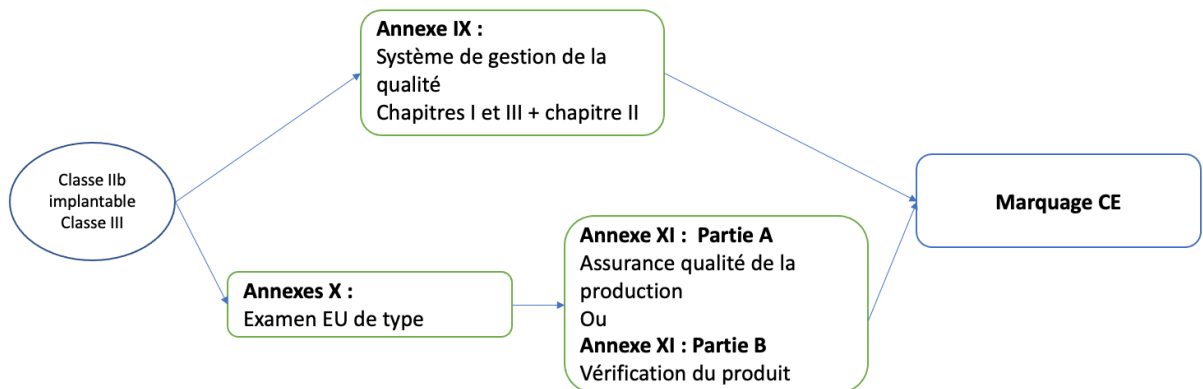


Figure 19 Stratégie de l'évaluation de la conformité pour un DM de classe IIb implantable ou un classe III selon le règlement 2017/745

Pour conclure sur l'ensemble des procédures d'évaluation de la conformité, celles-ci ont été simplifiées dans le règlement.

1. 9 Évaluation clinique et investigation clinique

Dans la directive, l'évaluation clinique n'était citée qu'au niveau de l'annexe X. Quant à l'investigation clinique, elle était citée au niveau de l'article 15. Dans le règlement, de nombreux articles ont été rajoutés, l'annexe XIV est consacrée à l'évaluation clinique et l'annexe XV à l'investigation clinique. Ainsi, il est déjà possible de constater que de nombreux éléments ont été rajoutés.

1.9.1 Évaluation clinique

La raison de réaliser une évaluation clinique est détaillée dans l'article 61 du règlement. Ainsi, cela a pour objectif de confirmer la conformité aux exigences générales et le caractère acceptable du rapport bénéfice/risque du dispositif.

Afin de vérifier plus facilement le contexte et le contenu de l'évaluation clinique, la méthodologie à suivre est indiquée, toujours à l'article 61. Ceci permet d'éviter que les investigateurs et les évaluateurs ne prennent trop de libertés pour obtenir les résultats souhaités, qui leurs seraient favorables, à tout prix. De plus, afin de les guider et de les aider, une nouvelle possibilité a été instaurée, pour les DM de classe IIb et III concernés, qui est de consulter un groupe d'experts avant d'effectuer une évaluation clinique ou investigation clinique. Ceci pourra s'avérer être très utile car dorénavant, il y a l'obligation de mener des investigations cliniques pour les classes III et les DM implantables, sauf exceptions.

S'il y avait déjà une notion de surveillance après commercialisation dans la directive, celle-ci est encore plus détaillée dans le règlement avec l'introduction du Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC) et du plan de surveillance après commercialisation. Ceci a pour objectif de récupérer des données afin de s'assurer des performances et de la sécurité des dispositifs libérés.

1.9.2 Investigation clinique

En ce qui concerne l'investigation clinique, des objectifs et des conditions à remplir, afin d'en mener une, ont été précisés. La sécurité des patients est également mise en avant grâce à

l'ajout de nombreux détails tels que leurs droits ou encore le consentement éclairé. Ceci passe aussi par des informations supplémentaires relatives aux conditions professionnelles et de formation que l'investigateur doit respecter.

Ce qui est intéressant de noter, c'est qu'au sein de la directive, seul un rappel à la déclaration de Helsinki, évoquant les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains (26), était fait. Dans le règlement, tout est beaucoup plus clair et détaillé. Ainsi, le consentement éclairé doit être écrit, daté, signé. De plus, toutes les informations devant être communiquées au patient, ou son représentant légal, sont précisées. Il est également écrit qu'il faut s'assurer que les informations communiquées soient comprises par le patient. Les cas des conditions à respecter pour les participants incapables, mineurs, femmes enceintes ou allaitantes est également expliqué. Ceci permet de bien détailler toutes les exigences à respecter par les investigateurs pour qu'il n'y ait plus d'ambiguïté ou liberté possible.

Ainsi, tout est beaucoup plus cadré pour assurer la protection et la sécurité des participants, et pour confirmer qu'ils aient bien accès à toutes les informations nécessaires avant de s'engager dans une investigation.

Mais quand faut-il réaliser une investigation clinique ? Cela dépend de plusieurs éléments. Le premier d'entre eux est la présence, ou non, de marquage CE. Suite au constat de la présence de ce marquage, différentes possibilités indiquent si oui, ou non, une investigation peut être menée. L'ANSM a très bien résumé les cheminements possibles, visibles à la Figure 20.

INVESTIGATION CLINIQUE CONFORMÉMENT AU RÈGLEMENT EUROPÉEN 2017/745 RELATIF AUX DISPOSITIFS MÉDICAUX (RDM) Voie réglementaire

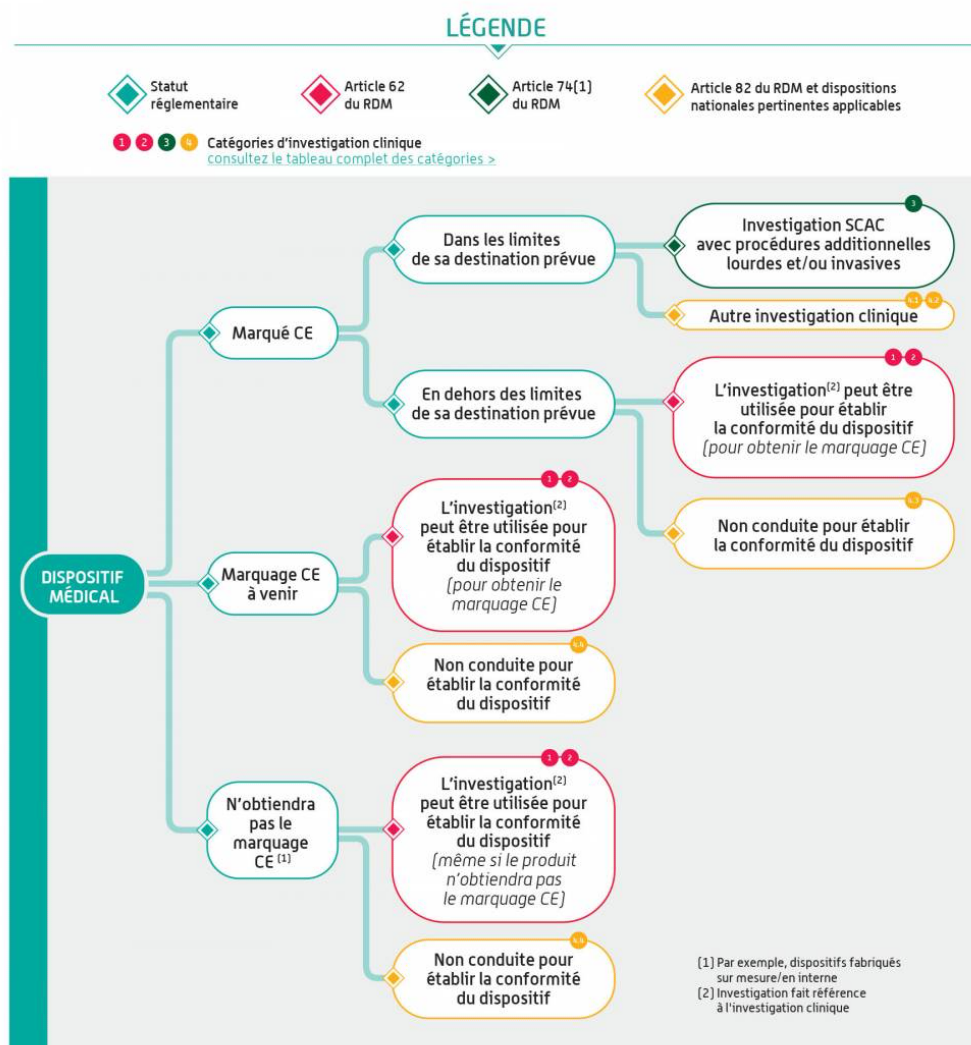


Figure 20 Quand réaliser une investigation clinique selon l'ANSM (27)

D'un autre côté, il est important de savoir qu'il existe deux types de procédures d'évaluation concernant les investigations cliniques :

- Procédure d'évaluation non coordonnée, ce qui signifie que les états membres concernés ne se concertent pas entre eux
- Procédure d'évaluation coordonnée, pendant laquelle les états membres impliqués échangent entre eux

1.9.2.1 Procédure d'évaluation non coordonnée

En ce qui concerne la procédure d'évaluation non coordonnée, la demande d'investigation est informatisée, via Eudamed, et est schématisé à la Figure 21. Le fait d'utiliser Eudamed permet de centraliser les informations à fournir pour chaque étape de la demande. Pour rappel, cette fonctionnalité n'est pas encore effective fin octobre 2021.

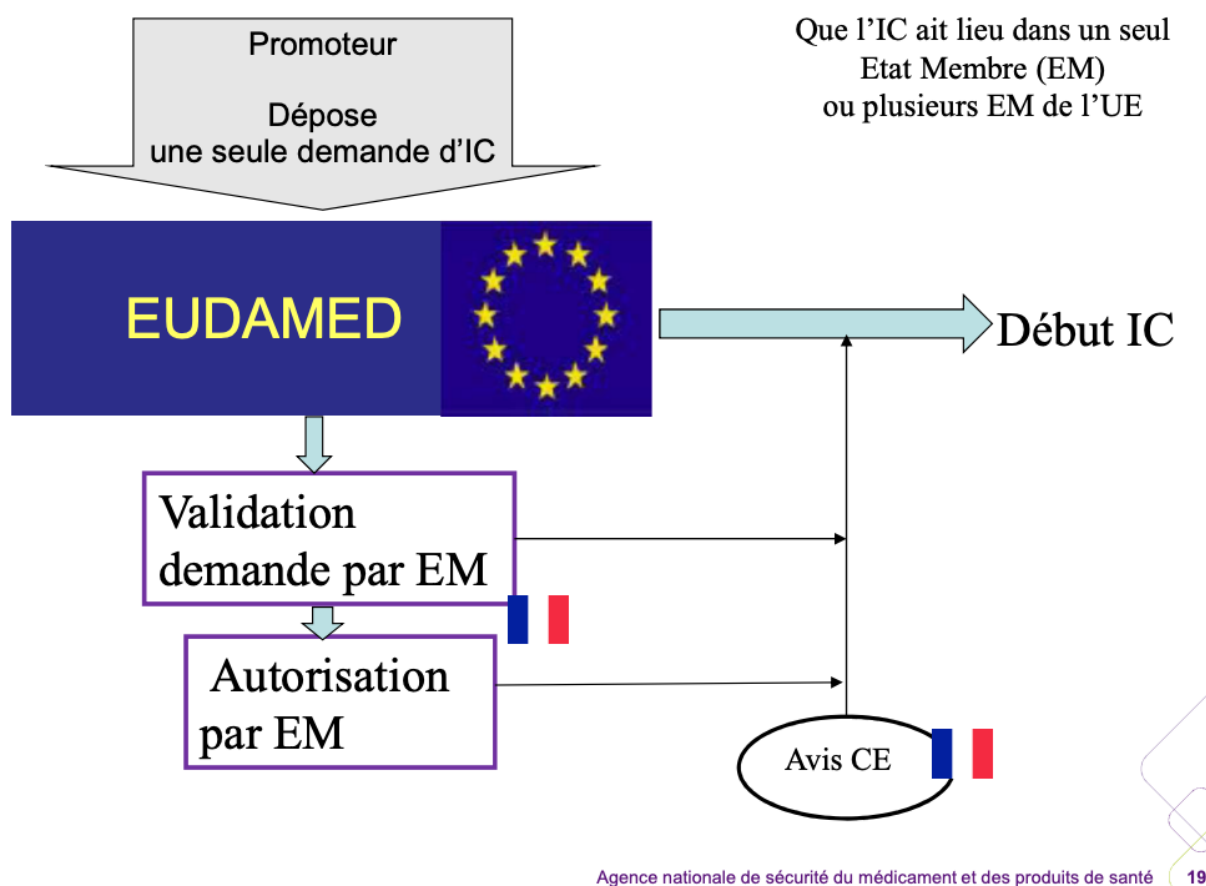


Figure 21 Procédure d'évaluation non coordonnée de investigations clinique selon l'ANSM

Par ailleurs, les étapes détaillées et les délais de l'évaluation de la demande d'investigation clinique sont beaucoup plus précis et sont représentés à la Figure 22.

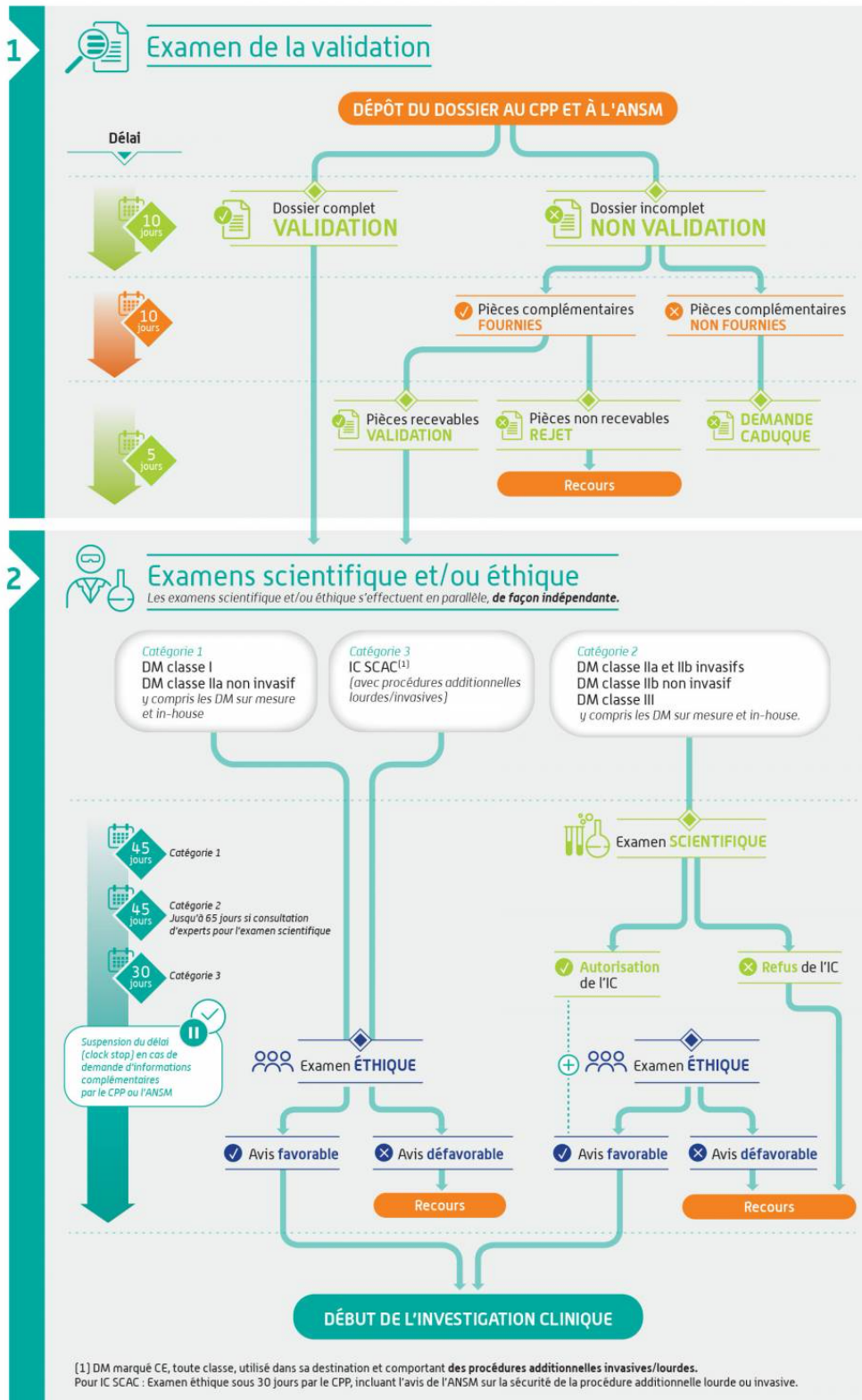


Figure 22 Schématisation d'une demande d'investigation clinique et des délais correspondant selon l'ANSM (27)

1.9.2.1 Procédure d'évaluation coordonnée

Concernant la procédure d'évaluation coordonnée, la différence majeure est la notion d'état membre coordinateur. Grâce à lui, les états membres n'effectuent qu'une seule et unique évaluation scientifique de la demande. Ceci peut être schématisé par la Figure 23.

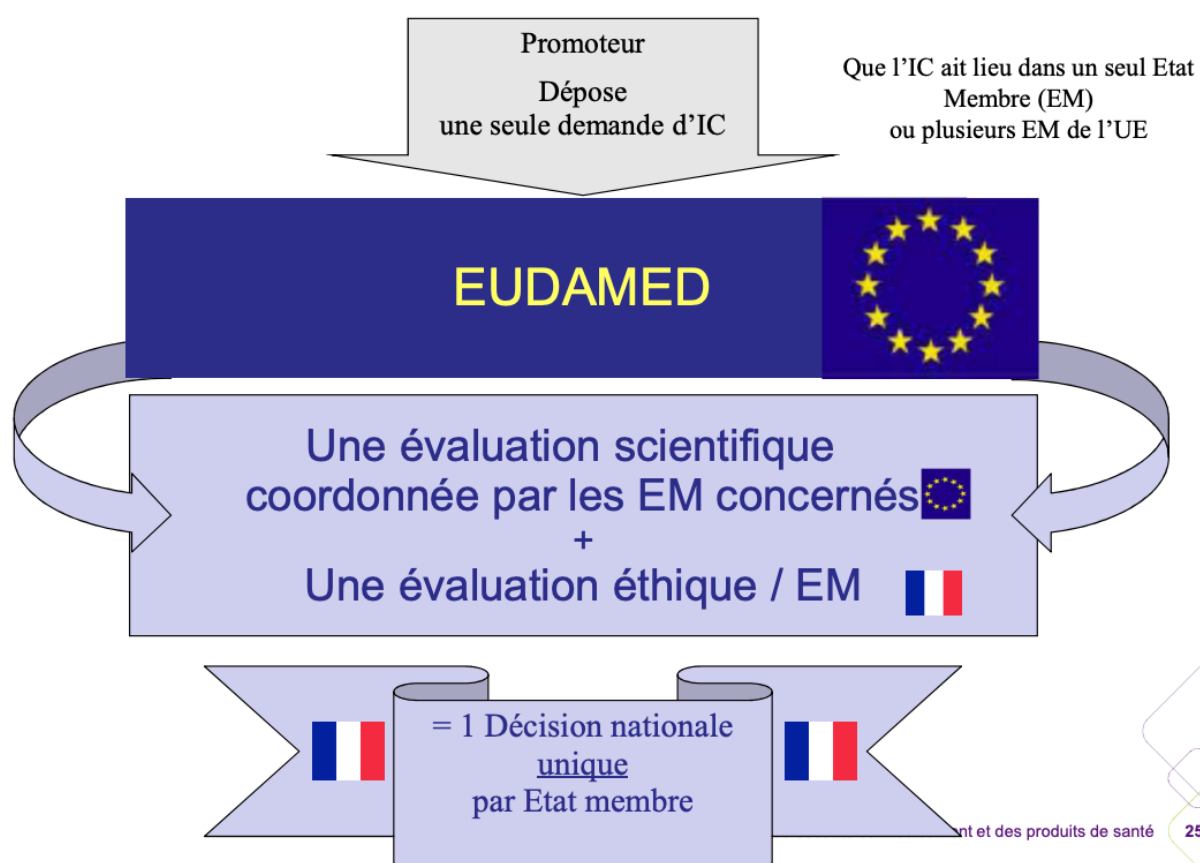


Figure 23 Schéma d'une évaluation coordonnée selon l'ANSM

Les délais de l'évaluation seront différents de l'évaluation non coordonnée, mais ne seront pas précisés dans ces travaux. En effet, cette procédure ne sera obligatoire qu'à partir du 27 mai 2027 au plus tôt. Avant cette date, le choix de l'appliquer, ou non, sera en fonction du promoteur et des états membres qui l'ont éventuellement mis en place.

1.10 Surveillance après commercialisation et vigilance

1.10.1 Surveillance Après Commercialisation

Dans la directive, au point 3 de l'annexe IV, 3.1 de l'annexe V et de l'annexe VI, 4 de l'annexe VII, il est précisé qu'une procédure systématique d'examen des données acquises sur les DM depuis leur production doit être faite. Ainsi, une légère notion de surveillance existait déjà. Dans le règlement, un système de surveillance après commercialisation (SAC) est expliqué à l'article 83, détaillé, avec notamment les objectifs que celui-ci doit atteindre.

L'atteinte de ces objectifs requiert de nouveaux documents tels qu'un plan de SAC, un rapport de SAC pour les classes I, un rapport de PSUR pour les classes IIa, IIb et III. Ceci permet d'avoir une traçabilité et une analyse des données de surveillance après commercialisation.

La SAC n'est pas qu'une simple gestion des réclamations. Elle s'inscrit dans une démarche proactive afin de récupérer les données des DM commercialisés dans le but de mettre en œuvre les actions nécessaires le cas échéant.

1.10.2 Vigilance

Dans le cadre de la vigilance, des déclarations d'incidents et risques d'incidents étaient et sont toujours obligatoires.

Par exemple, dans la directive, les incidents graves et risques d'incidents graves devaient obligatoirement être déclarés, sans délais, à l'autorité compétente. En parallèle, la déclaration des autres événements indésirables était facultative.

Dans le règlement, il y a quelques modifications. En effets, les incidents graves doivent être déclarés à l'autorité compétente :

- Dans les deux jours s'ils représentent une menace pour la santé publique
- Dans les dix jours s'il y a un décès ou une dégradation grave de l'état de santé du patient
- Dans les quinze jours pour les autres situations

De plus, si la cause de ces incidents est déterminée, il faudra communiquer le rapport périodique actualisé de sécurité.

Enfin, pour les incidents non graves et les effets indésirables attendus, un rapport de tendances est à rédiger, et devra être fourni à l'autorité compétente dans le cas d'une augmentation statistiquement significative.

Ainsi, dans la continuité des nouveaux documents à rédiger, un rapport de tendance doit l'être dans le cadre de la vigilance. Celui-ci doit, par ailleurs, être communiqué sur Eudamed afin de centraliser ces données, quand cette fonctionnalité de la plateforme sera opérationnelle.

1.11 Exigences générales en matière de sécurité et de performances

La première différence concerne la gestion des risques qui est beaucoup plus détaillée, pour tous les produits, qu'une simple analyse de risque. En effet, la rédaction d'un plan de gestion des risques est, par exemple, indiquée. Il est aussi précisé à plusieurs reprises que le risque doit être réduit autant que possible. Pour aider le fabricant à la réalisation de celle-ci, des outils tels que la norme ISO 14971, qui traite de l'application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux, peuvent être utilisés.

De plus, dans l'objectif d'éliminer ou réduire les risques liés à une erreur d'utilisation, le fabricant peut également utiliser la norme IEC 62366-1 qui aborde l'application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux.

Concernant les exigences relatives à la conception et à la fabrication, au chapitre II de l'annexe I, de nombreux ajouts ont également été effectués. Ainsi, le niveau de détails exigés sur tout ce qui concerne les substances a été élevé : les concentrations à respecter sont clairement indiquées dans le règlement, la présence de substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques doit absolument être justifiée si elles sont utilisées.

Des précisions ont également été apportées sur les propriétés relatives à la fabrication et à l'environnement, avec notamment l'élimination des dispositifs et de leur déchet qui doit se

faire de façon sûre. Par ailleurs impactés dans leur classification, les exigences concernant les logiciels ou encore les dispositifs implantables actifs ont notamment été inscrites dans cette annexe.

Enfin, de nombreuses informations ont été rajoutées sur l'étiquetage et la notice d'utilisation, telles que les moyens de protéger les patients de rayonnements, les systèmes de barrière stériles.

1.13 Documentation technique

Au sein de la directive, le contenu de la documentation technique était résumé dans seulement dix tirets. Dans le règlement, l'annexe II y est entièrement consacrée. Il est intéressant de noter que la documentation technique représente une très grande partie du règlement, que l'on pourrait estimer à un tiers de celui-ci.

Dans les nombreux ajouts se trouvent notamment l'IUD ou encore la documentation permettant de répondre aux exigences de la SAC. Nous pouvons aussi constater que l'évaluation clinique est concernée, avec, notamment, l'obligation de mener une investigation et évaluation clinique pour les DM de classe III.

Des organismes notifiés, tels que le GMED, ont publié des guides proposant une trame à suivre pour constituer la documentation technique nécessaire pour respecter le règlement (28).

1.14 DM sur mesure et n'ayant pas de finalité médicale

Contrairement à la directive, le cas particulier des dispositifs sur mesure est expliqué. Ainsi, tous les documents devant être fournis et renseignés par le fabricant sont cités. Ceux-ci doivent également être mis à disposition des autorités compétentes. Ainsi, il n'y a plus de flou juridique sur cette exception.

Abordés dans le premier article dans les champs d'application du règlement, les DM n'ayant pas de destination médicale sont cités à l'annexe XVI. Les lentilles de contact sont un exemple intéressant.

Enfin, cette liste n'est pas définitive car la commission pourra être amenée, à l'avenir, à la compléter si le besoin existe.

1.15 Dispositions transitoires

Un des derniers articles du règlement, en dehors des annexes, est l'article 120 abordant les dispositions transitoires. Celles-ci évoquent les exceptions applicables alors même que le règlement est entré en application le 26 mai 2021. La plus notable d'entre elles concerne la validité des certificats délivrés par des organismes notifiés. Ainsi, s'ils l'ont été, conformément à la directive 93/42/CEE à partir du 25 mai 2017, ils restent valables jusqu'à la fin de la période indiquée sur le certificat, qui ne peut excéder 5 ans et doit être au plus tard le 27 mai 2024. Ceci a été essentiel dans la stratégie de mise en application du règlement auprès de nombreux fabricants de DM. En effet, un bon nombre d'entre eux ont décidé de renouveler leur certificat avant le 26 mai 2021 pour s'accorder un délai supplémentaire.

1.16 Importance de la qualité

A travers les changements majeurs identifiés, le SMQ des fabricants devra être revu pour correspondre aux quelques nouveautés, et au changement de classe du dispositif le cas échéant.

Pour répondre à ces modifications, l'EN ISO 13485:2016 est toujours applicable et devrait être prochainement harmonisée avec le règlement en conséquence. En attendant qu'une nouvelle liste de normes harmonisées soit publiée par la commission, en plus des 5 normes publiées le 16 juillet 2021 (29), l'amendement A11:2021 a été publié par le CEN et le CENELEC, les organismes chargés de l'harmonisation des normes, le 9 septembre 2021 (30). Il contient les annexes ZA et ZB qui relient les exigences du règlement à des paragraphes de la norme. Ainsi, il est intéressant de noter que, lors de sa dernière révision en 2016, des modifications

impliquant la surveillance ou encore la gestion des incidents avaient été effectuées et suivent désormais l'avancée des exigences réglementaires.

Cependant, la norme EN ISO13485:2016 ne suffira pas à tout implémenter. En effet, la surveillance après commercialisation, ou encore le SCAC, nécessitent de nombreux documents et procédures pour pouvoir être mis en place. De plus, la mise en place de telles obligations ne peut pas être faite n'importe comment. C'est pourquoi la liste minimale exhaustive du contenu d'un SMQ est citée à l'article 10, article qui n'est pas cité dans les annexes ZA et ZB de l'amendement A11:2021 et qu'il faut donc s'assurer de respecter.

Enfin, la responsabilité de certaines missions devra également être revue avec l'instauration de la personne chargée de veiller au respect de la réglementation.

Par ailleurs, selon une enquête réalisée par Qualitiso (31), la mise à jour du système qualité par les fabricants est à la quatrième place des principales difficultés rencontrées par les fabricants. Ceci confirme l'impact qu'a la mise en place de la nouvelle réglementation auprès des fabricants.

Concernant les autres opérateurs économiques, il sera intéressant que ceux-ci possèdent des connaissances en qualité, et réglementaire, afin de vérifier que le fabricant respecte les exigences établies, ou pour maintenir, par exemple, le registre des réclamations à travers une bonne gestion documentaire. Certaines situations exigent, cependant, la mise en place d'un SMQ. En effet, l'importateur et le distributeur doivent en avoir un s'ils exercent une des activités de l'article 16, paragraphe 2. Pour cela, le guide MDCG 2021-23 est destiné aux organismes notifiés afin de les aider (32), et peut aussi aider les opérateurs économiques concernés dans la réalisation d'un SMQ.

La nécessité d'avoir un système qualité, ou en tous cas d'avoir des notions dans le domaine de la qualité, peut se retrouver au niveau des organismes notifiés. Au vu du protocole suivi pour l'évaluation de la demande effectuée par un organisme d'évaluation de la conformité, il vaut mieux avoir une démarche qualité interne très rigoureuse.

2. Conclusion de l'apport du Règlement

Pour conclure cette partie, nous pouvons constater que la sécurité a été accentuée en renforçant les exigences et contrôles des organismes notifiés, et en améliorant la surveillance après commercialisation. Les principaux changements du règlement permettent surtout une harmonisation dans l'Union Européenne et également une certaine transparence vis-à-vis des patients et des utilisateurs.

Mais jusqu'à quel point ces nouveautés et changements impactent-ils les dispositifs déjà présents sur le marché où ceux actuellement en cours de développement ? C'est ce que nous allons voir avec des exemples concrets.

Partie 3 : Exemples de mise en application des principales modifications du Règlement (UE) 2017/745 sur différents dispositifs, tout au long de leur cycle de vie

Les principales modifications du Règlement (UE) 2017/745 ayant été mises en évidence, analysons-les de manière plus concrète pour en évaluer l'impact sur chaque étape du cycle de vie, en France, en prenant un exemple de chaque classe. Les dispositifs et situations suivantes seront choisis :

- Classe Is : Compresse de gaze stérile, déjà sur le marché
- Classe IIa : Lentilles de contact non correctrices, déjà commercialisées
- Classe IIb : Lunette à oxygène, traitant des conditions potentiellement mortelles, déjà sur le marché
- Classe III : Pompe cardiaque implantable, en cours de développement par une start-up

A chacune de ces étapes, l'apport, le rôle et l'importance de la qualité seront mis en avant.

1. Développement

1.1 Définition des exigences de conception

Comme nous avons pu le voir dans la partie précédente, les exigences générales ont été revues avec de nombreux ajouts ou modifications. En plus de celles-ci se trouvent notamment des nouvelles règles de classification qui nécessitent, parfois, de revoir tout ce qui a été fait pendant cette étape de développement.

1.1.1 Classe Is : Compresse de gaze stérile

1.1.1.1 Classification

L'application du nouveau règlement n'a pas eu de conséquences sur la classe de ce dispositif. La règle qui le concerne est toujours la règle 4, premier tiret, à savoir « *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* ».

Cependant, si la classe de ce DM reste identique, des modifications sont à effectuer dans la documentation technique au niveau de l'évaluation biologique, de la gestion des risques ou encore de l'étiquetage et de la notice.

1.1.1.2 Évaluation biologique

L'évaluation biologique a vu son niveau de détails augmenter. La présence de substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques doit absolument être justifiée si elles sont utilisées. De manière générale, ces modifications vont aussi concerner les ajouts des lieux de réalisation de certaines étapes de fabrication et l'ajout de précisions supplémentaires en ce qui concerne les adjuvants de fabrication.

Il est possible de s'aider de certains guides mis à disposition par des organismes notifiés, comme celui du GMED sur l'évaluation biologique (33). Celui-ci se base sur la norme EN ISO 10993-1, qui reprend elle-même certaines exigences du règlement.

Il sera nécessaire de communiquer auprès des sous-traitants de fabrication, le cas échéant, pour récupérer toutes ces nouvelles données afin de respecter la nouvelle réglementation.

1.1.1.3 Gestion des risques

Dans le règlement, la rédaction d'un plan de gestion des risques est indiquée. Celui-ci a été repris par la norme ISO 14971:2019, qui traite de l'application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux, et qui, même s'il ne s'agit pas d'une norme harmonisée, reste cependant

une norme référence très utilisée par les fabricants de DM. C'est pour cela que sa dernière révision a été effectuée après la publication du règlement (UE) 2017/745.

Un autre outil pouvant aider à respecter ces nouvelles exigences en matière de risque concerne l'ISO/TR 24971:2020 qui présente les recommandations relatives à l'application de l'ISO 14971. Par exemple, à travers son annexe A, une liste de questions a pour objectif d'aider le fabricant à identifier de nouveaux risques sur ses produits.

Cependant, le système de gestion des risques s'est également vu renforcer avec la surveillance après commercialisation et le suivi clinique après commercialisation qui ont pour objectif de surveiller la performance et de détecter de nouveaux risques sur les DM. Ceci sera expliqué dans le point 4.

Pour rappel, la gestion des risques a pour but de maîtriser les risques des dispositifs et de les réduire autant que possible. Un de ces moyens de maîtrise passe par l'étiquetage et la notice.

1.1.1.4 Étiquetage et notice

Dans les exigences relatives aux informations fournies avec le dispositif, des nouveautés sont apparues sur l'étiquette et la notice des dispositifs. Des indications telles que l'IUD, la date de fabrication pour les produits stériles, ou encore l'indication permettant de reconnaître le conditionnement stérile et les systèmes de barrière stériles, doivent figurer sur les supports correspondants. Ainsi, tous les visuels des conditionnements et les notices doivent être revus. Pour s'aider, le fabricant peut s'appuyer sur la norme ISO 15223-1:2021 qui indique les logos pouvant être utilisés. Cette norme n'est pas encore harmonisée au vu du règlement, mais elle devrait l'être prochainement.

1.1.2 Classe IIa : Lentilles de contact non correctrices

1.1.2.1 Classification

Concernant les lentilles de contact non correctrices, elles n'étaient dans le scope d'aucune législation auparavant. Celles-ci sont maintenant régies par le règlement. En effet, elles sont inscrites au premier point de la liste figurant à l'annexe XVI, à savoir la liste des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale prévue.

La règle s'appliquant est la 5, deuxième tiret : « *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 IIa s'ils sont destinés à court terme [...]* ».

1.1.2.2 Évaluation biologique

L'intégration de ce dispositif au champ d'application du règlement nécessite de constituer l'ensemble de la documentation technique, et ainsi l'évaluation biologique afin d'évaluer la biocompatibilité des substances et matériaux utilisés. Cette évaluation permet d'attester d'un certain niveau de sécurité en confirmant l'absence de risque biologique.

La série de normes ISO 10993, dont certaines vont être harmonisées au regard du règlement, permet de mettre en œuvre de nombreux tests. En dehors de la norme EN ISO 10993-1:2018, document maître facilitant la compréhension des mécanismes de la réponse tissulaire, et de la norme EN ISO 10993-2:2006, traitant des exigences concernant la protection des animaux, elles sont réparties en deux grandes catégories :

- Caractérisation physico-chimique
- Tests biologiques

Ainsi, en fonction des caractéristiques des matériaux choisis, il faudra appliquer l'EN ISO 10993-10:2013 expliquant les essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée, ou alors la norme ISO 10993-23:2021, publiée début 2021 et traitant de manière beaucoup plus concrète les essais d'irritation (34).

1.1.2.3 Gestion des risques

En plus des éléments du point 1.1.1.3, le système de gestion des risques sera à créer afin de mettre en place un réel suivi concernant la sécurité des utilisateurs et de pouvoir adapter le produit en conséquence,

1.1.2.4 Étiquette et notice

L'étiquette devra être complétée avec les exigences réglementaires, dont les nouveautés citées au point 1.1.1.4. Quant à la notice, celle-ci pourra être présente afin d'expliquer au patient comment utiliser le dispositif de la bonne façon afin de limiter les risques.

1.1.3 Classe IIb : Lunettes à oxygène

1.1.3.1 Classification

Les lunettes à oxygène font partie des DM dont la classification a été impactée. En effet, sous la directive, le DM était classé IIa selon la règle 5, troisième tiret « *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 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* ». Cependant, l'introduction de la nouvelle règle 20 dans le règlement a réattribué la classe de ce dispositif : « *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* ».

Cette classification est d'ailleurs confirmée par le guide MDCG 2021-24, publié en octobre 2021, portant sur la classification des dispositifs médicaux (35).

Pour tout ce qui a trait à l'évaluation biologique et à la gestion des risques, les changements sont similaires à la classe Is. Il est ainsi possible de se référer aux parties 1.1.1.2 et 1.1.1.3.

Ce changement de classe entre la directive et le règlement nécessite, cependant, de revoir certains éléments, comme la notice.

1.1.3.2 Étiquette et notice

Il est intéressant de savoir que les notices d'utilisation ne sont pas obligatoires pour les dispositifs de classe I et IIa comme indiqué à l'annexe I, chapitre III, point 23.1.d), si « *ceux-ci peuvent être utilisés en toute sécurité sans l'aide d'une telle notice [...]* ». Suite à son passage en classe IIb, une notice doit ainsi être rédigée et respecter les exigences citées au point 23.4 de cette même annexe.

En ce qui concerne l'étiquette, les modifications sont identiques à la partie 1.1.1.4.

1.1.4 Classe III : Pompe cardiaque implantable

1.1.4.1 Classification

Le DM étant en cours de développement, il doit forcément respecter les exigences du règlement (UE) 2017/745.

La règle de classification suivie est la règle 8, deuxième tiret « *Tous les dispositifs implantables invasifs de type chirurgical pour un usage à long terme relèvent de la classe IIb, sauf [...] 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* ».

1.1.4.2 Évaluation biologique

En complément de ce qui a été dit aux points 1.1.1.2 et 1.1.2.2, ceci permet d'évaluer la biocompatibilité des matériaux utilisés, ce qui est d'autant plus important quand le DM est implantable et destiné à rester plusieurs années au sein de l'organisme du patient.

1.1.4.3 Gestion des risques

En plus des éléments du point 1.1.1.3, le système de gestion des risques sera à compléter, réajuster et revoir en fonction des investigations précliniques et cliniques effectuées.

1.1.4.4 Étiquette et notice

Les informations concernant l'étiquette et la notice sont similaires au point 1.1.1.4. Cependant, une nouveauté, la carte d'implant, citée à l'article 18 du règlement, sera aussi à préparer.

1.2 Conception et prototypage

Dans cette partie, les compresses de gaze stériles et les lunettes à oxygène ne seront pas abordées.

1.2.1 Lentilles de contact non correctrices

Ce produit étant nouvellement régi par la législation des DM, il sera nécessaire de mettre à disposition à l'organisme notifié, et à l'autorité compétente, un dossier de conception, dont le contenu est, pour rappel, cité à l'annexe II. Toujours selon cette annexe, il faudra également fournir « *les informations et spécifications complètes, y compris concernant les processus de fabrication et leur validation [...]* »

1.2.2 Pompe cardiaque implantable

Comme pour les lentilles de contact non correctrices, un dossier de conception est à constituer.

Par ailleurs, dans la majorité des cas, il est très compliqué pour une start-up de pouvoir concevoir toutes les pièces de son produit. La solution dans cette situation est de maîtriser la conception mais de sous-traiter la fabrication. Ceci implique donc une totale maîtrise des fournisseurs.

Pour cela, il est nécessaire de passer par la réalisation de contrat et autres cahiers des charges qui vont définir les exigences, à la fois techniques souhaitées par le fabricant, mais également réglementaires. Cette maîtrise des sous-traitants se fait via la mise en place du système de management de la qualité qui sera de nouveau abordé dans la partie 1.7.

1.3 Investigations précliniques

Dans cette partie, seuls les DM de classe IIa et III seront abordés.

1.3.1 Lentilles de contact non correctrices

En ce qui concerne les lentilles de contact non correctrices, des données précliniques doivent être apportées. Comme expliqué dans l'annexe II du règlement, celles-ci peuvent être :

- « *Les résultats d'essais [...] sur des animaux, et d'évaluations contenus dans la littérature publiée qui sont applicables au dispositif, compte tenu de sa destination, ou à des dispositifs similaires, concernant la sécurité préclinique du dispositif et le respect des spécifications.*
- *Des informations détaillées relatives à la conception des essais, aux protocoles d'essai ou d'étude complets, aux méthodes d'analyse des données, ainsi que des synthèses de données et des conclusions des essais concernant en particulier :*
 - *la biocompatibilité du dispositif, y compris le recensement de tous les matériaux en contact direct ou indirect avec le patient ou l'utilisateur,*
 - *la caractérisation physico-chimique et microbiologique [...] »*

Ainsi, en plus de la série de normes ISO 10993 citée au point 1.1.2.2, il est possible pour le fabricant d'exploiter des données précliniques issues de la littérature scientifique.

1.3.2 Pompe cardiaque implantable

En plus de ce qui a été dit au point 1.3.1, cette classe de risque étant la plus élevée, le règlement exige maintenant que des essais cliniques soient réalisés de manière systématique.

Mais avant de les réaliser sur l'Homme, un passage sur les animaux doit être effectué, que si nécessaire, ce qui sera le cas pour une pompe cardiaque implantable. La réalisation de ces essais doit respecter des conditions bien précises expliquées par l'Inserm (36).

1.4 Investigations cliniques

Dans cette partie, seule la pompe cardiaque implantable sera abordée. En effet, les fabricants de lentilles de contact non correctrices n'ont pas l'obligation de réaliser des investigations cliniques.

Les investigations précliniques ayant été réalisées sur les animaux, les investigations cliniques sur l'Homme peuvent être conduites. Celles-ci sont d'ailleurs obligatoires pour les DM de classes III et pour les DM implantables. Cependant, quelques exceptions, citées à l'article 61 du règlement, existent afin d'éviter de dépenser des milliers d'euros dans leurs réalisations et sont notamment :

- Modification d'un dispositif déjà commercialisé
- Démonstration de l'équivalence avec un dispositif déjà commercialisé

Dans le deuxième cas, s'il s'agit d'un dispositif commercialisé par un autre fabricant, un contrat devra être rédigé entre les deux opérateurs économiques. Il aura pour but d'autoriser le fabricant du DM en cours de développement à accéder à la documentation technique du DM commercialisé.

Dans le cas où les exceptions ne peuvent pas être appliqués et que le recours aux investigations cliniques est donc obligatoire, il existe la possibilité de recourir à des évaluateurs indépendants qui auront l'objectif d'examiner la stratégie de développement clinique. Si le fabricant décide d'avoir leurs avis, cela devra être documenté dans le rapport d'évaluation clinique.

Afin de mener ces investigations, comme expliqué dans la partie 2, un plan et protocole d'investigation clinique devront, entre autres être rédigés, tout comme une brochure informative qui sera à destination des patients, comme expliqué dans l'annexe XV du

règlement. Il faudra également choisir un type d'évaluation, coordonnée ou non coordonnée, avec la demande déposée sur Eudamed. Ensuite, l'investigation et les essais cliniques pourront être menés si l'autorisation a été accordée, et les résultats devront être renseignés dans le rapport d'évaluation clinique, dont un modèle est disponible grâce au guide MDCG 2021-23 (32).

1.5 Validation des procédés de fabrication

Comme expliqué dans la partie 1, au point 5.1.5, une fois la conception du dispositif effectuée, celle du procédé de fabrication est nécessaire. Ceci est d'autant plus valable pour les deux dispositifs n'ayant pas encore été régis par une réelle législation, à savoir les lentilles de contact non correctrices et la pompe cardiaque implantable.

Cependant, une nouveauté du règlement peut nécessiter la validation d'un procédé. Il s'agit du marquage de l'IUD.

Si celui-ci est effectué par le fabricant lui-même, qu'il a installé un nouvel équipement relatif à ce marquage et que la méthode, par exemple au laser, est nouvelle dans le processus de fabrication du dispositif, il sera nécessaire de valider la méthode concernée et de qualifier l'installation.

Il faudra également vérifier que cette nouvelle méthode n'entraîne pas une quelconque détérioration des dispositifs en question.

1.6 Finalisation de la documentation technique

Toutes les informations des exigences générales sont situées dans la documentation technique. Ainsi, celle-ci devra être finalisée en ce qui concerne la pompe cardiaque, et les mises à jour devront être effectuées pour les produits déjà commercialisés.

Par ailleurs, il sera important de récupérer l'ensemble des informations auprès des fournisseurs et sous-traitants concernés le cas échéant. Une sensibilisation au règlement sera parfois nécessaire pour expliquer l'augmentation du niveau d'information exigé. De plus, cela

pourra nécessiter de revoir les différents contrats et cahiers des charges avec ces interlocuteurs.

Afin de compléter la documentation technique, et notamment la déclaration de conformité, il faut également obtenir l'IUD-ID de base en sollicitant un des organismes d'attribution GS1, HIBCC, ICCBBA ou IFA.

1.7 Mise en place du SMQ

Il est intéressant de savoir que les procédures, et autres instructions, sont les moyens permettant de respecter les exigences générales. En effet, à travers elles, le fabricant explique ce qu'il met en place pour se conformer à la réglementation, ce qui se traduit par la mise en place des documents constituant le dossier technique.

Ces procédures sont inscrites dans un système de management de la qualité, qui peut lui-même se baser sur la norme EN ISO 13485:2016.

Une nouveauté sera tout de même à renseigner pour l'ensemble des classes de risques pris en exemple ici. Il s'agit de la personne chargée de veiller au respect de la réglementation. Les fonctions de cette personne devront être renseignées très rapidement au sein du SMQ, et il faudra également la déclarer sur la base de données Eudamed quand celle-ci sera opérationnelle.

Dans le cas des dispositifs étant déjà commercialisés, il est possible de mettre un place un change control, qui est un moyen d'évaluer l'impact sur la qualité et conformité du dispositif, en déterminant toutes les actions et les moyens nécessaires à la mise en application de ce règlement. Ceci permet de planifier les étapes et d'anticiper d'éventuels soucis.

2. Marquage CE

Comme indiqué dans la partie 1 au point 5.2, lors de cette étape, le SMQ est évalué par l'organisme notifié pour l'obtention du marquage CE. Pour cela, il existe différentes façons de l'implémenter, comme expliqué dans la partie 2, au point 1.8. Cette stratégie devra commencer à être définie lors de l'étape précédente.

Une autre stratégie pouvait être établie en ce qui concerne les DM déjà commercialisés avant le 26 mai 2021, date d'application obligatoire du règlement (UE) 2017/745. Celle-ci était de renouveler, avant cette date, le certificat attestant de la conformité à la directive 93/42/CEE, et permettant d'obtenir le marquage CE. Cette manœuvre permettait d'avoir une date d'expiration au plus tard le 26 mai 2024, date à laquelle tous les DM doivent être conformes au règlement. De ce fait, trois ans supplémentaires pouvaient être obtenus afin de mettre en place toutes les obligations du règlement.

3. Commercialisation

Lors de l'étape de commercialisation, plusieurs éléments sont à prendre en compte par rapport à la directive 93/42/CEE. En effet, il faut effectuer l'enregistrement des opérateurs économiques, des dispositifs et de l'IUD-ID de base sur Eudamed. Ceci est désormais obligatoire, et font partie de deux des seules fonctionnalités opérationnelles de cette base de données en novembre 2021.

Par ailleurs, l'article 16 du règlement est également une nouveauté qui a la finalité de faire respecter les obligations du fabricant aux distributeurs et importateurs dans certaines conditions. Par exemple, s'ils décident de mettre à disposition un DM sous leur propre marque ou de modifier sa destination, ils devront s'acquitter des exigences réglementaires applicables au fabricant et mettre en place, en outre, un SMQ.

En ce qui concerne le DM de classe III implantable, l'article 18 du règlement sera également à respecter. Ce dernier explique ce que doit contenir la carte d'implant, ainsi que les

informations à fournir aux patients ayant un DM implantable. A terme, cela doit renforcer la sécurité du patient en lui donnant toutes les informations nécessaires, mais également permettre une meilleure transparence entre le patient et le fabricant.

Un guide MDCG, publié en mai 2021 peut aider les fabricants à comprendre ce qu'est la carte d'implant et les termes à utiliser (35).

4. Suivi après commercialisation

La gestion des risques a été extrêmement renforcée dans le règlement 2017/745 à travers le suivi après commercialisation. En effet, la création de nombreux documents est exigée, comme :

- Le plan de SAC
- Le rapport de SAC pour le dispositif de classe I
- Un rapport périodique actualisé de sécurité pour les classes IIa, IIb et III
- Le plan de SCAC, dont un modèle est disponible grâce au guide MDCG 2020-7 d'avril 2020 (35)
- Le rapport de SCAC, dont un modèle est disponible grâce au guide MDCG 2020-8 d'avril 2020 (35)
- Le rapport de tendance

Certains de ces rapports et certaines informations concernant la vigilance devront être communiqués à l'autorité compétente et déposés sur la plateforme Eudamed, quand celle-ci sera complètement opérationnelle. Pour rappel, les délais pour signaler des incidents graves sont disponibles à la partie 2, point 1.10.2.

La SAC est une démarche proactive dans le sens où elle peut s'appuyer sur des enquêtes auprès des patients afin d'avoir des remontées différentes des réclamations clients, ou encore surveiller les DM similaires.

L'objectif est de mettre en lumière d'éventuels risques non identifiés ou sous-évalués lors de la conception du DM, afin de mettre en place des actions correctives et préventives

nécessaires le plus rapidement possible. A terme, cela devrait éviter des nouveaux scandales sanitaires.

Par ailleurs, la personne chargée de veiller au respect de la réglementation a aussi une importance sur le suivi après commercialisation. Elle doit s'assurer que le DM respecte toujours les exigences en vigueur, que ce soit par l'intermédiaire d'une veille réglementaire et normative, ou par les remontées des utilisateurs. Ces dernières peuvent en effet, dans certains cas, mettre en lumière des risques non préalablement identifiés et ainsi non maîtrisés.

Le SMQ a son importance dans l'implémentation de ces nouvelles exigences, que ce soit à travers les procédures qui doivent être rédigées pour introduire ces documents au sein des entreprises, par les moyens mis en œuvre pour récupérer les données nécessaires, ou par l'organisation annuelle des services afin de remplir ces rapports dans les délais escomptés. Il s'agit d'une charge de travail non négligeable qui nécessitera une sensibilisation des personnes s'occupant de remplir ces documents pour qu'elles en comprennent l'importance.

5. Élimination

Auparavant, dans la directive, seule la phrase « *les précautions à prendre contre tout risque spécial ou inhabituel lié à l'élimination du dispositif* » était citée dans les exigences liées à la notice d'utilisation, dans l'annexe I. Dans le règlement, l'élimination des déchets est considérée comme étant une exigence relative à la conception et à la fabrication, comme le montre le paragraphe 14.7 de l'annexe I « *Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à favoriser leur élimination sûre et l'élimination sûre des déchets associés par l'utilisateur, le patient ou toute autre personne. À cet effet, les fabricants recensent et expérimentent des procédures et des mesures permettant une élimination sûre de leurs dispositifs après utilisation. Ces procédures sont décrites dans la notice d'utilisation.* »

Il est également intéressant de noter que le règlement cite, dans les considérations initiales, l'IUD comme étant un moyen permettant d'aider à l'élimination des déchets.

D'après le règlement, le fabricant est responsable de son DM et de la qualité de celui-ci jusqu'à son élimination. Cette dernière doit également se faire selon certaines exigences, qui dépendent également de la réglementation des pays. Ces éléments doivent être renseignés dans des procédures et font partie de ce qui doit apparaître sur la notice du DM, et le conditionnement le cas échéant. Un contrôle qualité des emballages et notices sera donc à effectuer pour s'assurer que ces informations soient bien présentes.

5.1 Classe Is : Compresse de gaze stérile

En ce qui concerne les compresses de gaze stériles, les indications concernant l'élimination devaient déjà être présentes. En effet, en France, les compresses de gaze stériles utilisées sont considérées comme étant des Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI) « mous ». Elles doivent être jetées dans des conteneurs cartons (37) avant d'être éliminées selon la réglementation en vigueur, à savoir l'incinération dans la majorité des cas.

5.2 Classe IIa : Lentilles de contact non correctrices

Les lentilles de contact sont considérées comme étant des déchets ménagers (38), et seront ainsi incinérées. Cette information doit maintenant figurer sur la notice et l'étiquette du dispositif.

5.3 Classe IIb : Lunettes à oxygène

Les lunettes à oxygène sont, comme les lentilles de contact, considérées comme des déchets ménagers (39) et seront également incinérées. Cette information doit également maintenant figurer sur la notice et l'étiquette du dispositif.

5.4 Classe III : Pompe cardiaque implantable

L'élimination d'un DM comme la pompe cardiaque est plus complexe. En effet, étant composée de nombreux matériaux, dont certains électroniques, il faudra effectuer un potentiel recyclage et une élimination composant par composant. Cette information essentielle doit donc apparaître sur la notice, l'étiquette et autres documents correspondants.

6. Conclusion

Plusieurs facteurs sont importants dans la mise en application du règlement. Un dispositif déjà commercialisé sous directive n'aura pas les mêmes difficultés à le respecter qu'un DM en cours de développement. En effet, comme synthétisé sur le Tableau 1 ci-après, le DM de classe Is devra principalement revoir sa documentation technique en la complétant ou en rédigeant de nouveaux documents. Ceci nécessitera la mise à jour du système de management de la qualité, ce qui sera d'autant plus difficile pour les petites entreprises au vu de leur faible effectif.

Tableau 1 Synthèse des ajouts et modifications du règlement sur le DM de classe Is

Classe Is : Compresse de gaze stérile, déjà sur le marché				
Étapes du cycle de vie		Ajouts ou modifications du Règlement (UE) 2017/745		Commentaires
Développement	Définitions des exigences de conception	Classification		Pas de changement par rapport à la directive.
		Évaluation biologique	Augmentation du niveau de détails exigés, notamment sur l'origine et la nature des substances utilisées.	Certains guides sont mis à disposition par des organismes notifiés.
		Gestion des risques	Rédaction d'un : <ul style="list-style-type: none"> - Plan de gestion de risques - Plan de SAC - Rapport de SAC - Plan de SCAC - Rapport de SCAC - Rapport de tendance Renforcement de la surveillance après commercialisation et du suivi clinique après commercialisation.	Outils disponibles : <ul style="list-style-type: none"> - ISO 14971:2019 - ISO/TR 24971:2020 - Guide MDCG 2020-7 d'avril 2020 - Guide MDCG 2020-8 d'avril 2020
		Étiquetage et notice	Nouvelles indications : <ul style="list-style-type: none"> - IUD - Date de fabrication - Indication permettant de reconnaître le conditionnement stérile et les systèmes de barrière stériles 	Outil disponible : <ul style="list-style-type: none"> - ISO 15223-1:2021

	Conception et prototypage		Pas de changement par rapport à la directive.
	Investigation préclinique		Pas de changement par rapport à la directive.
	Investigation clinique		Pas de changement par rapport à la directive.
	Validation des procédés de fabrication	Validation du procédé de marquage de l'IUD le cas échéant.	
	Finalisation de la documentation technique	Mise à jour des documents concernés. Obtention de l'IUD-ID de base.	Communiquer auprès des sous-traitants de fabrications et des fournisseurs pour récupérer toutes les informations nécessaires.
	Mise en place du SMQ	Personne chargée de veiller au respect de la réglementation. Modifier les procédures et instructions pour inclure les nouveaux documents devant être rédigés. Rédiger la stratégie de respect de la réglementation. S'enregistrer sur Eudamed en tant que fabricant. Enregistrer la personne chargée de veiller au respect de la réglementation (fonctionnalité non encore disponible).	Outil disponible : - EN ISO 13485:2016
	Marquage CE	Adapter la stratégie pour l'évaluation de la conformité.	

Commercialisation	Enregistrement des opérateurs économiques sur Eudamed. Apposer l’IUD sur le dispositif et les conditionnements (date limite non encore atteinte).	
Suivi après commercialisation	Alimenter le : <ul style="list-style-type: none"> - Rapport de SAC - Rapport de SCAC - Rapport de tendance Nouveaux délais de déclaration des événements indésirables graves à l’autorité compétente.	
Élimination		Pas de changement par rapport à la directive.

Quant au DM de classe IIa, à savoir les lentilles de contact non correctrices, il s’agit d’un cas intéressant à prendre en compte. Auparavant situé dans un flou juridique l’entourant, ce dispositif rentre maintenant dans le champ d’application du règlement et doit en respecter toutes les exigences. Le Tableau 2, ci-après, résume ainsi toutes les étapes à réaliser afin d’implémenter un SMQ et d’obtenir un dossier technique complet. Ceci peut s’avérer être très compliqué si l’entreprise commercialisant ce produit ne possède pas la majorité de ces informations, car elles n’étaient pas requises autrefois. De plus, une sensibilisation au règlement sera d’autant plus importante pour comprendre la nécessité et l’importance de respecter toutes les exigences.

Tableau 2 Synthèse des ajouts et modifications du règlement sur le DM de classe IIa

Classe IIa : Lentilles de contact non correctrices, déjà commercialisées				
Étapes du cycle de vie		Ajouts ou modifications du Règlement (UE) 2017/745		Commentaires
Développement	Définitions des exigences de conception	Classification	Inscription à la liste des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale prévue.	Rentre dans le champ d'application du règlement.
		Évaluation biologique	Réalisation d'une évaluation biologique.	Certains guides sont mis à disposition par des organismes notifiés.
		Gestion des risques	<p>Mise en place d'un système de gestion des risques.</p> <p>Rédaction d'un :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plan de gestion de risques - Plan de SAC - Rapport périodique actualisé de sécurité pour les classes - Plan de SCAC - Rapport de SCAC - Rapport de tendance <p>Instauration de la surveillance après commercialisation et du suivi clinique après commercialisation.</p>	<p>Outils disponibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ISO 14971:2019 - ISO/TR 24971:2020 - Guide MDCG 2020-7 d'avril 2020 - Guide MDCG 2020-8 d'avril 2020
		Étiquetage et notice	<p>Respecter les exigences du règlement tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IUD - Date de fabrication 	<p>Outil disponible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ISO 15223-1:2021

			- Indication permettant de reconnaître le conditionnement stérile et les systèmes de barrière stériles	
	Conception et prototypage		Rédaction d'un dossier de conception.	
	Investigation préclinique		Obtention de données précliniques.	
	Investigation clinique			Possibilité de s'en abstenir.
	Validation des procédés de fabrication		Validation du procédé des procédés de fabrication, dont le marquage de l'IUD le cas échéant.	
	Finalisation de la documentation technique		Mise en place d'un dossier technique. Obtention de l'IUD-ID de base.	Communiquer auprès des sous-traitants de fabrications et des fournisseurs pour récupérer toutes les informations nécessaires.
	Mise en place du SMQ		Personne chargée de veiller au respect de la réglementation. Rédiger les procédures et instructions nécessaires. Rédiger la stratégie de respect de la réglementation. S'enregistrer sur Eudamed en tant que fabricant. Enregistrer la personne chargée de veiller au respect de la réglementation (fonctionnalité non encore disponible).	Outil disponible : - EN ISO 13485:2016
Marquage CE			Adopter une stratégie pour l'évaluation de la conformité.	

<p align="center">Commercialisation</p>	<p>Enregistrement des opérateurs économiques sur Eudamed. Apposer l’IUD sur le dispositif et les conditionnements (date limite non encore atteinte).</p>	
<p align="center">Suivi après commercialisation</p>	<p>Alimenter le :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rapport de SAC - Rapport de SCAC - Rapport de tendance <p>Nouveaux délais de déclaration des événements indésirables graves à l’autorité compétente.</p>	
<p align="center">Élimination</p>	<p>Les conditions d’élimination doivent figurer sur la notice et l’étiquette du dispositif.</p>	

Concernant le DM de classe IIb, dont les ajouts et modifications sont synthétisées sur le Tableau 3 ci-après, et comme pour le DM de classe Is, celui-ci devra, malgré son changement de classe, principalement revoir sa documentation technique en la complétant ou en rédigeant de nouveaux documents. Cela nécessitera également la mise à jour du système de management de la qualité.

Tableau 3 Synthèse des ajouts et modifications du règlement sur le DM de classe IIb

Classe IIb : Lunette à oxygène, traitant des conditions potentiellement mortelles, déjà sur le marché				
Étapes du cycle de vie		Ajouts ou modifications du Règlement (UE) 2017/745	Commentaires	
Développement	Définitions des exigences de conception	Classification	Nouvelle règle de classification entraînant un passage en classe IIb.	
		Évaluation biologique	Augmentation du niveau de détails exigés, notamment sur l'origine et la nature des substances utilisées.	Certains guides sont mis à disposition par des organismes notifiés.
		Gestion des risques	Rédaction d'un : <ul style="list-style-type: none"> - Plan de gestion de risques - Plan de SAC - Rapport périodique actualisé de sécurité pour les classes - Plan de SCAC - Rapport de SCAC - Rapport de tendance Renforcement de la surveillance après commercialisation et du suivi clinique après commercialisation.	Outils disponibles : <ul style="list-style-type: none"> - ISO 14971:2019 - ISO/TR 24971:2020 - Guide MDCG 2020-7 d'avril 2020 - Guide MDCG 2020-8 d'avril 2020
		Étiquetage et notice	Nouvelles indications : <ul style="list-style-type: none"> - IUD - Date de fabrication 	Outil disponible : <ul style="list-style-type: none"> - ISO 15223-1:2021

		<ul style="list-style-type: none"> - Indication permettant de reconnaître le conditionnement stérile et les systèmes de barrière stériles <p>Obligation de rédiger une notice.</p>	
	Conception et prototypage		Pas de changement par rapport à la directive.
	Investigation préclinique		Pas de changement par rapport à la directive.
	Investigation clinique		Pas de changement par rapport à la directive.
	Validation des procédés de fabrication	Validation du procédé de marquage de l'IUD le cas échéant.	
	Finalisation de la documentation technique	Mise à jour des documents concernés. Obtention de l'IUD-ID de base.	Communiquer auprès des sous-traitants de fabrications et des fournisseurs pour récupérer toutes les informations nécessaires.
	Mise en place du SMQ	<p>Personne chargée de veiller au respect de la réglementation.</p> <p>Modifier les procédures et instructions pour inclure les nouveaux documents devant être rédigés.</p> <p>Rédiger la stratégie de respect de la réglementation.</p> <p>S'enregistrer sur Eudamed en tant que fabricant.</p> <p>Enregistrer la personne chargée de veiller au</p>	<p>Outil disponible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EN ISO 13485:2016

		respect de la réglementation (fonctionnalité non encore disponible).	
	Marquage CE	Changer la stratégie pour l'évaluation de la conformité.	
	Commercialisation	Enregistrement des opérateurs économiques sur Eudamed. Apposer l'IUD sur le dispositif et les conditionnements (date limite non encore atteinte).	
	Suivi après commercialisation	Alimenter le : <ul style="list-style-type: none"> - Rapport de SAC - Rapport de SCAC - Rapport de tendance Nouveaux délais de déclaration des événements indésirables graves à l'autorité compétente.	
	Élimination	Les conditions d'élimination doivent figurer sur la notice et l'étiquette du dispositif.	

Enfin, pour le DM de classe III, à savoir la pompe cardiaque implantable en cours de développement, dont la synthèse est disponible en suivant au Tableau 4, tout est à créer. Si certaines exigences peuvent être contraignantes au niveau financier, comme la nécessité de réaliser une investigation clinique, l'instauration initiale d'un SMQ sera plus simple à réaliser. En effet, un change control ne sera, par exemple, pas nécessaire pour voir l'impact des modifications au sein de la documentation déjà existante car celle-ci est entièrement à rédiger.

Tableau 4 Synthèse des ajouts et modifications du règlement sur le DM de classe III

Classe III : Pompe cardiaque implantable, en cours de développement				
Étapes du cycle de vie		Ajouts ou modifications du Règlement (UE) 2017/745		Commentaires
Développement	Définitions des exigences de conception	Classification		Pas de changement par rapport à la directive.
		Évaluation biologique	Augmentation du niveau de détails exigés, notamment sur l'origine et la nature des substances utilisées.	Certains guides sont mis à disposition par des organismes notifiés.
		Gestion des risques	Rédaction d'un : <ul style="list-style-type: none"> - Plan de gestion de risques - Plan de SAC - Rapport périodique actualisé de sécurité pour les classes - Plan de SCAC - Rapport de SCAC - Rapport de tendance Renforcement de la surveillance après commercialisation et du suivi clinique après commercialisation.	Outils disponibles : <ul style="list-style-type: none"> - ISO 14971:2019 - ISO/TR 24971:2020 - Guide MDCG 2020-7 d'avril 2020 - Guide MDCG 2020-8 d'avril 2020
		Étiquetage et notice	Nouvelles indications : <ul style="list-style-type: none"> - IUD - Date de fabrication 	Outil disponible : <ul style="list-style-type: none"> - ISO 15223-1:2021

		<ul style="list-style-type: none"> - Indication permettant de reconnaître le conditionnement stérile et les systèmes de barrière stériles <p>Carte d'implant à rédiger.</p>	
	Conception et prototypage		Pas de changement par rapport à la directive.
	Investigation préclinique	Obligation de réaliser des investigations précliniques.	
	Investigation clinique	<p>Obligation de réaliser une investigation clinique, sauf exception.</p> <p>Rédaction d'un :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plan d'investigation clinique - Protocole d'investigation clinique - Brochure informative <p>Preuve de l'obtention du consentement éclairé.</p>	
	Validation des procédés de fabrication	Validation du procédé de marquage de l'IUD le cas échéant.	
	Finalisation de la documentation technique	<p>Rédaction des documents concernés.</p> <p>Obtention de l'IUD-ID de base.</p>	Communiquer auprès des sous-traitants de fabrications et des fournisseurs pour récupérer toutes les informations nécessaires.
	Mise en place du SMQ	<p>Personne chargée de veiller au respect de la réglementation.</p> <p>Rédiger les procédures et instructions pour inclure les documents devant être rédigés.</p>	<p>Outil disponible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EN ISO 13485:2016

		<p>Rédiger la stratégie de respect de la réglementation.</p> <p>S'enregistrer sur Eudamed en tant que fabricant.</p> <p>Enregistrer la personne chargée de veiller au respect de la réglementation (fonctionnalité non encore disponible).</p>	
	Marquage CE	Adapter la stratégie pour l'évaluation de la conformité.	
	Commercialisation	<p>Enregistrement des opérateurs économiques sur Eudamed.</p> <p>Apposer l'IUD sur le dispositif et les conditionnements (date limite non encore atteinte).</p>	
	Suivi après commercialisation	<p>Alimenter le :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rapport de SAC - Rapport de SCAC - Rapport de tendance <p>Nouveaux délais de déclaration des événements indésirables graves à l'autorité compétente.</p>	
	Élimination		Pas de changement par rapport à la directive.

Ainsi, l'impact sur un système qualité déjà existant est beaucoup plus important et critique que pour un SMQ devant être créé selon ces nouvelles exigences. En effet, partir de zéro est parfois plus simple que de modifier un système implémenté depuis des années.

Établir un plan d'action permettant d'aborder la transition sera essentiel dans un premier temps. Celui-ci pourra se matérialiser par un change control. Ainsi, l'impact sur la conformité et la qualité du dispositif sera d'abord évalué, puis les modifications à mettre en place sur les documents et systèmes déjà existants et toutes les conséquences qui s'en suivent seront définies et planifiées afin de couvrir tous les risques possibles.

Si le fabricant possède plusieurs dispositifs, il sera très utile d'instaurer, au sein de son système qualité, des matrices des nouveaux documents à rédiger afin de permettre une meilleure harmonisation documentaire.

Conclusion

Le Règlement (UE) 2017/745 a pour vocation de renforcer la sécurité du patient à travers la gestion des risques, la surveillance après commercialisation et la vigilance, d'accentuer le suivi des dispositifs via l'IUD, d'être plus transparent vis-à-vis du grand public via la communication de certaines informations, et d'augmenter la communication entre tous les acteurs concernés.

Certains acteurs, tels que les opérateurs économiques ou encore les organismes notifiés, ont vu leurs exigences renforcées afin de respecter les objectifs fixés par la Commission. Parmi celles-ci se trouvent la qualité. Si elle se retrouve impactée par la mise en application du règlement du fait des nombreuses modifications à implémenter, elle reste aussi la meilleure solution pour essayer de s'y préparer au mieux. Mise en place de change control, suivi de formation afin de monter en compétence sur le sujet, instauration de livrables pour respecter les délais fixés... De nombreux outils permettent de se préparer au mieux et sont à préparer par les responsables qualité et réglementaires.

Cependant, la législation est en constante évolution face à l'émergence des nouvelles technologies dans le secteur des dispositifs médicaux. Si les logiciels ont, par exemple, été très développés dans ce règlement, qu'en sera-t-il des nouvelles technologies qui se développent en ce moment ? Comment la qualité pourra y faire face ? Ces questions devront trouver des réponses ces prochains mois, voire prochaines années afin que tous les acteurs concernés puissent s'y préparer.

Bibliographie

1. Parlement Européen. (page consultée le 22/11/2021). Directive européenne 93/42/CEE du conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, JO L 169 du 12.7.1993, p. 1. [en ligne]. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:FR:PDF>
2. Franceinfo. (page consultée le 24/09/2021). L'affaire des prothèses PIP, c'est quoi ?. [en ligne]. https://www.francetvinfo.fr/decouverte/affaire-des-protheses-pip-ou-en-est-on_43721.html
3. Le Monde. (page consultée le 10/10/2021). Prothèses mammaires PIP : chronologie d'un scandale. [en ligne]. https://www.lemonde.fr/societe/article/2012/01/18/les-grandes-dates-du-scandale-des-implants-pip_1625045_3224.html
4. France 3 Régions. (page consultée le 10/10/2021). Scandale des implants de stérilisation définitive Essure : le combat ne fait que commencer. [en ligne]. <https://france3-regions.francetvinfo.fr/auvergne-rhone-alpes/rhone/lyon/scandale-implants-sterilisation-definitive-essure-combat-ne-fait-que-commencer-1738941.html>
5. Parlement Européen. (page consultée le 22/11/2021). 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) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. [en ligne]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR>
6. Parlement Européen. (page consultée le 24/09/2021). RÈGLEMENT (UE) 2017/746 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission. [en ligne]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR>
7. Direction Générale des Entreprises. (page consultée le 24/09/2021). La qualité, levier de performance des PME de services. [en ligne]. https://www.entreprises.gouv.fr/files/guide_dge_cns_qualite_services_vf2016.pdf

8. CEN – CENELEC. (page consultée le 02/11/2021). CEN/CLC/JTC 3 - Quality management and corresponding general aspects for medical devices. [en ligne]. https://standards.cencenelec.eu/dyn/www/f?p=CEN:110:0:::FSP_PROJECT,FSP_ORG_ID:69481,581003&cs=17514E8A69D4C2621A10EEC9D83D5FA81
9. Your Europe. (page consultée le 02/11/2021). Les normes en Europe. [en ligne]. https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/standards/standards-in-europe/index_fr.htm
10. Snitem. (page consultée le 21/11/2021). Parcours du dispositif médical pour sa mise sur le marché. [en ligne]. <https://www.snitem.fr/publications/fiches-et-syntheses/parcours-du-dm-pour-sa-mise-sur-le-marche/>
11. Snitem. (page consultée le 21/11/2021). Étapes de développement d'un dispositif médical. [en ligne]. <https://www.snitem.fr/publications/fiches-et-syntheses/les-etapes-de-developpement-dun-dispositif-medical/>
12. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 10/10/2021). Méthodologie pour le développement clinique des dispositifs médicaux. [en ligne]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf
13. Berry IR, Nash RA. Pharmaceutical process validation. International 3rd ed., rev.expanded. New York: Marcel Dekker; 2003. 860 p. (Drugs and the pharmaceutical sciences).
14. RAYNAUD. M. Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales. Thèse de doctorat : Sciences pharmaceutiques : Limoges : 2011.
15. IMDRF. (page consultée le 20/11/2021). Non-In Vitro Diagnostic Device Market Authorization Table of Contents (nIVDMAToC). [en ligne]. <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-190321-nivd-dma-toc-n9.pdf>
16. Code de la Santé Publique. Article L5211-4 (version à jour au 01 mai 2012).
17. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 24/11/2021). Parcours du dispositif médical en France. [en ligne]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213810/fr/parcours-du-dispositif-medical-en-

post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/

27. ANSM. (page consultée le 31/10/2021). Dispositifs médicaux - Demander une autorisation pour une investigation clinique. [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/demander-une-autorisation-pour-un-essai-clinique-pour-des-dispositifs-medicaux-categorie-1>
28. LNE-GMED. (page consultée le 25/09/2021). Fiche Technique – Documentation Technique. [en ligne]. <https://lne-gmed.com/fr/fiche-technique-documentation-technique-rdm>
29. Parlement Européen. (page consultée le 01/11/2021). DÉCISION D'EXÉCUTION (UE) 2021/1182 DE LA COMMISSION du 16 juillet 2021 concernant les normes harmonisées relatives aux dispositifs médicaux élaborées à l'appui du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil. [en ligne]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021D1182&from=EN>
30. AFNOR. (page consultée le 01/11/2021). NF EN ISO 13485/A11. [en ligne]. <https://m.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-13485-a11/dispositifs-medicaux-systemes-de-management-de-la-qualite-exigences-a-des-f/fa197434/276720>
31. Qualitiso. (page consultée le 06/11/2021). Résultats de l'enquête «Règlement (UE) 2017/745 & Fabricants». [en ligne]. <https://www.qualitiso.com/resultats-enquete-reglement-2017-745-et-fabricants/>
32. LNE-GMED. (page consultée le 01/11/2021). Guide MDCG 2021-23 destiné aux ON, distributeurs et importateurs sur les activités de certification conformément à l'article 16, paragraphes 4 du Règlement (UE) 2017/745 et du Règlement (UE) 2017/746. [en ligne]. <https://lne-gmed.com/fr/news/guide-mdcg-2021-23-destine-aux-on-distributeurs-et-importateurs-sur-les-activites-de-certification-conformement-a-larticle-16-paragraphes-4-du-reglement-ue-2017-745-et-du-reglement-ue-2>
33. LNE-GMED. (page consultée le 07/11/2021). Évaluation biologique des dispositifs médicaux selon la norme ISO 10993-1. [en ligne]. <https://lne-gmed.com/fr/guides-fr/evaluation-biologique-des-dispositifs-medicaux-selon-la-norme-iso-10993-1>
34. Devicemed. (page consultée le 07/11/2021). Norme ISO 10993-23:2021 : quels impacts sur les essais d'irritation ?. [en ligne].

<https://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/norme-iso-10993-232021-queles-impacts-sur-les-essais-dirritation/27611>

35. European Commission. (page consultée le 07/11/2021). Guidance - MDCG endorsed documents and other guidance. [en ligne]. https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en
36. Inserm. (page consultée le 07/11/2021). Conditions de légalité de l'expérimentation animale. [en ligne]. <https://www.inserm.fr/espace-pro/recherche-preclinique/conditions-legalite-experimentation-animale/>
37. Service Action Santé. (page consultée le 08/11/2021). Comment choisir son conditionnement DASRI pour déchets médicaux ?. [en ligne]. <https://www.serviceactionsante.fr/details-comment+choisir+son+conditionnement+dasri+pour+dechets+medicaux-261.html>
38. L'info durable. (page consultée le 08/11/2021). Ne jetez pas vos lentilles usagées, elles peuvent être recyclées !. [en ligne]. <https://www.linfodurable.fr/sante/ne-jetez-pas-vos-lentilles-usagees-elles-peuvent-etre-recyclees-20045>
39. CPIAS Ile-de-France. (page consultée le 08/11/2021). Guides, fiches techniques et dépliants du CPias Ile-de-France. [en ligne]. <http://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/recommandations.php>
40. European Commission. (page consultée le 18/10/2021). Nomenclature des dispositifs médicaux. [en ligne]. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/34264?locale=en>

Annexe 1 : Exemple de déclaration de conformité

Logo du fabricant

Déclaration UE de conformité selon le Règlement Européen 2017/745 du 5 avril 2017

Dénomination du produit : Compresse de gaze non stérile.

Destination du produit : Les compresses de gaze non stériles sont destinées à être utilisées pour le nettoyage et le recouvrement des plaies.

IUD-ID de base :

Identification et références du produit :

Désignation du dispositif / Accessoires marqués CE	Réf. commerciale du dispositif ou code article	Classe du DM
Compresses de gaze non stériles		
Compresses de gaze non stériles 20 cm x 20 cm – Paquet de 10		I
Compresses de gaze non stériles 20 cm x 20 cm – Paquet de 100		I
Compresses de gaze non stériles 30 cm x 30 cm – Paquet de 10		I
Compresses de gaze non stériles 40 cm x 40 cm – Paquet de 10		I
Compresses de gaze non stériles 40 cm x 40 cm – Paquet de 100		I

Règlementation européenne :

Règlement (UE) 2017/745 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017.

Normes :

NF EN ISO 13485 : 2016 « Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires »

NF EN ISO 14971 : 2019 « Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux »

EN 14079 : 2003 « Dispositifs médicaux non actifs. Exigences de performance et méthodes d'essais pour la gaze de coton absorbante et la gaze de coton et viscose absorbante »

Classe : I (selon les règles de classification de l'annexe VIII du règlement (UE) 2017/745).

Références du dossier technique :

- MDR2020/NON STERILE/Compresses/CGNS

Nom et adresse professionnelle du fabricant

Logo du fabricant

Je soussigné _____ assure et déclare que les dispositifs médicaux dont la liste est indiquée ci-dessus :

- Appartiennent à la classe I ;
- Satisfont aux exigences générales en matière de sécurité et de performances du Règlement (UE) 2017/745 ;
- Sont conformes aux dispositions de l'art. R5211-39 du Code de la santé publique français et des arrêtés pris pour son application qui leur sont applicables.
- Ne contiennent pas de latex, de produits d'origine animale, de phtalates, de dérivés du sang humain, de substance médicamenteuse.

De ce fait, je m'estime remplir les obligations des exigences du Règlement (UE) 2017/745.

Date et lieu :	Signature :
	Responsable Qualité

Nom et adresse professionnelle du fabricant

Annexe 2 : Analyse des modifications entre la Directive 93/42/CEE et le Règlement (UE) 2017/745

Correspondance article		Analyse
Règlement (UE) 2017/745	Directive 93/42/CEE	
<p><u>Article 1</u> : Objet et champ d'application</p> <p><u>Article 2</u> : Définitions</p>	<p><u>Article 1</u> : Définitions et champ d'application</p>	<p><u>Article 1</u> : Objet et champ d'application L'application s'étend aux investigations cliniques. L'application s'étend également aux dispositifs implantables actifs.</p> <p><u>Article 2</u> : Définitions</p> <p>1) Modification de la définition de DM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rajout des termes implant et réactif - Rajout de précision sur le tiret 3 avec remplacement d'étude par investigation, et ajout d'état pathologique - Rajout tiret 4 sur la communication d'information qui concerne les logiciels - Précision tiret 5 en ce qui concerne la maîtrise de la conception - Rajout du tiret 6 qui concerne des produits destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs <p>2) Suppression de la définition de DMDIV -> Règlement à part entière 2017/746</p> <p>3) Précision dans la définition Ajout des définitions 4 à 6, 9 à 27, 29, 31, 33 à 45, 47, 49 à 71 Définitions notables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DM Invasif - UDI

		<ul style="list-style-type: none"> - Opérateurs économiques (fabricant, mandataire, importateur, distributeur) - Tout ce qui concerne la clinique - Tout ce qui concerne la surveillance après commercialisation
<u>Article 3</u> : Modification de certaines définitions		Nouvel article. Celui-ci précise que la Commission peut adapter certaines définitions, telles que nanomatériau.
<u>Article 4</u> : Statut des produits au regard de la réglementation	<u>Article 13</u> : Décisions en matière de classification et clause de dérogation	Réadaptation de l'article. Il ne concerne plus que le statut de DM ou d'accessoire médical, et non plus la classe.
<u>Article 5</u> : Mise sur le marché et mise en service	<u>Article 2</u> : Mise sur le marché et mise en service <u>Article 3</u> : Exigences essentielles	Cet article est beaucoup plus détaillé et insiste bien sur le respect du règlement et des exigences générales. Le cas particulier des établissements de santé qui pourraient « fabriquer des DM » s'ils ont un SMQ est expliqué. Il y a également le remplacement des du terme « Exigences Essentielles » par les « Exigences Générales ».
<u>Article 6</u> : Ventes à distance		Nouvel article. Celui-ci précise que la vente à distance de dispositif est autorisée, au regard des dispositions nationales en vigueur dans chaque pays.
<u>Article 7</u> : Allégations		Nouvel article. Cet article précise que certaines allégations, images ou noms sont interdits sur le packaging du dispositif, à savoir l'étiquette, la notice et les supports de publicité.
<u>Article 8</u> : Application de normes harmonisées	<u>Article 5</u> : Renvoi aux normes	Pas de modifications majeures.
<u>Article 9</u> : Spécifications communes		Nouvel article. Il est indiqué que, si les normes harmonisées et les informations présentes dans le règlement ne suffisent pas, la commission peut, après consultation du GCDM, adopter des spécifications communes que les fabricants devront respecter.

<p><u>Article 10</u> : Obligations générales des fabricants</p>	<p><u>Article 4</u> : Libre circulation, dispositifs à destination particulière</p> <p><u>Annexe II</u> : Déclaration CE de conformité</p> <p><u>Annexe IV</u> : Vérification CE</p> <p><u>Annexe V</u> : Déclaration CE de conformité</p> <p><u>Annexe VI</u> : Déclaration CE de conformité</p> <p><u>Annexe VII</u> : Déclaration CE de conformité</p> <p><u>Annexe X</u> : Évaluation clinique</p>	<p>Auparavant, dans l'article 4 de la directive, seule la langue dans laquelle doit être fournie la documentation technique était indiquée. Le reste de l'article 10 du règlement regroupe certaines informations contenues dans les annexes IV, V, VI et VII, tout en les complétant avec de nouvelles exigences.</p> <p>Les obligations concernant le fabricant sont précisées avec les plus importantes qui sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respect des exigences du règlement - Système de gestion des risques - Évaluation clinique - Suivi clinique après commercialisation - Documentation Technique maintenu à disposition et mise à jour - IUD - Augmentation de la durée d'archivage à dix ans, quinze si c'est un implantable - Maintien d'un SMQ clairement indiqué <ul style="list-style-type: none"> o Rédaction de procédure o Gestion des risques o SCAC o IUD o CAPA - Nécessité de communiquer sur les sous-traitants de fabrication et de conception <p>La sécurité est accentuée.</p>
<p><u>Article 11</u> : Mandataire</p> <p><u>Article 12</u> : Changement de mandataire</p>	<p><u>Article 14</u> : Enregistrement des personnes responsables pour la mise des dispositifs sur le marché</p>	<p>Seule la désignation d'un mandataire était similaire entre la directive et le règlement. Le reste de l'article est entièrement nouveau. Il explique le rôle et les documents qu'un mandataire doit fournir, et ce qui doit être rédigé en collaboration avec le fabricant.</p>

<p><u>Article 13</u> : Obligations générales des importateurs</p>	/	<p>Nouvel article. Il indique aux importateurs la nécessité de vérifier certaines obligations afin de s'assurer du respect des exigences réglementaires. La sécurité et la qualité du produit sont mises en avant dans cet article à travers, par exemple, la vérification des conditions de stockage ou de transport, ou encore le registre des réclamations.</p>
<p><u>Article 14</u> : Obligations générales des distributeurs</p>	/	<p>Nouvel article. Il indique aux distributeurs la nécessité de vérifier certaines obligations afin de s'assurer du respect des exigences réglementaires. La sécurité et la qualité du produit sont mises en avant dans cet article à travers, par exemple, la vérification des conditions de stockage ou de transport, ou encore le registre des réclamations.</p>
<p><u>Article 15</u> : Personne chargée de veiller au respect de la réglementation</p>	/	<p>Nouvel article. Celui-ci précise les conditions particulières à remplir qui concernent l'expérience et la connaissance du secteur. Il y a l'obligation d'avoir une personne chargée de veiller au respect de la réglementation, ou d'en avoir une à disposition pour ce qui concerne les micros et petites entreprises. L'article cite les missions que cette personne doit réaliser.</p>
<p><u>Article 16</u> : Cas dans lesquels les obligations des fabricants s'appliquent aux importateurs, aux distributeurs ou à d'autres personnes</p>	/	<p>Nouvel article. Une extension des obligations des fabricants aux autres opérateurs économiques dans des cas spécifiés est indiquée.</p>
<p><u>Article 17</u> : Dispositifs à usage unique et leur retraitement</p>	<p><u>Article 12 bis</u> : Retraitement des dispositifs médicaux</p>	<p>Cet article explique que si un dispositif est retraité, l'entreprise réalisant cette étape possède le statut de fabricant, mais qu'il y a exception pour les établissements de santé. L'accent est mis sur la sécurité, les performances, la gestion des risques, la qualité et le SMQ.</p>

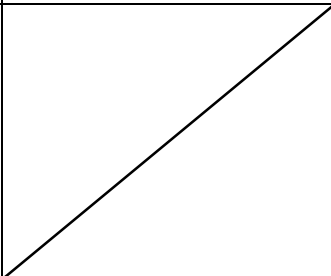
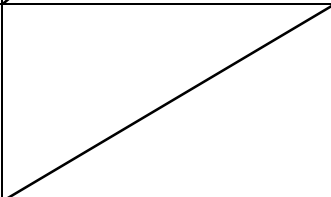
Article 18 : Carte d'implant et informations à fournir au patient avec un dispositif implantable		Nouvel article. Il permet de s'assurer que le patient et les professionnels de santé aient toutes les informations à disposition. Certaines exceptions sont cependant précisées.
Article 19 : Déclaration de conformité UE		Nouvel article. Il indique ce que doit contenir la déclaration de conformité UE. Ce qui sera ensuite précisé par l'annexe IV du règlement.
Article 20 : Marquage de conformité CE	Article 17 : Marquage CE	Cet article contient des précisions sur le numéro de l'organisme notifié, le cas échéant, qui doit être transmis sur les documents publicitaires.
Article 21 : Dispositifs destinés à des usages particuliers	Article 4 : Libre circulation, dispositifs à destination particulière	Ajout d'une mention indiquant que l'état membre peut demander au fabricant de fournir une liste des dispositifs sur mesure mis à disposition sur leur territoire.
Article 22 : Systèmes et nécessaires	Article 12 : Procédure spéciale pour les systèmes et nécessaires de stérilisation	Ajout de précision sur les dispositifs et produits pour former un système ou un nécessaire. Ajout du point 4 portant sur les obligations à assumer si un système ou nécessaire incorporant des DM sans marquage CE ou si l'association finale n'est plus compatible. Des méthodes de validation internes et de vérification sont indiquées, ce qui montre l'importance de la qualité.
Article 23 : Parties et composants		Nouvel article. Nouveauté qui concerne ce qu'on pourrait qualifier des pièces de rechange pour maintenir ou rétablir la fonction d'un DM sans en altérer les performances.
Article 24 : Libre circulation	Article 4 : Libre circulation, dispositifs à destination particulière	Pas de changement.
Article 25 : Identification dans la chaîne d'approvisionnement		Nouvel article. La traçabilité des DM est renforcée.

Article 26 : Nomenclature des dispositifs médicaux		Nouvel article. Dans le but d'harmoniser l'identification des DM, la nomenclature italienne CND a été retenue (40).
Article 27 : Système d'identification unique des dispositifs		Nouvel article et grande nouveauté. L'IUD a pour but d'identifier et faciliter la traçabilité des DM et est composé de l'IUD-ID et de l'IUD-IP. L'IUD doit être apposé sur le produit, l'IUD-ID doit, quant à lui, être sur le certificat CE. Les organismes d'attribution d'IUD sont GS1, HIBCC, ICCBBA, IFA (22).
Article 28 : Base de données IUD		Nouvel article et grande nouveauté. Une base de données est mise en place, et est accessible au public. Aucune information confidentielle commerciale ne sera divulguée.
Article 29 : Enregistrement des dispositifs	Article 14 : Enregistrement des personnes responsables pour la mise des dispositifs sur le marché	Auparavant, le fabricant ne devait que notifier aux autorités compétentes que son siège social, son adresse et la désignation des DM concernés. Un mandataire devait être désigné le cas échéant. L'article 29 est ainsi une grande nouveauté. L'IUD, qui concerne le dispositif en lui-même comme son nom l'indique, doit être attribué avant que le dispositif ne soit mis sur le marché.
Article 30 : Système électronique d'enregistrement des opérateurs économiques	Article 14 : Enregistrement des personnes responsables pour la mise des dispositifs sur le marché Article 14 bis : Banque de données européenne	Dans la directive, seule une banque de données générale était spécifiée sans réellement savoir qui l'alimentait. Le fonctionnement du système électronique d'enregistrement des opérateurs économiques est beaucoup plus détaillé dans le règlement.
Article 31 : Enregistrement des fabricants,	Article 14 : Enregistrement des personnes responsables pour la	Auparavant, le fabricant ne devait que notifier aux autorités compétentes que son siège social, son adresse et la désignation des DM concernés. Un mandataire devait être désigné le cas échéant.

mandataires et importateurs	mise des dispositifs sur le marché	L'article 31 concerne l'enregistrement des fabricants, mandataires mais aussi importateurs, qui doit se faire avant la procédure d'évaluation de la conformité quand celle-ci est requise. Les données saisies seront accessibles au public pour plus de transparence.
<u>Article 32</u> : Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques		Nouvel article. Celui-ci concerne les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III. Un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances clinique est rédigé et doit contenir au moins les informations contenues à cet article. Celui-ci est ensuite mis à disposition du public sur Eudamed.
<u>Articles 33</u> : Base de données européenne sur les dispositifs médicaux	<u>Article 14 bis</u> : Banque de données européenne	La banque de données européenne de la directive est devenue Eudamed. Celle-ci est beaucoup plus complète.
<u>Article 34</u> : Fonctionnalités d'Eudamed	<u>Article 14 bis</u> : Banque de données européenne	Les fonctionnalités d'Eudamed sont beaucoup plus détaillées.
<u>Article 35</u> : Autorités responsables des organismes notifiés		Nouvel article. Il est bien précisé que les organismes notifiés sont sous la responsabilité de personnes ou organisations précises.
<u>Article 36</u> : Exigences applicables aux organismes notifiés	<u>Article 16</u> : Organismes notifiés	Réorganisation des exigences pour les ON qui sont rassemblées dans l'annexe VII. Elles ont tellement augmenté que le nombre d'ON a diminué lors de la mise en application du règlement.
<u>Article 37</u> : Filiales et sous-traitance		Nouvel article. Les organismes notifiés peuvent sous-traiter des missions à condition de s'assurer du respect des obligations réglementaires et d'en assumer la responsabilité.
<u>Article 38</u> : Demande de désignation d'organisme d'évaluation de la conformité	<u>Article 16</u> : Organismes notifiés	Ce qui était contenu au paragraphe 2 de la directive est plus détaillé dans l'article 38 du règlement.

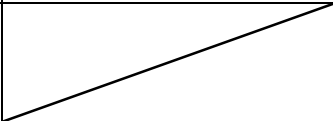
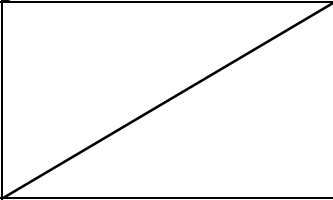
Article 39 : Évaluation de la demande		Nouvel article. Celui-ci a pour but d'expliquer dans le détail le déroulement de l'évaluation de la demande effectuée par un organisme d'évaluation de la conformité.
Article 40 : Nomination d'experts pour l'évaluation conjointe des demandes de notification		Nouvel article. Des experts peuvent intervenir dans le déroulement de l'évaluation de la demande effectuée par un organisme d'évaluation de la conformité.
Article 41 : Exigences linguistiques		Nouvel article. Des précisions ont été ajoutées concernant la langue utilisée pour la documentation à fournir.
Article 42 : Procédure de désignation et de notification	Article 16 : Organismes notifiés	La procédure de désignation est beaucoup plus détaillée que dans la directive.
Article 43 : Numéro d'identification et liste des organismes notifiés	Article 16 : Organismes notifiés	L'article détaille comment est attribué le numéro d'attribution.
Article 44 : Surveillance des organismes notifiés		Nouvel article Les organismes notifiés sont surveillés et réévalués, ce qui n'était pas précisé dans la directive.
Article 45 : Examen de l'évaluation de la documentation technique et de la documentation relative aux évaluations cliniques		Nouvel article. L'accent est mis sur la vérification et l'évaluation du travail effectué par l'organisme notifié, ce qui n'était pas le cas jusqu'à l'apparition du règlement.

effectuées par l'organisme notifié		
<u>Article 46</u> : Modifications des désignations et des notifications	<u>Article 16</u> : Organismes notifiés	Les modifications des désignations et des notifications sont beaucoup plus détaillées.
<u>Article 47</u> : Contestation de la compétence des organismes notifiés		Nouvel article. Celui-ci permet d'instaurer une sorte de vigilance concernant les organismes notifiés, ce qui n'était pas forcément présent avant.
<u>Article 48</u> : Évaluation par les pairs et échange d'expérience entre les autorités responsables des organismes notifiés		Nouvel article. Nouveauté du règlement, l'évaluation par les pairs et les échanges d'expérience ont pour but de gagner en compétence au sein de l'union européenne grâce à des échanges mutuels.
<u>Article 49</u> : Coordination des organismes notifiés		Nouvel article. Non précisée jusqu'alors, la coordination entre les organismes notifiées est mise en avant.
<u>Article 50</u> : Listes de redevances standard		Nouvel article. Celui-ci a pour objectif d'être transparent vis-à-vis du public concernant les coûts.
<u>Article 51</u> : Classification des dispositifs	<u>Article 9</u> : Classification <u>Article 13</u> : Décisions en matière de classification et clause de dérogation	Des précisions sont apportées en cas de litige entre le fabricant et l'organisme notifié, surtout si le fabricant n'a pas de siège social dans l'UE.

<p><u>Article 52</u> : Procédure d'évaluation de la conformité</p>	<p><u>Article 11</u> : Évaluation de la conformité</p>	<p>Évaluation de la conformité complètement réorganisée dans les annexes. Distinction effectuée entre mise sur le marché et mise en service. Ajout des exceptions concernant les dispositifs de classe IIb non concernés directement dans l'article. Ajout des dispositifs stériles, ayant une fonction de mesurage et les instruments chirurgicaux réutilisables directement dans l'article en tant qu'exception car ils sont concernés par d'autres procédures que celle citées pour les classes I classiques. Ajout des dispositifs composés de substances ou de combinaisons de substances destinées à être introduites dans le corps humain. Dans un but d'harmonisation, précisions sont apportées sur les modalités de certains aspects procéduraux, tels que la fréquence minimale des audits inopinés.</p>
<p><u>Article 53</u> : Intervention des organismes notifiés dans les procédures d'évaluations de la conformité</p>	<p><u>Article 11</u> : Évaluation de la conformité</p>	<p>Ajout de la nécessité d'informer les autres organismes notifiés, via Eudamed, d'un retrait de demande d'évaluation de la conformité.</p>
<p><u>Article 54</u> : Procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique pour certains dispositifs des classes IIb et III</p>		<p>Nouvel article. Cite les exceptions qui ne sont pas concernées par la procédure de consultation.</p>
<p><u>Article 55</u> : Mécanisme de contrôle des évaluations de la conformité de</p>		<p>Nouvel article. Précision sur la communication effectuée, via Eudamed, des organismes notifiés aux autorités compétentes des certificats délivrés et autres documents nécessaires. Il y a également des rajouts concernant la demande d'évaluation ou avis supplémentaire en cas de doute raisonnable.</p>

certains dispositifs des classes IIb et III		
<u>Article 56</u> : Certificats de conformité	<u>Article 11</u> : Évaluation de la conformité <u>Article 16</u> : Organismes notifiés	Très peu détaillé auparavant, le contenu minimal est indiqué être présenté dans l'annexe XII. Par ailleurs, la période de validité du certificat est précisée. De plus, il y a l'ajout de la suspension ou annulation possible du certificat CE par l'organisme notifié.
<u>Article 57</u> : Système électronique relatif aux organismes notifiés et aux certificats de conformité		Nouvel article. Plusieurs informations sont contenues dans un système électronique, Eudamed, afin de communiquer plus facilement auprès des personnes concernées.
<u>Article 58</u> : Changement volontaire d'organisme notifié		Nouvel article. Il indique les modalités à suivre lors d'un changement volontaire d'organisme notifié, avec les points que l'accord effectué doit comprendre.
<u>Article 59</u> : Dérogation aux procédures d'évaluation de la conformité	<u>Article 11</u> : Évaluation de la conformité	Précisions apportées pour ce qui concerne les dérogations aux procédures d'évaluation de la conformité, en précision notamment qu'il faut avertir la Commission.
<u>Article 60</u> : Certificat de libre vente		Nouvel article. Précise les points devant être indiqués sur le certificat de libre vente, pour attester que le dispositif, muni du marquage CE, peut être commercialisé au sein de l'UE.
<u>Article 61</u> : Évaluation clinique	<u>Annexe X</u> : Évaluation clinique	Auparavant, en dehors de l'annexe X, seul l'article 15 de la directive parlait de l'investigation clinique de manière générale. La raison de réaliser une évaluation clinique est détaillée : pour confirmer de la conformité aux exigences générales et le caractère acceptable du rapport bénéfice/risque. Proposition de consulter un groupe d'experts pour les DM de classe IIb et III concernés avant d'effectuer une évaluation clinique ou investigation clinique.


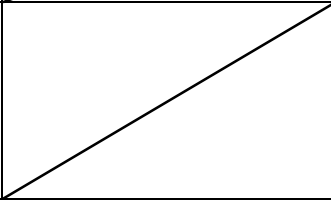
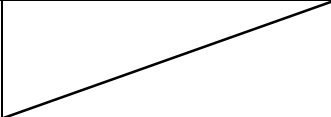
		<p>La méthodologie de l'évaluation clinique est indiquée.</p> <p>Cependant, une évaluation critique de la littérature est indiquée comme étant à réaliser, ce qui identique à la directive.</p> <p>Nécessité de mener des investigations cliniques pour les classes III et les DM implantables, sauf exceptions.</p> <p>Importance de toujours justifier si les démonstrations ne sont pas satisfaisantes.</p> <p>Nouvelles notions incluses telles que SCAC et plan de surveillance après commercialisation</p>
Article 62 : Exigences générales relatives aux investigations cliniques conduites pour établir la conformité des dispositifs	Article 15 : Investigations cliniques	<p>Ajout des objectifs à respecter et des conditions à remplir afin de mener une investigation clinique.</p> <p>Beaucoup plus de détails concernant la sécurité des patients. Leurs droits sont notamment cités, tout comme le consentement éclairé.</p> <p>Les conditions professionnelles et de formation pour l'investigateur ainsi que les personnes participant à l'investigation sont précisées.</p>
Article 63 : Consentement éclairé	Annexe X : Évaluation clinique	<p>Au sein de la directive, seul un rappel à la déclaration de Helsinki était fait. Celui fait ainsi référence indirectement au consentement éclairé, et de préférence par écrit.</p> <p>Dans le règlement, l'article est très détaillé. Il indique que le consentement éclairé est écrit, daté, signé. De plus, toutes les informations devant être communiquées au patient, ou son représentant légal, sont précisées.</p> <p>Il est également dit qu'il faut s'assurer que ces informations soient comprises par le patient.</p>
Article 64 : Investigations cliniques sur des participants incapables	Annexe X : Évaluation clinique	<p>Au sein de la directive, seul un rappel à la déclaration de Helsinki était fait. Celui fait ainsi référence indirectement aux participants incapables.</p> <p>Dans le règlement, l'article précise directement toutes les conditions à respecter dans le cas d'un participant incapable.</p>
Article 65 : Investigations cliniques sur des mineurs	Annexe X : Évaluation clinique	<p>Au sein de la directive, seul un rappel à la déclaration de Helsinki était fait. Cependant, les mineurs n'y sont pas précisément spécifiés.</p> <p>Dans le règlement, l'article précise toutes les conditions à respecter dans le cas d'un participant mineur.</p>

<p><u>Article 66</u> : Investigations cliniques sur des femmes enceintes ou allaitantes</p>	<p><u>Annexe X</u> : Évaluation clinique</p>	<p>Au sein de la directive, seul un rappel à la déclaration de Helsinki était fait. Cependant, les femmes enceintes ou allaitantes n’y sont pas précisément spécifiées. Dans le règlement, l’article précise toutes les conditions à respecter dans le cas de participantes enceintes ou allaitantes.</p>
<p><u>Article 67</u> : Mesures nationales supplémentaires</p>		<p>Nouvel article. Des mesures nationales peuvent être maintenues par l’État membre dans certaines conditions particulières qui sont citées.</p>
<p><u>Article 68</u> : Investigations cliniques en situation d’urgence</p>		<p>Nouvel article. Des situations pendant lesquelles l’investigation est menée sans que le patient, ou son représentant légal, ne soient en moyen de fournir leur consentement éclairé sont précisées. Mais il est également indiqué que ce consentement devra être récupéré dès que possible en fonction de la situation.</p>
<p><u>Article 69</u> : Compensation de dommages</p>	<p><u>Annexe X</u> : Évaluation clinique</p>	<p>Au sein de la directive, seul un rappel à la déclaration de Helsinki était fait. Celui fait ainsi référence indirectement aux compensations de dommages. Dans le règlement, l’article met en avant les systèmes de compensation auxquels les patients ont droit.</p>
<p><u>Article 70</u> : Demande relative aux investigations cliniques</p>	<p><u>Article 15</u> : Investigations cliniques</p>	<p>La demande d’investigation est informatisée, via Eudamed. Les délais et les missions à réaliser relatifs à chaque étape nécessaire pour la demande sont spécifiés. Il est également précisé quand est-ce que le promoteur est en droit de commencer son investigation clinique.</p>
<p><u>Article 71</u> : Évaluation par les États membres</p>	<p><u>Article 15</u> : Investigations cliniques</p>	<p>Les conditions à respecter pour les États membres et les conditions à examiner lors d’une évaluation sont précisées.</p>
<p><u>Article 72</u> : Conduite d’une investigation clinique</p>	<p><u>Article 15</u> : Investigations cliniques <u>Annexe X</u> : Évaluation clinique</p>	<p>La conduite d’une investigation est beaucoup plus détaillée. Le suivi et la protection des données sont mis en avant.</p>

Article 73 : Système électronique relatif aux investigations cliniques		Nouvel article. Le système électronique relatif aux investigations cliniques est explicité. Les rôles de ce système, les informations contenues et les personnes pouvant les consulter sont précisés.
Article 74 : Investigations cliniques concernant des dispositifs portant le marquage CE		Nouvel article. Les exigences à respecter dans le cadre d'une investigation clinique concernant des DM portant déjà le marquage CE sont précisés et concernent la surveillance clinique après commercialisation.
Article 75 : Modifications substantielles d'une investigation clinique		Nouvel article. Nécessité d'informer les personnes concernées, via le système informatisé Eudamed, dès qu'il y a une modification ayant potentiellement une incidence substantielle sur la sécurité, droit ou santé des patients.
Article 76 : Mesures correctives à prendre par les États membres et échange d'informations entre les États membres		Nouvel article. Indique le droit des États membres s'ils ont des raisons de croire que les exigences réglementaires ne sont pas respectées.
Article 77 : Information par le promoteur à la fin d'une investigation clinique ou en cas d'interruption temporaire ou d'arrêt anticipé		Nouvel article. Nécessité d'informer les personnes concernées, via le système informatisé Eudamed, dès qu'il y a un arrêt anticipé ou une interruption temporaire. Une notification est également faite à l'État membre concerné.
Article 78 : Procédure d'évaluation		Nouvel article.

coordonnée les investigations cliniques		L'article détaille le cheminement à suivre dans le cas où une investigation clinique est menée dans plus d'un État membre.
Article 79 : Réexamen de la procédure d'évaluation coordonnée		La Commission devra présenter, au plus tard le 27 mai 2026, un rapport sur la procédure expliquée dans l'article 78, et éventuellement la réexaminer le cas échéant.
Article 80 : Enregistrement et notification des événements indésirables survenant pendant les investigations cliniques	Annexe X : Évaluation clinique	La sécurité est renforcée en enregistrant toutes les données nécessaires, et en communiquant, aux personnes concernées via Eudamed, les événements indésirables graves ou ce qui aurait pu emmener à un événement indésirable grave.
Article 81 : Actes d'exécution		Nouvel article. L'article précise que la Commission peut définir certains aspects procéduraux et certaines modalités, tels que les formulaires électroniques pour les demandes relatives aux investigations cliniques.
Article 82 : Exigences relatives à d'autres investigations cliniques		Nouvel article. Exigences supplémentaires que les États membres peuvent instaurer pour renforcer les droits, la sécurité des patients.
Article 83 : Système de surveillance après commercialisation mis en place par le fabricant	Annexe IV : Vérification CE Annexe V : Déclaration CE de conformité	Dans la directive, au point 3 de l'annexe IV, 3.1 de l'annexe V et de l'annexe VI, 4 de l'annexe VII, il est précisé qu'une procédure systématique d'examen des données acquises sur les DM depuis leur production doit être faite. Une légère notion de surveillance était présente. Dans le règlement, un système de surveillance après commercialisation (SAC) est détaillé, avec notamment les objectifs de celui-ci.

	<p><u>Annexe VI</u> : Déclaration CE de conformité</p> <p><u>Annexe VII</u> : Déclaration CE de conformité</p>	
<u>Article 84</u> : Plan de surveillance après commercialisation		<p>Nouvel article.</p> <p>Les objectifs de la SAC ayant été décrits, la réalisation d'un plan de SAC est nécessaire pour réussir à les atteindre.</p>
<u>Article 85</u> : Rapport sur la surveillance après commercialisation		<p>La rédaction d'un rapport de SAC est une nouvelle notion. Celle-ci permet d'avoir une traçabilité et une analyse des données de surveillance après commercialisation en ce qui concerne les dispositifs de classe I.</p>
<u>Article 86</u> : Rapport périodique actualisé de sécurité		<p>La rédaction d'un rapport périodique actualisé de sécurité est une nouvelle notion. Celle-ci permet d'avoir une traçabilité et une analyse des données de surveillance après commercialisation en ce qui concerne les dispositifs de classe IIa, IIb et III.</p> <p>Le contenu du rapport est détaillé.</p>
<u>Article 87</u> : Notifications des incidents graves et des mesures correctives de sécurité	<u>Article 10</u> : Informations sur des incidents intervenus après la mise des dispositifs sur le marché	<p>L'article du règlement est beaucoup plus détaillé. La nécessité de concilier les informations concernant les incidents graves au sein d'un rapport de tendance est nouveau, tout comme la référence au système Eudamed qui est, par ailleurs, effectuée.</p> <p>Des délais de déclaration sont également précisés.</p>
<u>Article 88</u> : Rapport de tendances		<p>Nouvel article.</p> <p>L'utilité du rapport de tendance y est détaillée.</p> <p>Il est également précisé que l'autorité compétente du pays peut effectuer une évaluation de ce rapport si nécessaire.</p>

<p><u>Article 89</u> : Analyse des incidents graves et des mesures correctives de sécurité</p>	<p><u>Article 10</u> : Informations sur des incidents intervenus après la mise des dispositifs sur le marché</p>	<p>L'article du règlement est beaucoup plus précis que celui de la directive. Un protocole détaillé est ainsi explicité pour indiquer les différentes étapes à suivre pour l'analyse des incidents graves.</p>
<p><u>Article 90</u> : Analyse des données issues de la vigilance</p>	<p><u>Article 10</u> : Informations sur des incidents intervenus après la mise des dispositifs sur le marché</p>	<p>L'analyse et la communication des données issues de la vigilance est facilitée via le système informatisé Eudamed.</p>
<p><u>Article 91</u> : Actes d'exécution</p>		<p>Nouvel article. Cet article autorise la commission à définir les modalités et les procédures pour les articles concernant la surveillance après commercialisation.</p>
<p><u>Article 92</u> : Système électronique relatif à la vigilance et à la surveillance après commercialisation</p>		<p>Nouvel article. Fait référence au système informatisé Eudamed, et indique tous les éléments qu'il doit contenir.</p>
<p><u>Article 93</u> : Activités de surveillance du marché</p>		<p>Nouvel article. Détail le rôle des autorités compétentes pour accentuer la surveillance du marché.</p>
<p><u>Article 94</u> : Évaluation des dispositifs dont on suspecte qu'ils présentent un risque inacceptable ou une</p>	<p><u>Article 8</u> : Clause de sauvegarde <u>Article 18</u> : Marquage CE indûment apposé</p>	<p>Cet article du règlement regroupe les informations présentes dans deux articles de la directive concernant les mesures prises par les autorités compétentes par rapport à des dispositifs qui ne seraient pas conformes ou qui présenteraient des risques inacceptables.</p>

autre non-conformité		
<u>Article 95</u> : Procédure applicable aux dispositifs présentant un risque inacceptable pour la santé et la sécurité	<u>Article 8</u> : Clause de sauvegarde <u>Article 18</u> : Marquage CE indûment apposé	Cet article du règlement détaille les informations présentes dans deux articles de la directive, à savoir la procédure à suivre concernant les DM présentant un risque inacceptable pour la santé ou la sécurité du patient.
<u>Article 96</u> : Procédure d'évaluation des mesures nationales au niveau de l'Union	<u>Article 8</u> : Clause de sauvegarde <u>Article 18</u> : Marquage CE indûment apposé	Cet article du règlement détaille les informations présentes dans deux articles de la directive, à savoir la procédure à suivre si un état membre, ou la commission, ne sont pas d'accord avec la décision prise par un autre état membre suite à la procédure applicable à l'article 95.
<u>Article 97</u> : Autre non-conformité	<u>Article 8</u> : Clause de sauvegarde <u>Article 18</u> : Marquage CE indûment apposé	Cet article du règlement détaille les informations présentes dans deux articles de la directive. Celui-ci indique les démarches à suivre par l'opérateur économique si une non-conformité a été trouvée suite à l'évaluation de l'article 94.
<u>Article 98</u> : Mesures préventives de protection de la santé	<u>Article 14 ter</u> : Mesures particulières de veille sanitaire	La seule différence concerne l'ajout du système électronique ;
<u>Article 99</u> : Bonnes pratiques administratives	<u>Article 19</u> : Décisions de refus ou de restriction	Au sein du règlement, l'article possède plus de précisions. La communication via le système électronique est précisée, ainsi que des détails concernant les délais que possède l'opérateur économique pour présenter ses observations.
<u>Article 100</u> : Système électronique relatif à la surveillance du marché		Nouvel article. Explique ce que doit contenir le système électronique pour tout ce qui concerne la surveillance du marché.

Article 101 : Autorités compétentes		Nouvel article. Précise comment sont désignées les autorités compétentes.
Article 102 : Coopération	Article 20 bis : Coopération	Pas de changements.
Article 103 : Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux		Nouvel article. Nouveauté du règlement, un groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux est créé. Cet article détaille sa constitution et son mode de fonctionnement.
Article 104 : Soutien de la Commission		Nouvel article. Celui-ci détaille le rôle de la commission auprès du GCDM.
Article 105 : Tâches du GCDM		Nouvel article. Les missions du GCDM y sont détaillées.
Article 106 : Avis et conseils scientifiques, techniques et cliniques		Nouvel article. Un groupe d'experts est désigné, et la commission, en collaboration avec le GCDM, travaille avec eux dans le but de profiter de leur expertise. Cet article précise tout ce que peuvent faire ces experts.
Article 107 : Conflits d'intérêts		Nouvel article. Celui-ci précise que le GCDM ou le groupe d'experts ne doivent pas avoir de conflit d'intérêt.
Article 108 : Registres de dispositifs et banques de données		Nouvel article. Il concerne la mise en place d'une banque de données pour certains types de DM.
Article 109 : Confidentialité	Article 20 : Confidentialité	Réorganisation de l'article en mettant en avant les informations à protéger.
Article 110 : Protection des données		Nouvel article. Il précise la nécessité de protéger les données.

Article 111 : Perception de redevances		Nouvel article. Cet article précise que si des redevances sont versées dans le cadre des activités nécessaires à l'application du règlement, elles doivent être cadrées et transparentes.
Article 112 : Financement des activités liées à la désignation et au contrôle des organismes notifiés		Nouvel article. Il précise que la commission prend en charge les coûts liés aux activités d'évaluation conjointe.
Article 113 : Sanctions		Nouvel article. Il précise que ce sont les états membres qui peuvent définir le régime des sanctions applicables si le règlement n'est pas appliqué.
Article 114 : Comité	Article 7	Adaptation de la directive 90/385/CEE et de la décision 1999/468/CE par le règlement (UE) 182/2011.
Article 115 : Exercice de la délégation		Nouvel article. Celui-ci précise toutes les conditions à respecter pour les actes délégués conféré à la Commission.
Article 116 : Actes délégués distincts pour chaque délégation de pouvoir		Nouvel article. Il précise que pour chaque délégation de pouvoir prévue par le règlement, un acte délégué distinct est adopté.
Article 117 : Modification de la directive 2001/83/CE		Nouvel article. Permet d'apporter les modifications nécessaires à la directive 2001/83/CE.
Article 118 : Modification du règlement (CE) n°178/2002		Nouvel article. Permet d'apporter les modifications nécessaires au règlement (UE) 178/2002.

Article 119 : Modification du règlement (CE) n°1223/2009	/	Nouvel article. Permet d'apporter les modifications nécessaires au règlement (UE) 1223/2009.
Article 120 : Dispositions transitoires	/	Nouvel article. Celui-ci précise les modalités d'application du règlement.
Article 121 : Évaluation	/	Nouvel article. Cet article indique que la Commission va établir un rapport d'évaluation sur l'application du règlement, en accentuant sur l'UDI.
Article 122 : Abrogation	/	Nouvel article. Celui-ci abroge les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE, sans préjudice de l'article 120 indiquant les dispositions transitoires qui sont précisées.
Article 123 : Entrée en vigueur et date d'application	/	Nouvel article. Ce règlement précise les différentes dates d'applications, tout précisant le fait qu'Eudamed ne soit pas encore fonctionnelle, et qu'ainsi, certains articles ne peuvent pas encore être respectés.
Annexe I : Exigences générales en matière de sécurité et de performances	Annexe I : Exigences essentielles	<p>Le terme « exigences essentielles » a été remplacé par « exigences générales ».</p> <p>La gestion des risques est beaucoup plus détaillée pour tous les produits qu'une simple analyse de risque. En effet, la rédaction d'un plan de gestion des risques est, par exemple, indiquée. Il est précisé à plusieurs reprises que le risque doit être réduit autant que possible.</p> <p>Le terme « construction » a été remplacé par le terme « fabrication ».</p> <p>Des attentions particulières accordées aux exigences en matière de performance ont été rajoutées.</p> <p>Par ailleurs, il y a également plus de détails sur tout ce qui concerne les substances : les concentrations à respecter sont clairement indiqués dans le règlement. De plus, si des substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques sont utilisées, leur présence doit absolument être justifiée.</p>

		<p>Des informations ont été ajoutées pour ce qui concerne les dispositifs contenant des matières d'origine biologique.</p> <p>Des précisions ont été apportées sur les propriétés relatives à la fabrication et à l'environnement, avec notamment l'élimination des dispositifs et de leur déchet qui doit se faire de façon sûre.</p> <p>Les exigences concernant les logiciels, les dispositifs implantables actifs et les dispositifs ont été inscrites dans cette annexe.</p> <p>De nombreuses informations ont été rajoutées sur l'étiquetage et la notice d'utilisation, telles que les moyens de protéger les patients de rayonnements, les systèmes de barrière stériles...</p>
Annexe II : Documentation technique	Annexe VII : Déclaration CE de conformité	<p>L'annexe du règlement est beaucoup plus détaillée. Auparavant, le contenu de la documentation technique était résumé dans seulement 10 tirets.</p> <p>L'IUD-ID a été rajouté, comme la population de patients visée. Le dispositif et ses composants doivent être beaucoup plus détaillés.</p> <p>L'analyse bénéfique/risque doit être clairement renseignée.</p> <p>Le contenu des données précliniques et cliniques est indiqué.</p> <p>Plus de détail sur la conception et fabrication du produit (ex : adjuvant utilisé, identification des sites)</p> <p>Analyse bénéfique risque de la gestion des risques</p>
Annexe III : Documentation technique relative à la surveillance après commercialisation		<p>Cette annexe fait suite à l'introduction de la surveillance après commercialisation. Elle détaille notamment ce que doit contenir le plan de surveillance cité à l'article 83.</p>
Annexe IV : Déclaration de conformité		<p>Les informations que doit contenir la déclaration de conformité UE sont indiquées.</p>

Annexe V : Marquage de conformité CE	Annexe XII : Marquage CE de conformité	Aucune modification.
Annexe VI : Informations à fournir lors de l'enregistrement des dispositifs et des opérateurs économiques conformément à l'article 29, paragraphe 4, et à l'article 31, principaux éléments de données à fournir à la base de données IUD avec l'IUD-ID conformément aux articles 28 et 29, et système IUD		<p>Cette annexe fait suite à l'ajout du système informatique Eudamed et des opérateurs économiques dans le règlement.</p> <p>Toutes les informations devant être renseignées, telles que l'IUD-ID de base, ou le nom, l'adresse, les coordonnées de la personne chargée de veiller au respect du règlement y sont présentes.</p> <p>Une partie spécifique sur l'IUD est par ailleurs développée. Elle précise tout ce qui compose l'IUD, à savoir l'IUD-ID, l'IUD-IP, à quel moment et où est-ce qu'ils doivent être apposés...</p>
Annexe VII : Exigences auxquelles doivent satisfaire les organismes notifiés		Suite à toutes les exigences ajoutées tout au long du règlement sur les organismes notifiés, une annexe a été rédigée afin de développer certains points.
Annexe VIII : Règles de classification	Annexe IX : Critères utilisés pour la classification	<p>La définition de dispositif invasif chirurgical a été complétée.</p> <p>Le terme « handicap » a été remplacé par « infirmité ».</p> <p>La précision de ce qui est entendu par « peau lésée » est présente.</p> <p>De nouvelles règles de classification ont vu le jour avec le règlement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une modification a été effectuée sur la règle 2, tiret 2, avec l'ajout de la règle 18 de la directive

		<ul style="list-style-type: none"> - Un paragraphe a été rajouté à la règle 3 classant certains dispositifs en classe III - Les deux derniers tirets ont été ajoutés à la règle 7 - Les cinq derniers tirets ont été ajoutés à la règle 8 - Les deux derniers paragraphes ont été ajoutés à la règle 9 - Concernant la règle 10, une exception a été rajoutée au premier tiret - La règle 11 portant sur les logiciels est nouvelle - La règle 18 concernant les dispositifs fabriqués à partir de tissus ou cellules d'origines humaine ou animale est nouvelle - La règle 19 sur les dispositifs incorporant un nanomatériau est nouvelle - La règle 20 abordant les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps destinés à administrer des médicaments par inhalation est nouvelle - La règle 21 concernant les dispositifs composés de substances ou combinaisons de substances destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice ou par application sur la peau est nouvelle - La règle 22 parlant des dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée est nouvelle
Annexe IX : Évaluation de la conformité sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique	Annexe II : Déclaration CE de conformité	<p>L'annexe est composée de trois grandes parties.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Celle-ci concerne ce qui doit être mis en place pour le SMQ, ainsi que son évaluation, les audits de l'organisme notifié, ainsi que la surveillance effectuée par ce dernier 2. La deuxième aborde l'évaluation de la documentation technique pour les dispositifs de classe IIb et III 3. La troisième concerne les dispositions administratives
Annexe X : Évaluation de la conformité sur la base de l'examen de type	Annexe III : Examen CE de type	<p>Le but de cette annexe est d'expliquer la procédure à suivre par un organisme notifié afin de vérifier la conformité des exigences du règlement.</p> <p>Ceci s'appuie notamment sur la documentation technique et les preuves cliniques.</p>
Annexe XI : Évaluation de la	Annexe IV : Vérification CE	Cette annexe, divisée en deux parties, regroupe deux annexes de la directive.

conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit	<u>Annexe V</u> : Déclaration CE de conformité (assurance de la qualité de la production)	<ol style="list-style-type: none"> 1. La première partie concerne l'assurance qualité de la production et de tout ce que le fabricant doit mettre en œuvre pour respecter la mise en place de ce SMQ 2. La deuxième partie aborde la vérification du produit et de tout ce que doit respecter le fabricant pour la mettre en pratique
<u>Annexe XII</u> : Certificats délivrés par un organisme notifié		Nouvelle annexe qui fait suite aux nombreuses précisions concernant les organismes notifiés. Celle-ci met en évidence les exigences qui en découlent ainsi que le contenu minimal qu'ils doivent contenir
<u>Annexe XIII</u> : Procédure pour les dispositifs sur mesure		Nouvelle annexe. Le cas particulier des dispositifs sur mesure est détaillé. Ainsi, il est indiqué tous les documents que le fabricant doit renseigner et mettre à disposition des autorités compétentes s'il produit un dispositif sur mesure.
<u>Annexe XIV</u> : Évaluation clinique et suivi clinique après commercialisation	<u>Annexe X</u> : Évaluation clinique	Cette annexe a été complétée en ajoutant et détaillant le suivi clinique après commercialisation, ainsi que l'évaluation clinique en tant que telle.
<u>Annexe XV</u> : Investigations cliniques	<u>Annexe X</u> : Évaluation clinique	Auparavant regroupé dans l'annexe X de la directive, tout ce qui a trait aux investigations sont contenues dans cette annexe. Ceci permet de bien détailler toutes les exigences à respecter par les investigateurs pour qu'il n'y ait plus d'ambiguïté ou liberté possible. Ainsi, il est par exemple obligatoire de réaliser une brochure informative, de rédiger le protocole d'investigation clinique, de fournir un plan de surveillance, d'informer sur la façon d'obtenir le consentement éclairé des patients...
<u>Annexe XVI</u> : Liste des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale prévue visés à l'article 1 ^{er} paragraphe 2		Nouvelle annexe. Celle-ci cite les dispositifs cités à l'article 1 qui concerne le champ d'application ces produits étant désignés comme n'ayant pas de destination médicale.

<u>Annexe XVII</u> : Tableau de correspondance		Cette annexe indique les correspondances des articles du règlement avec ceux des directives 93/42/CEE et 90/385/CEE.
--	--	--

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME en français :

En 2017, le secteur des dispositifs médicaux a été révolutionné à la suite de la publication du Règlement (UE) 2017/745, d'application obligatoire depuis le 26 mai 2021. En France, par rapport à la Directive 93/42/CEE, ce sont plus de 130 pages d'instructions et exigences supplémentaires, ayant notamment pour objectif de renforcer la sécurité, la surveillance et le suivi des dispositifs médicaux, qui doivent être respectées.

Après avoir identifié les principaux changements de cette réglementation, il est intéressant d'analyser leurs impacts et conséquences sur les différentes classes de dispositifs, tout en étudiant l'importance de la qualité, tout au long de leur cycle de vie, afin d'être en conformité avec l'ensemble de ces nouvelles exigences.

TITRE et RESUME en anglais :

Impact of the European Regulation (EU) 2017/745: Quality importance throughout the medical device life cycle.

In 2017, the medical device sector was revolutionized following the publication of Regulation (EU) 2017/745, which has been mandatory since May 26, 2021. In France, compared to Directive 93/42/EEC, there are more than 130 pages of additional instructions and requirements, aimed particularly at reinforcing the safety, surveillance and follow-up of medical devices, which must be complied with.

After having identified the main changes of this regulation, it is interesting to analyze their impacts and consequences on the different classes of devices, while the importance of quality, throughout their life cycle, in order to comply with all these new requirements.

DISCIPLINE :

Pharmacie.

MOTS-CLES :

Règlement (UE) 2017/745 ; Dispositifs médicaux ; Qualité ; Directive 93/42/CEE ; Changements ; EN ISO 13485:2016.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UFR des Sciences Pharmaceutiques
146 Rue Léo Saignat
33076 Bordeaux