



HAL
open science

Entrée en vigueur de la directive 2007/47/CE : impacts des exigences cliniques pour un fabricant de dispositifs médicaux

Maud Foglietti

► To cite this version:

Maud Foglietti. Entrée en vigueur de la directive 2007/47/CE : impacts des exigences cliniques pour un fabricant de dispositifs médicaux. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-03925422

HAL Id: dumas-03925422

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03925422v1>

Submitted on 5 Jan 2023

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2012

N°:

**ENTREE EN VIGUEUR DE LA DIRECTIVE 2007/47/CE :
IMPACTS DES EXIGENCES CLINIQUES POUR UN FABRICANT DE
DISPOSITIFS MEDICAUX**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Maud FOGLIETTI

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE *

Le : 17 octobre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

Pr. Denis WOUESSIDJEW, Professeur de Pharmacotechnie, UFR Pharmacie Grenoble

Directeur de thèse :

Dr. Isabelle RIEU, Professeur Associé Qualitologie, UFR Pharmacie Grenoble

Membres du jury

Dr. Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de Conférences en Droit Pharmaceutique,
UFR Pharmacie Grenoble & Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université
Claude Bernard Lyon 1

Madame Céline PERRIER, Responsable Documentation Qualité, Tornier

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

LISTE ACTUALISÉE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE (PROFESSEURS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : M. Pr. Christophe RIBUOT
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.J)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université
Joseph Fourier** 
GRENOBLE

Directeur de l'UFR : M. Pr. Christophe RIBUOT
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/2011 08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université
Joseph Fourier**
GRENOBLE

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie, à partir du 1 ^{er} novembre)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2, LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2, LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=8)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/2011 08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY

Je remercie tous les membres du jury de me faire l'honneur d'être présents à ma soutenance de thèse.

Je remercie le Professeur Denis WOUESSIDJEWÉ, pour avoir accepté d'être président de mon jury ainsi que pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis au cours de mon cursus universitaire.

Je remercie le Docteur Isabelle RIEU, mon directeur de thèse, pour l'intérêt que vous avez manifesté pour mon travail, pour m'avoir donné le goût de la qualité qui j'espère m'accompagnera tout au long de ma carrière. Je vous adresse également mes remerciements pour avoir accepté la mission et la responsabilité de directeur de thèse.

Je remercie Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE, pour les connaissances que vous m'avez transmises tout au long de ces années. Je vous remercie également pour votre présence dans mon jury.

Je remercie Madame Céline PERRIER, mon maître de stage, pour m'avoir guidée et soutenue tout au long de ce travail. Merci pour tes précieux conseils, ta disponibilité et ta gentillesse. Je te remercie également pour avoir accepté d'être membre de mon jury. Que ce travail me permette de te témoigner mon respect et ma grande reconnaissance.

A L'EQUIPE QUALITE DE LA SOCIETE TORNIER

L'idée de cette thèse m'est venue lors de mon stage industriel de 6^{ème} année et sa réalisation s'est déroulée dans la société qui m'accueillait alors, le fabricant d'implant chirurgical Tornier.

Ce travail a été réalisé en étroite collaboration avec l'équipe Documentation Qualité, Recherche Clinique et Affaires Réglementaires mais également avec l'ensemble des acteurs de la Qualité Système. Je remercie Florence et Céline sans qui cette aventure n'aurait pas été possible. Je remercie également Mireille et Nathalie pour leur implication dans mon projet. Et bien sûr mes acolytes de bureau : Christelle, Emilie, Fabien et ceux des bureaux voisins également : Anne, Amanie, Magalie, Murielle, Sophie, Olessia, Marie-Aure, Franck, Laurent, Benoit et Thierry. Vous m'avez accueillie chaleureusement, et avez partagé avec moi votre expérience de la qualité, du milieu professionnel ainsi que de bons moments et de nombreux fous-rires. Je vous remercie pour tout.

A MA FAMILLE ET MES AMIS

Merci à tous ceux qui de près ou de loin, m'ont accompagnée dans ce projet...

Merci à Stéphanie, Nadège, Ingrid, Hélène, pour votre accompagnement, votre motivation, votre bonne humeur et vos sourires.

Merci à Amanie, Jérémie et Nico pour vos sourires, votre bonne humeur et les bonnes soirées passées ensemble. Nico, merci pour la salsa, les mojitos et bien-sûr la tente !!

Merci à Anne, Tom, Fred, Elodie, Flo, Béné, Tchop, Nadège, Carine, Céline, Yaëlle, Laët Chloé, Perrine, Gianni, Aurélie, Thomas, Fanny, Maud, Charlotte, Jérôme, Nadège, pour avoir été là pendant toutes ces années, pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble et pour tous ceux à venir.

Je remercie également Hélène, Lubo, Aurélie, pour votre motivation, vos sourires et votre joie de vivre. Merci pour les bons moments passés ensemble ces derniers mois.

Merci à Lise, Jean-Charles pour votre compréhension et votre amitié tout au long de ces années. Merci pour votre écoute et votre présence dans les moments difficiles, pour avoir toujours su me rendre le sourire et me faire avancer.

Merci à Cédric, Charlène, Alex, Flo, Lulu, Joëlle pour m'avoir soutenue, encouragée et contribué à mon bonheur et ma joie durant ces années. Merci à vous qui êtes partis trop tôt mais qui m'avez appris ce que sont le travail et la persévérance. Vous serez toujours dans mon cœur.

Merci à mes parents pour m'avoir donné la force et le soutien dont j'avais besoin tout au long de ces études. Merci pour votre amour qui m'a toujours donné envie d'avancer.

TABLE DES MATIÈRES

Liste actualisée des enseignants de l’UFR de Pharmacie de Grenoble (professeurs et maîtres de conférences).....	2
Remerciements	5
Table des matières	8
Liste des tableaux et des figures.....	10
Abréviations, acronymes	11
Glossaire.....	13
Introduction	19
1 Analyse bibliographique	21
1.1 Dispositifs médicaux	21
1.1.1 Cadre juridique	21
1.1.2 Définitions - Classification.....	21
1.1.3 Contraintes du fabricant	26
1.2 Recherche clinique	33
1.2.1 Définition d’investigation clinique.....	33
1.2.2 Historique, cadre éthique et législatif des essais cliniques	33
1.2.3 Méthodologie et déroulement des essais cliniques	40
1.3 Directive 93/42/CE amendée par la Directive 2007/47/CE rendue applicable au 21 mars 2010	47
1.3.1 Contexte réglementaire : Directive 2007/47/CE	48
1.3.2 Mise en œuvre : documents associés.....	52
2 Matériels et méthodes.....	58
2.1 Cas pratique étudié chez Tornier (Isère - 38)	58
2.1.1 Le groupe Tornier.....	58

2.1.2	Projet mené au sein de Tornier (Isère - 38)	65
2.2	Moyens	65
2.2.1	Etat des lieux de l'aspect clinique des dispositifs médicaux.....	65
2.2.2	Le système documentaire	65
2.2.3	Formation aux activités et outils de gestion documentaire	66
2.2.4	Equipe projet	69
2.3	Méthodes	69
2.3.1	Méthodologie « coup de poing » appliquée à l'évaluation clinique	69
2.3.2	Méthodologie « gestion de projet » appliquée à l'investigation clinique	70
2.3.3	Organisation des documents.....	71
3	Résultats	72
3.1	Etat des lieux sur l'aspect clinique des dispositifs médicaux	72
3.2	Référentiels applicables en vigueur	72
3.3	Méthodologie « coup de poing »	73
3.4	Méthodologie « gestion de projet »	80
4	Discussion	86
5	Conclusion.....	103
	Références bibliographiques	105
	Annexes	113
	Annexes	113
	Serment des Apothicaires.....	133

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux en fonction du risque.....	25
Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des essais cliniques pour les dispositifs médicaux et les médicaments	47
Tableau 3 : Données relatives au Groupe Tornier.....	62
Tableau 4 : Environnement qualité Tornier : référentiels normatifs et réglementaires	63

Liste des figures :

Figure 1 : Les essais cliniques chez l'homme en différentes phases	44
Figure 2 : L'obtention de données cliniques et leur évaluation	51
Figure 3 : Activités Tornier	60
Figure 4 : Gamme de produits Tornier.....	62
Figure 5 : Organigramme de la Qualité pour Tornier	64
Figure 6 : Schéma de la méthodologie « coup de poing » appliquée à l'évaluation clinique..	70
Figure 7 : Représentation méthodologie « gestion de projet » appliqué à l'investigation clinique (source Tornier).....	71
Figure 8 : Logigramme méthodologie « coup de poing »	74
Figure 9 : Logigramme méthodologie « gestion de projet »	81

ABRÉVIATIONS, ACRONYMES

AFNOR	Association Française de N ormalisation
AMM	Autorisation de M ise sur le M arché
ANSM	Agence n ationale de sécurité du m édicament et des produits de santé
BPC	B onnes P ratiques C liniques
CSP	Code de la Santé P ublique
CE	Communauté e uropéenne
DIS	Projet de Norme internationale
DM	D ispositif M édical
DMDIV	D ispositif M édical de D iagnostic <i>In Vitro</i>
DMIA	D ispositif M édical I mplantable A ctif
EEE	Espace E conomique E uropéen
EN	<i>European Norm</i> , Norme Européenne
FDIS	Projet final de Norme internationale
GCP	<i>Good Clinical Practices</i>
GHTF	<i>Global Harmonization Task Force</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
IMDRF	<i>International Medical Device Regulators Forum</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i> , Conférence Internationale d'Harmonisation (CIH)
ISO	<i>International Organization for Standardization</i> , Organisation internationale de normalisation
JOCE	Journal o fficiel des C ommunautés e uropéennes
JORF	Journal o fficiel de la R épublique française
JOUE	Journal o fficiel de l'Union européenne
LEEM	Les entreprises du m édicament
MEDDEV	<i>Guidelines relating to Medical Devices directives</i>
NF	Norme Française
PIC	Plan d'Investigation Clinique
PMS	<i>Post-Marketing Surveillance</i> , Surveillance après mise sur le marché
SNITEM	Syndicat n ational de l'industrie des t echnologies m édicales

UE **Union européenne**

GLOSSAIRE

Accessoire (Ancillaire chirurgical) (1)

Tout article qui, bien que n'étant pas un dispositif, est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation dudit dispositif conformément aux intentions du fabricant de ce dispositif.

Certification (2)

Reconnaissance sous forme d'une assurance qualité écrite (le certificat) du respect des exigences spécifiées d'une norme (par exemple la norme ISO 9001/2/3) par un établissement de santé. Elle est délivrée par un organisme spécialisé, compétent, indépendant et reconnu.

Données cliniques (3)

Informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation d'un dispositif.

Les données cliniques proviennent :

- des investigation(s) clinique(s) du dispositif concerné, ou
- des investigation(s) clinique(s) ou d'autres études citées dans la littérature scientifique, d'un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée, ou
- des rapports, publiés ou non, relatifs à une autre expérience clinique acquise sur le dispositif ou un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée.

Equivalence (4)

Deux produits sont équivalents s'ils ont :

- cliniquement :
 - des indications similaires,
 - des sites d'implantation similaires,
 - des populations cibles similaires,

- des performances critiques similaires dans les indications choisies ;
- techniquement :
 - des conditions d'utilisation similaires,
 - des spécifications et des propriétés techniques similaires,
 - des conceptions similaires,
 - des modes de fonctionnement similaires ;
- biologiquement :
 - des matériaux identiques en contact avec des tissus ou fluides humains identiques.

Essai clinique contrôlé (5)

On parle d'essai contrôlé ou comparatif lorsque le médicament étudié est comparé à un médicament de référence. La référence utilisée peut être un placebo ou un médicament reconnu efficace.

Essai clinique en insu (5)

Les traitements comparés ou le placebo peuvent être administrés sans que la personne ne sache quel type de traitement elle prend : on parle d'essai en insu ou en aveugle. Le médecin qui administre le traitement peut l'ignorer également : on parle dans ce cas d'essai en double insu ou double aveugle.

Essai clinique randomisé (5)

On parle d'essai randomisé lorsque les malades sont répartis dans différents groupes recevant des traitements différents, la répartition entre les groupes étant réalisée par tirage au sort (appelé aussi randomisation).

Evaluation clinique (6)

Processus mis en œuvre par le fabricant, afin d'aider à démontrer la conformité aux principes essentiels de sécurité et de performance.

Evidence clinique (7)

L'évidence clinique consiste en la combinaison des données cliniques et du rapport d'évaluation de ces données.

Fabricant (Opérateur économique) (1)

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

Harmonisation (8)

Le concept d'harmonisation se limite à l'adoption d'exigences essentielles auxquelles doivent répondre les produits mis sur le marché communautaire, s'ils doivent bénéficier de la libre circulation dans la Communauté.

Investigateur (9)

Un médecin ou une personne exerçant une profession agréée dans l'Etat membre aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal.

Investigation clinique (10)

Investigation systématique portant sur un ou plusieurs sujets humains, entreprise pour vérifier la sécurité ou les performances d'un dispositif médical.

Mandataire (Opérateur économique) (1)

Toute personne physique ou morale établie dans la Communauté qui, après avoir été expressément désignée par le fabricant, agit et peut être contactée par les autorités et les instances dans la Communauté en lieu et place du fabricant en ce qui concerne les obligations que la présente Directive impose à ce dernier.

Marquage CE (11)

Le marquage « CE » n'est pas un sigle : les lettres C et E ne sont les initiales d'aucune expression particulière et ne signifient pas Communauté européenne. Il signifie que le produit répond à certaines exigences de sécurité pour les personnes, les biens ou les animaux, et parfois aussi à des exigences environnementales. Ces exigences sont appelées

« exigences essentielles ». Elles sont fixées dans les Directives européennes, applicables dans les États membres de l'Union mais aussi en Norvège, en Islande et au Liechtenstein. Il signifie également que la conformité du produit à ces exigences essentielles a été révélée au travers d'une procédure d'évaluation de la conformité dont le contenu est fixé dans les Directives.

Matériorvigilance (12)

La matériorvigilance s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, en dehors de ceux faisant l'objet d'investigations cliniques. La matériorvigilance a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves (définis à l'article L5212-2 du Code de la Santé Publique (CSP)) mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et / ou correctives appropriées.

Médicament (13)

On entend par « médicament » : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.

Norme (14)

Une spécification technique approuvée par un organisme reconnu à activité normative pour application répétée ou continue, dont l'observation n'est pas obligatoire et qui relève de l'une des catégories suivantes :

- norme internationale : norme qui est adoptée par une organisation internationale de normalisation et qui est mise à la disposition du public,
- norme européenne : norme qui est adoptée par un organisme européen de normalisation et qui est mise à la disposition du public,
- norme nationale : norme qui est adoptée par un organisme national de normalisation et qui est mise à la disposition du public.

Norme harmonisée (15)

Une norme harmonisée est élaborée sur la base d'une demande introduite par la Commission européenne auprès d'un organisme européen de normalisation reconnu pour la mise au point d'une norme apportant des solutions en vue du respect d'une disposition légale. Une telle demande inclut des orientations que les normes doivent respecter pour satisfaire aux exigences essentielles d'une Directive "nouvelle approche" ou toute autre Directive concernée.

Le respect de normes harmonisées apporte une présomption de conformité avec les exigences correspondantes des Directives "nouvelle approche" ou toute autre Directive concernée. Les fabricants peuvent utiliser les normes harmonisées pour prouver que leurs produits respectent la législation de l'Union européenne (UE).

La présomption de conformité repose sur la publication des numéros de référence des normes harmonisées au Journal officiel de l'Union européenne (JOUE).

L'utilisation de ces normes harmonisées reste volontaire, et les fabricants sont libres de choisir n'importe quelle autre solution technique attestant de la conformité aux conditions essentielles.

Organisme notifié (1)

Dans le secteur des dispositifs médicaux, les organismes notifiés ont un rôle important. Ils délivrent aux fabricants un certificat CE qui valide que leurs dispositifs médicaux sont conformes aux Directives applicables.

Les organismes notifiés doivent évaluer les performances et la sécurité des dispositifs médicaux les plus critiques.

Processus (2)

Un processus se définit comme un ensemble d'opérations faites avec des moyens déterminés et selon des règles établies, en vue de remplir un objectif. En d'autres termes, c'est l'ensemble des moyens et des activités successives qui transforment des éléments entrants en éléments sortants qui constituent le résultat.

Promoteur (16)

La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement

est prévu, est dénommée le promoteur.

Il est le garant de l'assurance qualité de l'essai.

Surveillance après mise sur le marché ou *Post-Marketing Surveillance (PMS)* (17)

Le concept de suivi post-marquage CE a été introduit par la Directive 2007/47/CE qui pose le principe d'une collecte de données cliniques pendant la commercialisation pour confirmer les performances et la sécurité d'utilisation, sauf à pouvoir justifier, dans le dossier de marquage CE, que cela n'est pas nécessaire.

INTRODUCTION

L'industrie des dispositifs médicaux (DM) est un secteur complexe, en raison de la diversité des produits et des technologies mises en œuvre. Les domaines d'application sont en effet très variés et la multiplicité des dispositifs est à l'origine d'activités très diverses.

Au vu des progrès techniques réalisés ces dernières années, l'industrie des dispositifs médicaux a vu son champ d'activité s'élargir. Ce secteur a une position stratégique au sein de l'organisation des systèmes de santé et contribue à la qualité de vie du patient ainsi qu'à la diminution de la mortalité.

A l'heure où la qualité s'implante dans tous les domaines et tout particulièrement dans celui de la santé, la révision du cadre réglementaire des dispositifs médicaux est en cours. En septembre 2007 l'Union européenne (UE) a amendé les Directives 90/385/CE et 93/42/CE par la Directive 2007/47/CE. Les dispositions de cette Directive renforcent notamment les exigences en matière d'évaluation clinique. Ceci a pour objectif de **confirmer le respect de la sécurité et de la performance d'un dispositif médical** évaluant son rapport bénéfice / risque tout au long de son cycle de vie.

Pour les dispositifs médicaux de classe III et les dispositifs médicaux implantables, le fabricant doit mettre en œuvre des investigations cliniques, sauf s'il peut justifier de l'existence de données cliniques existantes et qu'il peut utiliser pour appuyer la mise sur le marché de son dispositif médical.

Devant ces nouvelles exigences réglementaires ainsi que les exigences normatives qui en découlent :

- Comment aujourd'hui, un fabricant de dispositifs médicaux doit-il définir son processus d'évaluation clinique, concilier de façon efficace sa réponse aux exigences et à ses contraintes de fabricant ?
- Que doit-il mettre en place ?
- Quelles méthodes et quels outils doit-il utiliser ?
- Quels sont les impacts sur ses clients ?
- Quels liens peut-il faire avec les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) ?

Dans un premier temps, nous ferons quelques rappels historiques et bibliographiques sur les aspects législatifs du dispositif médical, du médicament et de l'expérimentation clinique : il sera également vu les modalités de mise sur le marché de ces produits de santé. Puis nous détaillerons les matériels et méthodes employés pour répondre à notre problématique, avant d'exposer nos résultats. Enfin nous analyserons ces résultats afin de dégager les points forts et les points d'amélioration de cette synthèse et nous discuterons de la pertinence de celle-ci afin.

1 ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 Dispositifs médicaux

1.1.1 Cadre juridique (1), (18), (19), (20), (21)

Au cours des années 1990, l'Union européenne (UE) réglemente la mise sur le marché européen de l'ensemble du matériel médico-chirurgical qui devient l'ensemble des dispositifs médicaux par la mise en place d'une législation unique harmonisée et respectée par tous.

Dès lors, les dispositifs médicaux ont été encadrés par trois Directives destinées à harmoniser les règles gouvernant leur marquage CE, et à garantir un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité d'utilisation.

Ces trois référentiels réglementaires sont :

- la Directive 90/385/CE relative aux Dispositifs Médicaux Implantables Actifs (DMIA),
- la Directive 93/42/CE relative aux Dispositifs Médicaux (DM), et
- la Directive 98/79/CE relative aux Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* (DMDIV).

Au fil du temps, ce cadre réglementaire a fait l'objet de modifications. En effet en septembre 2007 a été publié la Directive 2007/47/CE entrée en vigueur au 21 mars 2010. Conformément aux dispositions des traités communautaires, une révision de ces trois directives est en cours. Les règlements ont été publiés sur le site de la Commission européenne le 26 septembre 2012.

1.1.2 Définitions - Classification

❖ Les définitions (1), (3), (19), (20)

➤ **Le dispositif médical** (3)

Les différentes définitions mentionnées dans les Directives européennes 90/385/CE et 93/42/CE modifiées (article 1^{er}), sont transcrites en droit français, introduisant de nouveaux articles au Code de la Santé Publique (CSP), dont les articles L5211-1 et R5211-1 pour la définition du dispositif médical.

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

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

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

Ainsi, un dispositif médical peut être aussi bien une seringue qu'un cathéter mais aussi un scanner ou un appareil d'imagerie à résonance magnétique, ou encore des implants, des pansements, des lunettes,...

Allant du consommable le plus banal à l'équipement le plus onéreux, les dispositifs médicaux représentent un **ensemble très hétérogène**, essentiel à la pratique médicale préventive, diagnostique, thérapeutique ou de suppléance, et qui englobe presque tous les moyens diagnostiques et thérapeutiques qui ne sont pas des médicaments.

➤ **Le dispositif médical actif** (20)

On entend par « dispositif médical actif : tout dispositif médical dépendant pour son fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute autre source d'énergie que celle générée directement par le corps humain ou la pesanteur ».

Exemples : seringues autopropulsées, respirateurs, pompes de nutrition, scanners,...

➤ **Le dispositif médical implantable actif** (20)

On entend par « dispositif médical implantable actif : tout dispositif médical actif qui est conçu pour être implanté en totalité ou en partie, par une intervention chirurgicale ou médicale, dans le corps humain ou, par une intervention médicale, dans un orifice naturel et qui est destiné à rester après l'intervention ».

Exemples : cathéter avec boîtier totalement implantable, défibrillateurs, stimulateur cardiaque,...

➤ **Le dispositif médical sur mesure** (1)

On entend par « dispositif médical sur mesure : tout dispositif fabriqué spécifiquement suivant la prescription écrite d'un praticien dûment qualifié indiquant, sous la responsabilité de ce dernier, les caractéristiques de conception spécifiques et destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé ».

Exemples : prothèses orthopédiques, prothèses dentaires, endo prothèses intra-aortiques,...

➤ **Le dispositif médical de diagnostic *in vitro*** (19)

On entend par « dispositif médical de diagnostic *in vitro* : tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen

d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information :

- concernant un état physiologique ou pathologique, ou
- concernant une anomalie congénitale, ou
- permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels, ou
- permettant de contrôler des mesures thérapeutiques ».

Exemple : lavage pour exploration endoscopique,...

➤ **L'accessoire** (1)

On entend par « accessoire : tout article qui, bien que n'étant pas un dispositif, est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation dudit dispositif conformément aux intentions du fabricant de ce dispositif ».

Exemples : ancillaire de pose d'une prothèse, produits d'entretien des lentilles de contact sans revendication d'action thérapeutique, ciments dentaires,...

➤ **Le dispositif soumis à l'investigation clinique** (1)

On entend par « dispositif soumis à l'investigation clinique : tout dispositif destiné à être mis à la disposition d'un médecin dûment qualifié en vue de faire l'objet des investigations effectuées dans un environnement clinique humain adéquat ».

Par ces définitions, nous constatons que les dispositifs médicaux couvrent un champ d'application très vaste qui intéresse aussi bien le pharmacien, l'ingénieur biomédical, les médecins et / ou les chirurgiens.

❖ **La classification selon la Directive 93/42/CE** (1), (17)

Au vu du nombre de produits disparates englobés dans la Directive 93/42/CE et pour s'assurer que les dangers potentiels que les dispositifs médicaux peuvent induire sont maîtrisés, l'article 9 de cette Directive décrit une classification.

Dix-huit règles de classification divisées en quatre groupes figurent dans l'annexe IX de cette même Directive pour permettre la ventilation des dispositifs médicaux dans la classe adéquate.

Les dispositifs médicaux sont répartis en quatre classes : **classe I, classe IIa, classe IIb et classe III** selon l'importance du risque lié à leur utilisation.

La classification s'appuie sur plusieurs critères :

- la durée d'utilisation c'est-à-dire, la durée de contact du dispositif avec le patient :
 - ◆ temporaire : ≤ 60 minutes,
 - ◆ court terme : ≤ 30 jours,
 - ◆ long terme : > 30 jours,
- la destination, c'est à dire la partie du corps en contact avec le dispositif,
- le caractère invasif ou non, et le type d'invasivité (chirurgicale ou non),
- la dépendance ou non à une source d'énergie (dispositif médical actif),
- le caractère implantable ou non du dispositif,
- la finalité thérapeutique ou diagnostique.

Classe I	Faible degré de risque
Classe IIa	Degré moyen de risque
Classe IIb	Potentiel élevé de risque
Classe III	Potentiel très sérieux de risque (comprend les DMIA)

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux en fonction du risque (22)

L'objectif de cette classification est de définir les critères permettant au fabricant de choisir :

- les procédures de certification, et
- les modes de preuve qu'il va adopter pour aboutir au marquage CE.

1.1.3 Contraintes du fabricant

Pour mettre son dispositif médical sur le marché le fabricant va devoir suivre une démarche réglementée.

❖ **Les modalités de mise sur le marché** (1), (17)

La mise sur le marché est définie comme : « La première mise à disposition à titre onéreux ou gratuit d'un dispositif, autre que celui destiné à des investigations cliniques, en vue de sa distribution et / ou de son utilisation sur le marché communautaire, qu'il s'agisse d'un dispositif neuf ou remis à neuf » selon l'article 1 de la Directive 93/42/CE.

La première étape en vue de la mise à disposition du dispositif médical est l'obtention du **marquage CE**.

➤ **Le marquage CE** (17)

Le marché des dispositifs médicaux (dispositifs médicaux et dispositifs médicaux implantables actifs, et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*) s'appuie sur un cadre réglementaire européen régi par les trois Directives, citées précédemment. Ces Directives prévoient que les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* peuvent être mis sur le marché uniquement si leurs fabricants ont préalablement apposé le marquage CE. Cette obligation ne s'applique ni aux dispositifs destinés à des investigations cliniques, ni aux dispositifs dits « sur mesure », ni aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* pour évaluation des performances.

Le marquage CE définit les conditions de mise sur le marché d'un dispositif médical. Ce marquage est apposé sous la responsabilité du fabricant (ou de son mandataire). Le fabricant doit prouver la conformité de son produit aux exigences de la Directive concernée, avant d'apposer le marquage CE sur son produit. Le marquage CE matérialise la conformité du dispositif aux **exigences essentielles** des Directives.

➤ **Les exigences essentielles** (23), (18)

Les exigences essentielles concernant les dispositifs médicaux sont décrites dans les annexes des différentes Directives. La Directive 93/42/CE les définit dans son annexe I.

Très élaborées, les exigences essentielles, qui sont des exigences minimales auxquelles doivent répondre les dispositifs médicaux pour fournir et garantir un niveau élevé de protection, sont constituées :

- **d'exigences essentielles générales** portant :
 - ◆ sur la sécurité du patient, des utilisateurs et de l'entourage, lorsque les dispositifs médicaux sont utilisés dans les conditions et fins prévues par le fabricant,
 - ◆ sur l'aptitude à l'emploi et le maintien des caractéristiques et des performances des dispositifs médicaux.
- **d'exigences essentielles plus spécifiques** relatives à la conception et à la construction des dispositifs médicaux :
 - ◆ propriétés chimiques, physiques et biologiques (toxicité, inflammabilité, compatibilité),
 - ◆ risques d'infection et contamination microbienne pour le patient,
 - ◆ propriétés relatives à la fabrication et à l'environnement,
 - ◆ fonction de mesurage (étalonnage, entretien),
 - ◆ protection contre les rayonnements et les risques liés à une source d'énergie,
 - ◆ informations fournies par le fabricant (étiquetage, notice d'emploi),
 - ◆ ...

Ces exigences essentielles ne décrivent pas les caractéristiques techniques des produits.

Les dispositifs médicaux doivent satisfaire aux exigences essentielles qui leur sont applicables en tenant compte de la destination des dispositifs concernés.

L'examen de la conformité avec ces exigences essentielles est réalisé par une tierce partie appelée organisme notifié. Suite à cet examen un certificat de conformité est délivré au fabricant pour le produit étudié.

➤ **La certification de conformité** (17)

Les dispositifs médicaux non stériles ou n'ayant pas de fonction de mesure sont autocertifiés par le fabricant.

Pour la plupart des classes de dispositifs médicaux, l'intervention d'un organisme notifié choisi parmi ceux figurant sur la liste de la Commission européenne, est nécessaire.

Les procédures de certification de conformité intègrent à la fois l'audit du système qualité du fabricant et un contrôle du dossier de conception qui n'est systématique que pour les dispositifs médicaux implantables actifs, les dispositifs de classe III et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de l'annexe II, liste A.

Ce processus est long et contraignant et nécessite donc d'être anticipé.

Le certificat de conformité délivré par l'organisme notifié est valable cinq ans au maximum et renouvelable. Pendant cette période, des audits de suivi sont réalisés par le même organisme notifié ; un audit approfondi a lieu au moment du renouvellement du certificat. Ce processus permet de prendre en compte l'évolution des dispositifs ainsi que les données recueillies dans cet intervalle.

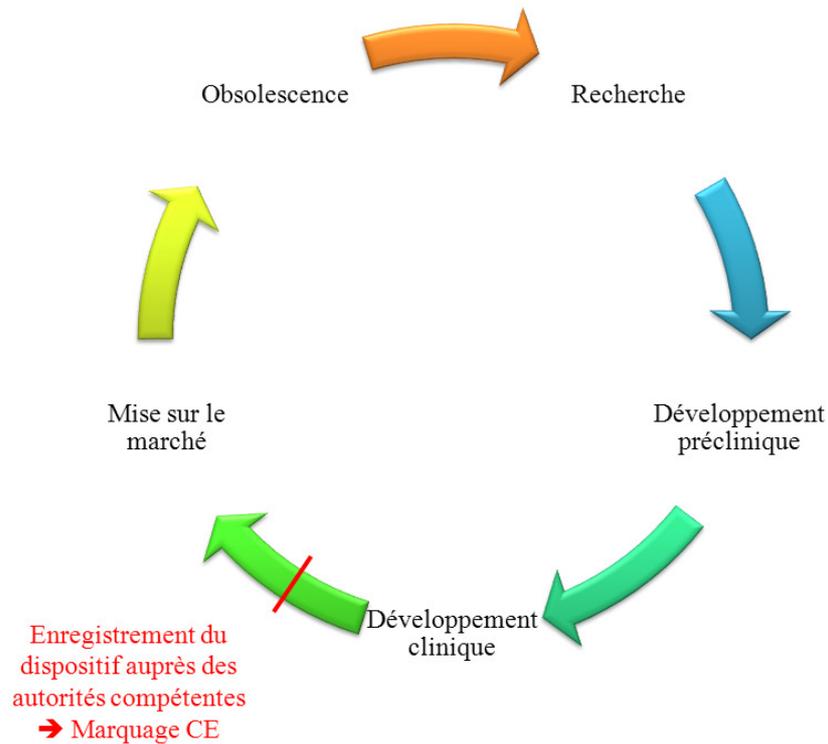
❖ **L'analyse des risques** (24), (25)

Dans le cadre de l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux aux exigences essentielles et quel que soit le dispositif médical, l'analyse des risques doit être faite et présentée par le fabricant dans le dossier de conception ; ce dernier devant apporter la preuve que les risques liés à l'utilisation du produit sont acceptables au regard du bénéfice apporté au patient.

L'analyse de risques d'un dispositif médical constitue un élément clé de son dossier réglementaire.

La norme internationale ISO 14971:2007 relative à l'« Application de la gestion des risques relative aux dispositifs médicaux » spécifie un processus qui permet au fabricant d'identifier les phénomènes, les situations dangereuses associés aux dispositifs médicaux, y compris les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, d'estimer et d'évaluer les risques, de maîtriser ces risques et de surveiller l'efficacité de cette maîtrise.

Les exigences de la norme ISO 14971:2007 s'appliquent à tous les stades du cycle de vie d'un dispositif médical que l'on peut représenter suivant le schéma ci-dessous.



Idéalement, l'analyse de risques doit être réalisée durant la phase initiale d'étude d'un nouveau dispositif. Elle peut aussi être appliquée sur un dispositif existant qui présente un problème éventuel.

Une fois l'analyse de risques réalisée, le fabricant peut alors affirmer que les risques éventuels liés à l'utilisation de son dispositif médical sont acceptables au regard du bénéfice apporté au patient.

Ses résultats enrichis par les données des essais précliniques, permettent :

- d'utiliser le dispositif chez l'homme, lorsque les risques identifiés ont été réduits au minimum,
- de déterminer la portée des essais cliniques qui doivent être menés avant la mise sur le marché du produit.

Ainsi la détermination de la nécessité d'essais cliniques dépend de l'analyse de risques.

❖ **L'évolution du marquage CE : évaluation clinique et Directive 2007/47/CE** (3), (8), (17)

Suite à l'évolution du cadre réglementaire, les exigences relatives au marquage CE ont été modifiées. Parmi les modifications que la Directive 2007/47/CE introduit dans la législation, le renforcement de la nécessité, pour le responsable de la mise sur le marché, d'apporter des données cliniques en est la principale. C'est le sens de l'exigence essentielle 6 bis de l'annexe I de cette Directive : « *La démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X* ». Le fabricant doit se baser sur des données cliniques, entre autres, pour démontrer la conformité aux exigences essentielles 1, 3 (caractéristiques et performances) et 6 (ratio bénéfice / risque).

L'évaluation clinique correspond à toute activité relative à l'analyse des données cliniques destinées à démontrer la sécurité et la performance du dispositif médical au travers d'un rapport bénéfice / risque favorable pour le patient.

Les données cliniques sont définies dans la Directive 2007/47/CE comme toutes informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation d'un dispositif. Elles peuvent provenir :

- des investigation(s) clinique(s) du dispositif concerné, ou
- des investigation(s) clinique(s) ou d'autres études citées dans la littérature scientifique, d'un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée, ou
- des rapports, publiés ou non, relatifs à une autre expérience clinique acquise sur le dispositif ou un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée.

L'évaluation clinique peut revêtir plusieurs formes :

- Une analyse et une synthèse d'une bibliographie pertinente portant sur un ou plusieurs dispositifs médicaux équivalents au dispositif médical à évaluer. Cette bibliographie doit porter sur :
 - ◆ les aspects de sécurité,
 - ◆ les aspects de performance,
 - ◆ les caractéristiques de conception, et

- ◆ les destinations du dispositif médical,
- à la condition que cette évaluation puisse amener la preuve de la conformité aux exigences essentielles et que le dispositif médical à évaluer soit équivalent au(x) dispositif(s) médical(aux) objet(s) des articles.
- Une évaluation critique des données issues des investigations cliniques réalisées.
 - Une combinaison des deux approches citées ci-dessus.

Elle doit contribuer :

- à établir que le dispositif médical présente les performances prévues par le fabricant dans les conditions normales d'utilisation,
- à confirmer que les risques liés à son utilisation sont acceptables au regard des bénéfices attendus par le patient,
- à déterminer les éventuels effets secondaires dans les conditions normales d'utilisation, et
- à évaluer le service médical rendu du dispositif.

Dans ce but, la nouvelle annexe X de la Directive 93/42/CE encadre plus précisément le recours à la littérature en matière d'évaluation clinique en le conditionnant à une démonstration d'équivalence entre le dispositif à évaluer et celui objet des données cliniques disponibles.

De plus, l'essai clinique est la règle pour les implants et dispositifs médicaux de classe III, sauf à justifier de pouvoir y déroger. Il s'agit donc d'un renversement de la charge de la preuve.

La formalisation documentaire de l'évaluation clinique doit figurer dans la documentation technique du dispositif médical, ou au moins y être référencée ; cette documentation clinique doit être mise à jour notamment dans le cas de la mise en œuvre d'une surveillance après commercialisation (ou *Post-Marketing Surveillance (PMS)*). Si ce n'est pas le cas, les raisons de la non mise en œuvre de ce suivi doivent être justifiées et documentées.

Le chapitre clinique devant désormais être systématiquement documenté dans tout dossier de marquage CE d'un dispositif médical.

Les lignes principales qui doivent être suivies pour conduire une investigation clinique sont données dans l'annexe VII de la Directive 90/385/CE et l'annexe X de la Directive 93/42/CE. Leur objectif est d'en assurer le caractère scientifique et de fournir une protection suffisante aux sujets qui s'y prêtent.

Les réglementations nationales en matière d'investigation clinique sont différentes d'un pays à l'autre. Une norme internationale a été élaborée pour favoriser une approche commune. Ce référentiel international est la norme ISO 14155 relative à l' « Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonnes pratiques cliniques ». Sa dernière mise à jour date de 2011.

1.2 Recherche clinique

1.2.1 Définition d'investigation clinique (8), (10)

Le terme « investigation clinique » est défini dans la norme internationale ISO 14155:2011 comme : « Toute investigation systématique portant sur un ou plusieurs sujets humains, entreprise pour vérifier la sécurité ou les performances d'un dispositif médical ». Les synonymes classiquement utilisés sont « étude clinique » ou « essai clinique ». Cette norme a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, « Evaluation biologique des dispositifs médicaux ». Elle vient en appui des annexes sur l'évaluation clinique des Directives 90/385/CE et 93/42/CE.

1.2.2 Historique, cadre éthique et législatif des essais cliniques (26)

L'expérimentation sur l'être humain remonte à la nuit des temps, au moment même où la médecine est née. Malgré cela, il faudra attendre le XIX^{ème} mais surtout le XX^{ème} siècle pour qu'une législation, visant à encadrer ces expérimentations, voit le jour.

A l'origine, les expérimentations étaient pratiquées sur l'homme afin de découvrir le fonctionnement du corps humain et sa physiologie. Ce n'est que plus tard qu'elles serviront à déterminer l'efficacité thérapeutique et la sécurité du produit de santé testé.

❖ **De la nuit des temps au début du XX^{ème} siècle** (26)

Dans l'ancien testament, on trouve l'idée de comparer deux groupes de malades, l'un recevant le traitement, l'autre ne le recevant pas et ce afin de juger objectivement des effets du traitement.

Au XVIII^{ème} siècle, des écrits médicaux décrivent les comparaisons de l'évolution de groupes de malades recevant des traitements différents.

Au début du XIX^{ème} siècle, Pierre Charles Alexandre LOUIS, médecin français, réalise les premiers exposés systématiques de méthodologie de l'essai clinique comparatif. Il insiste sur deux aspects : la nécessité de comparer un nombre suffisant de cas et l'importance d'étudier des cas aussi semblables entre eux que possible.

En 1865, Claude BERNARD publie « *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* ». Dans ce livre, il affirme trois idées : « les essais comparatifs doivent être faits en parallèle sur des patients aussi semblables que possible ; le raisonnement doit porter sur les données de l'observation ; les faits doivent être comparés puis jugés ».

Au début du XX^{ème} siècle, la pratique de l'essai clinique comparatif s'étend progressivement au domaine des maladies infectieuses.

En 1948, les résultats de l'essai « Streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire » sont publiés dans le *British Medical Journal*. C'est le premier essai randomisé dans l'histoire de la médecine.

❖ **La recherche expérimentale moderne et la mise en avant du consentement des sujets de recherche comme critère éthique : du début du XX^{ème} siècle au Code de Nüremberg** (26), (27)

Les succès de la médecine scientifique expérimentale à la **fin du XIX^{ème} siècle** ont favorisé dans le monde occidental un contexte d'optimisme scientifique et de foi en la médecine.

C'est au lendemain de la deuxième guerre mondiale que la société se pose des questions sur les conditions de la recherche sur l'homme au vu des atrocités perpétrées pendant la guerre, sous prétexte de recherche biomédicale.

Le **Code de Nüremberg** (voir annexe 1) a été édicté en **1947** à la suite du procès du même nom, au cours duquel furent jugés les médecins nazis qui s'étaient livrés à des expériences contraires à la dignité humaine. Ils plaidèrent qu'à l'époque, aucune Directive professionnelle n'établissait la différence entre les études licites et les études illicites utilisant des sujets humains.

A la suite de ce procès, les principes à la base de l'éthique moderne en matière d'expérimentation sur l'homme furent posés.

Ce code s'appuie sur des règles qui ne condamnent pas l'expérimentation sur l'homme mais la façon de la faire. La première, et certainement la plus fondamentale, se rapporte au consentement de la personne se prêtant à la recherche : « Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel ». Les neuf autres règles énoncées établissent d'autres principes notamment une balance bénéfique / risque positive et le retrait de sa participation à l'essai sans répercussions.

Le Code de Nüremberg a servi de prototype à de nombreux autres codes et a établi des concepts éthiques et légaux destinés à encadrer toute expérimentation menée chez l'homme. Il a été par la suite, complété par diverses déclarations émanant de la communauté médicale internationale parmi lesquelles, la **déclaration d'Helsinki** en 1964 et celle de **Manille** en 1981.

❖ **La recherche clinique actuelle sur l'être humain et la déclaration d'Helsinki** (26), (28), (29)

Dans la deuxième partie du XX^{ème} siècle, de nombreux scandales ont éclaté, mettant en évidence un défaut de contrôle des médicaments précédant leur commercialisation et dénonçant les pratiques peu éthiques utilisées dans certaines études cliniques.

Parmi ces scandales, il y a celui du STALINON®, un antiseptique qui tua 102 patients en 1955 et de la THALIDOMIDE®, responsable de 12 000 fœtopathies entre 1957 et 1962.

En 1966, Henry BEECHER publie un article dénonciateur dans lequel il mentionne quelques vingt-deux exemples d'expériences qui, en dépit de leur moralité douteuse, étaient

quand même parues dans des revues scientifiques. Dans la plupart de ces recherches, on exposait des sujets, dont le consentement n'avait pas été probablement recueilli, à des risques très importants. Les plus atroces exemples connus sont vraisemblablement les études de Tuskegee sur la Syphilis de 1932 à 1972 et de Willowbrook sur l'Hépatite menée de 1950 à 1971 aux Etats-Unis.

En 1964, l'Association Médicale Mondiale se réunit à Helsinki afin d'améliorer les conditions d'acceptabilité de la recherche sur l'être humain. De cette réunion a émané un texte devenu fondamental en ce qui concerne l'éthique de la recherche sur l'être humain : la **déclaration d'Helsinki** (voir annexe 2).

Cette déclaration a été reprise en droit Français par la **loi Huriet-Sérusclat, loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988** et son décret d'application n° 90-872 du 27 septembre 1990, plusieurs fois modifiés depuis.

❖ **La réglementation qui a succédé** (7), (11), (30), (31–34)

➤ **Au niveau mondial** (11), (31–34), (35), (36)

Une tentative de mondialisation des essais cliniques regroupe un consensus des Etats-Unis, du Japon et de l'Europe, qui à eux seuls réalisent plus de quatre-vingt-dix pour cent des essais cliniques mondiaux. Pour cela a été mis en place la Conférence Internationale d'Harmonisation (CIH) (du terme anglo-saxon "*International Conference on Harmonisation*" (ICH)).

En 1997, la Conférence Internationale d'Harmonisation est parvenue à un consensus sur la définition d'une approche harmonisée en matière de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Ces ICH *Guidelines for Good Clinical Practice* (GCP-ICH) représentent les **Bonnes Pratiques Cliniques internationales** ; ces recommandations sont utilisées comme référentiel depuis le 16 janvier 1997. Elles ont été modifiées depuis, notamment en 2002 et 2006.

Les Bonnes Pratiques Cliniques recouvrent l'ensemble des normes de qualité éthique et scientifique à appliquer lors de :

- la conception,
- la réalisation,
- l'analyse des données,
- la rédaction du rapport d'essai.

Le respect de ces normes vise à garantir :

- la protection des droits, la sécurité et le bien-être des personnes recrutées pour l'étude,
- la crédibilité des résultats.

Un essai clinique est en effet destiné à obtenir des résultats répondant de façon crédible à la question scientifique posée sans faire courir de risque inutile aux personnes qui se prêtent à la recherche.

Pour les dispositifs médicaux, c'est la *Global Harmonization Task Force (GHTF)* groupe composé de représentants volontaires issus des cinq membres fondateurs (Union Européenne, Etats-Unis, Japon, Canada et Australie) qui s'est fixée pour objectif de promouvoir la convergence des exigences réglementaires des pays.

La *Global Harmonization Task Force* fonctionne depuis vingt ans et a produit un certain nombre de recommandations ayant pour vocation d'orienter les réglementations nationales, en particulier les réglementations des Etats membres du Groupe.

Les documents relatifs à la sécurité et à la performance cliniques sont :

- *GHTF/SG5/N1R8 "Clinical Evidence – Key Definitions and Concepts"*,
- *GHTF/SG5/N2R8 "Clinical Evaluation"*,
- *GHTF/SG5/N3 "Clinical Investigations"*,
- *GHTF/SG5/N4 "Post Market Clinical Follow-Up Studies"*,
- *GHTF/SG5/N5 "Reportable Events During Pre-Market Clinical Investigations"*.

Depuis février 2011, la *Global Harmonization Task Force* est remplacée par l'*International Medical Device Regulators Forum (IMDRF)*.

➤ **Au niveau européen** (9), (11), (37), (38)

L'Union européenne a adopté certaines résolutions visant à harmoniser les procédures réglementaires de recherche biomédicale en Europe.

La Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 définit les **Bonnes Pratiques Cliniques européennes** (BPCE) concernant la conduite des essais cliniques interventionnels, effectués sur des êtres humains et portant sur des médicaments. Cette Directive a été complétée en 2005 par la Directive 2005/28/CE du 8 avril 2005 fixant les principes et les lignes directrices détaillées relatifs à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui concernent les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments.

Les principes des Bonnes Pratiques Cliniques et les lignes directrices détaillées conformes à ces principes sont adoptés et, le cas échéant, révisés pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

L'application de ces Bonnes Pratiques Cliniques pour les dispositifs médicaux est présentée dans la norme NF EN ISO 14155:2012 : Investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes Pratiques Cliniques.

➤ **Au niveau français** (11), (39), (40), (41), (42), (43)

Le **22 décembre 1988** a été publié la **loi n° 88-1138, loi Huriot-Sérusclat** concernant les fondements de la recherche biomédicale relative à la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales. Cette loi sera modifiée ultérieurement par la **loi n° 2004-806 du 9 août 2004** (articles 88 à 97) relative à la politique de santé publique.

Le 8 octobre 1984, le Comité consultatif national d'éthique (créé par décret le 25 février 1983) demandait une législation particulière à la recherche biomédicale sur l'être

humain. C'est ainsi que fut votée une loi intitulée « Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales » dite loi Huriot-Sérusclat, le 20 décembre 1988. Elle constituera désormais le droit français de l'expérimentation humaine. Elle définit un ensemble de Bonnes Pratiques Cliniques françaises.

En effet, cette loi affirme la légalité de la recherche biomédicale, et fonde sa logique sur :

- le rappel de la primauté d'une logique de protection des personnes dans la recherche biomédicale,
- la définition claire du statut des deux acteurs principaux, le promoteur et l'investigateur,
- la distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct,
- l'obligation d'un consentement libre et éclairé,
- la mise en place des comités consultatifs pour la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale avec obligation d'avis de ce comité pour tout type de recherche,
- la définition claire du statut.

Actuellement, en France, la recherche sur les personnes est encadrée par la **loi n° 2004-806 du 9 août 2004**. Celle-ci transpose en droit français la Directive 2001/20/CE. Elle distingue les recherches en trois grandes catégories : les **recherches biomédicales**, les **recherches portant sur les soins courants** et les **recherches non interventionnelles**. A l'application de cette loi s'ajoute celle de la **loi n° 2004-801** relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel qui vient modifier la loi dite informatique, fichiers et liberté de 1978 et la **loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, loi Jardé** relative **aux recherches impliquant la personne humaine**.

Concernant plus spécifiquement les essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux, il est nécessaire de faire une application combinée des textes relatifs à la certification du dispositif médical et des textes relatifs à la recherche médicale.

Avant d'entreprendre des essais cliniques sur les dispositifs médicaux, quatre questions doivent être posées :

- Est-ce que l'objet de la recherche entre bien dans la catégorie des dispositifs médicaux ?

- Quelles sont les règles à appliquer avant de procéder à des essais cliniques sur des dispositifs médicaux ?
- Quelles sont les conditions de mise en œuvre des essais cliniques sur des dispositifs médicaux ?
- La recherche nécessite-t-elle le traitement de données à caractère personnel ?

1.2.3 Méthodologie et déroulement des essais cliniques (44)

A l'ère de la **médecine fondée sur les preuves**, l'utilisation d'un traitement ou d'une technique préventive, diagnostique ou curative, ne se conçoit que si **ce traitement ou cette technique a fait preuve de son efficacité**.

Les essais cliniques permettent d'obtenir ces preuves s'ils ont été **rigoureusement** conçus et **correctement** menés. La qualité méthodologique de l'essai repose sur la notion d'étude contrôlée, randomisée et en double insu.

En effet, l'évolution spontanée de la maladie peut ainsi être confondue avec l'effet du traitement et conduit à se méprendre sur l'origine de la guérison observée. L'évolution naturelle est un facteur de confusion. Il arrive parfois que l'effet du traitement soit recherché de manière inadaptée par une comparaison avant-après effectuée dans le groupe recevant le traitement étudié. Le groupe contrôle est alors utilisé pour montrer qu'il n'y a pas de différence sans le traitement.

De plus, pour éviter un biais de sélection, la nature du traitement que reçoit un patient ne doit dépendre d'aucun facteur susceptible d'influencer le résultat. Ainsi, l'allocation du traitement ne doit dépendre ni de la gravité de la maladie, ni des caractéristiques du patient, ni du contexte des soins donnés au patient. Seule une attribution au hasard peut garantir la totale indépendance de la nature du traitement donné vis-à-vis de ces facteurs. Pour obtenir cette indépendance, les traitements sont attribués aléatoirement aux patients. La randomisation crée deux groupes de patients comparables en moyenne.

Enfin, le double insu évite toute différence dans le suivi et l'évaluation des deux groupes. Le principe du double insu consiste à faire que tous les patients, quelle que soit leur appartenance à l'un des groupes de l'essai, apparaissent identiques. Ceci est obtenu en ne révélant pas la nature exacte du traitement reçu par les patients. Les patients du groupe traité

reçoivent un traitement strictement identique en apparence à celui reçu par les patients du groupe contrôle. Les patients du groupe traité sont donc indiscernables des patients du groupe contrôle. Ainsi, tous les agissements pouvant interférer avec l'effet du traitement (traitement concomitant, mesure du critère de jugement, etc...) sont appliqués de façon symétrique aux deux groupes.

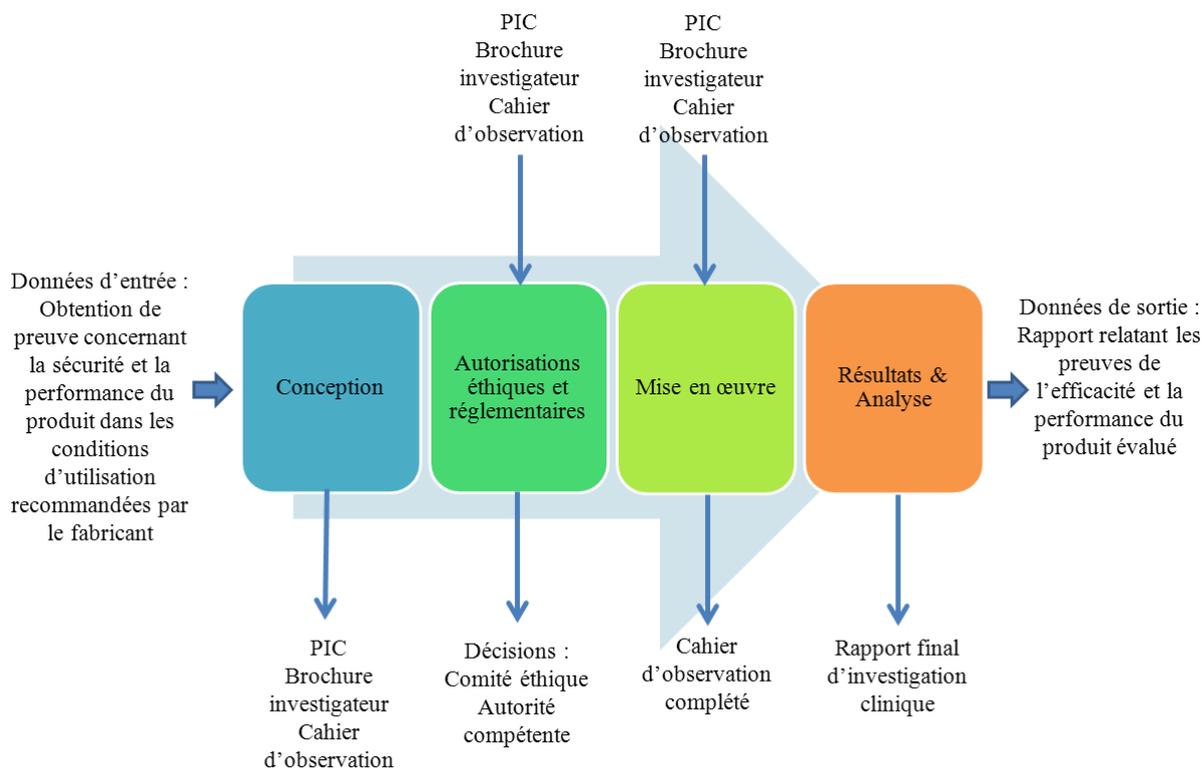
À côté de ces principes de bases, d'autres sont encore nécessaires : l'absence de perdu de vue et l'analyse en intention de traiter. Ces principes ne sont cependant pas suffisants ; faut-il encore que l'essai soit correctement réalisé.

❖ **Méthodologie requise** (4), (8), (23), (38), (45), (46–50)

Lorsqu'une investigation clinique est mise en œuvre, il est important de documenter tous les aspects qui la concernent (conception de l'investigation, autorisations réglementaires et éthiques, mise en œuvre, résultats et conclusions). Ainsi il est classiquement retrouvé :

- le protocole ou Plan d'Investigation Clinique (PIC),
- les amendements et changements éventuels à ce plan, ainsi que les justificatifs correspondants,
- les documents et décisions émis par les Comités d'éthique,
- les formulaires de rapport de cas (cahiers d'observations), ainsi que les rapports de suivi et d'audit de l'investigation,
- les autorisations de l'investigation données par les autorités compétentes,
- le rapport final d'investigation, signé et daté par l'investigateur principal ou la personne qualifiée.

L'interaction de ces éléments entre eux est représentée dans le schéma ci-dessous.



➤ **Le protocole / le plan d'investigation clinique** (6), (8), (23), (41), (45)

L'investigation doit être réalisée selon un protocole ou plan d'investigation clinique » pour les dispositifs médicaux, bien défini destiné à confirmer ou infirmer les hypothèses du fabricant quant à la sécurité et la performance du dispositif. En effet, il est important que l'investigation soit adaptée aux caractéristiques du dispositif médical et qu'elle reproduise ses conditions normales d'utilisation.

C'est un document écrit qui définit dans le détail : le but de l'essai, sa méthodologie, les sujets à inclure, les traitements à appliquer, le(s) critère(s) d'évaluation(s) des traitements, le type d'analyse prévue, l'organisation pratique et ce qu'il faut faire en cas de survenue d'un évènement critique.

Il est élaboré en commun par le promoteur c'est-à-dire, la personne, l'entreprise, l'institut ou l'organisme responsable du lancement, de la gestion et / ou du financement de l'essai clinique, les cliniciens qui réaliseront l'essai sur le terrain (investigateurs) et les méthodologistes. **La qualité de ce document garantit la valeur scientifique de l'essai.**

Il est le texte de référence à respecter scrupuleusement. Une fois accepté par l'équipe de l'essai, il ne peut donner lieu à la moindre interprétation personnelle.

L'objectif de ce document est d'établir ou de contrôler la sécurité et les performances du produit lorsque celui-ci est utilisé dans le cadre de son application et conformément aux instructions du fabricant.

➤ **L'objectif de l'essai** (23)

Que le produit en essai soit un médicament ou un dispositif médical, l'objectif de l'essai doit être :

- **parfaitement défini**, intelligible et clairement exposé ;
- **intéressant et / ou important**, c'est-à-dire susceptible d'apporter dans le domaine scientifique ou médical une réponse utile, attendue, nouvelle, voire décisive ;
- **réaliste**, compte tenu des connaissances acquises (références bibliographiques prérequis) et de l'environnement scientifique et médical ;
- si l'objectif de l'essai est **multiple**, la **question principale** portant par exemple sur l'efficacité, doit avoir été **distinguée** des questions accessoires portant par exemple sur la tolérance, l'acceptabilité.

Les objectifs les plus courants sont la vérification des performances assignées et déclarées d'un dispositif médical dans les conditions normales d'utilisation, le dépistage d'éventuels effets secondaires indésirables concernant particulièrement les dispositifs médicaux implantables et ceux de classe III, l'évaluation des risques au regard des performances assignées à ces dispositifs (rapport service rendu / tolérance du dispositif).

Malgré les nombreuses similitudes, il existe des différences notoires entre le développement clinique d'un dispositif médical et celui d'un médicament que nous aborderons plus tard au paragraphe : « La comparaison dispositif médical / médicament », page 44.

❖ **Réalisation de l'essai** (13), (41), (51), (52)

Les phases des essais cliniques du médicament sont la référence pour le développement clinique d'un produit de santé.

➤ **Les différentes phases de développement clinique d'un médicament** (51), (52)

L'étude clinique d'un médicament, contrairement à celle d'un dispositif médical, passe par plusieurs phases correspondant pour chacune d'elle à un objectif précis.

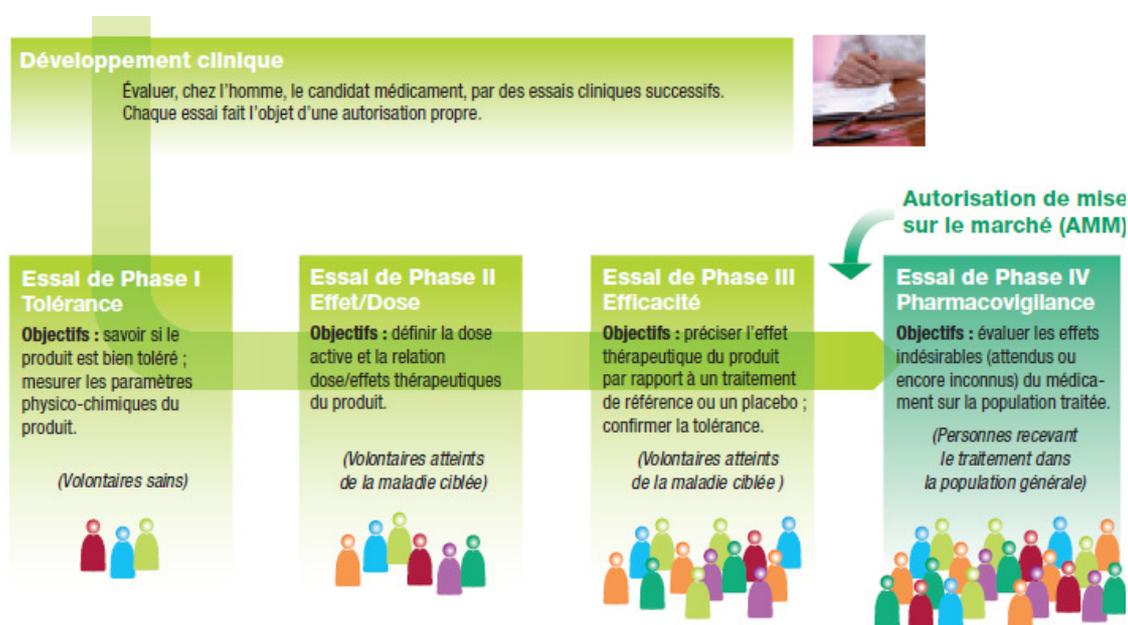


Figure 1 : Les essais cliniques chez l'homme en différentes phases (51)

▪ **Phase I : Tolérance**

Cette phase correspond aux toutes premières injections chez l'être humain. L'objectif principal est d'étudier la **tolérance du produit** (recherche de la dose maximale tolérée) et l'**étude des pharmacocinétiques** (absorption, distribution, métabolisme, élimination) chez des **volontaires sains** sauf dans le cas des produits anticancéreux et de trithérapie anti-Virus de l'Immunodéficience Humaine.

- **Phase II : Efficacité du produit sur de petites populations et recherche de dose optimale**

Cette phase se déroule chez un **petit nombre de patients** hospitalisés volontaires. Il s'agit ici de vérifier que le **rapport bénéfice / tolérance est favorable**, et est au moins équivalent au traitement existant et n'entraîne pas d'effets secondaires importants. La dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires, est alors établie.

- **Phase III : Etude pivot / Efficacité**

Dans les conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements, le **rapport efficacité / tolérance** est vérifié sur un **grand groupe de malades volontaires**. **Précautions d'emploi** et **risques d'interactions** avec d'autres produits sont identifiés. Les essais peuvent couvrir plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

- **Phase IV : Efficacité et sécurité**

Ces essais se déroulent après que le produit ait obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ils se déroulent tout au long de la vie du médicament. Ce sont soit des études visant à étudier le produit dans ses conditions normales d'emploi mais à grande échelle, soit des études visant à approfondir son ratio bénéfice / risque, ses effets secondaires ou ses mécanismes d'action.

Toute étude portant sur une nouvelle indication ou une nouvelle posologie ou une nouvelle forme galénique constitue un retour aux phases précédentes.

- **Le développement clinique d'un dispositif médical**

Lors du développement clinique d'un dispositif médical, trois cas peuvent se présenter, correspondant chacun d'eux à un objectif précis :

- **Le dispositif médical ne porte aucun marquage CE**

→ **Objectif** : **amener la preuve de la sécurité et la performance du dispositif médical** lorsque celui-ci est utilisé dans le cadre de son application et conformément aux instructions du fabricant.

- **Le dispositif médical est déjà marqué CE pour la destination prévue par l'investigation clinique**
→ Objectif : **confirmer, approfondir les connaissances** (effets indésirables, amélioration du service médical rendu), **réévaluer la sécurité et la performance** du dispositif médical. Cela correspond à la surveillance après mise sur le marché (du terme anglosaxon « *Post-Marketing Surveillance* » (PMS)).

- **Le dispositif médical est marqué CE pour une (ou des) destination(s) autres(s) que celle prévue par l'investigation clinique**
→ Objectif : **recherche d'une nouvelle indication.**

❖ **Comparaison dispositif médical / médicament** (13), (41)

La définition des dispositifs médicaux vue précédemment (paragraphe 1.1.2) englobe des produits très divers dont les caractéristiques intrinsèques, les indications et les conditions d'utilisation peuvent être variables. De cette diversité découle l'absence d'uniformité dans la méthodologie de réalisation des études cliniques. La spécificité de ces études est liée aux faits présents dans le tableau qui suit.

Pour rappel, le médicament est défini dans le code de la santé publique à l'article L5111-1 comme suit : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une **action pharmacologique, immunologique ou métabolique.** ».

	Dispositif médical	Médicament
But recherche clinique	Répondre au cahier des charges. S'assurer de la sécurité et de la performance du dispositif à évaluer	Mettre en évidence l'efficacité et les effets indésirables du médicament expérimental
Mode d'action	Mécanique à un moment donné (Certains DM incorporent des principes actifs)	Pharmacologique, immunologique ou métabolique
Taille de la population	Petite, quelques dizaines de patients (comme l'ensemble de la population cible)	Grande, plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients (volontaires sains, patients) (identique pour la population cible)
Placebo comparateur	Pas placebo, pas systématiquement un comparateur	Placebo, la plupart du temps un comparateur
Performances / Résultats	Utilisateur dépendant Environnement dépendant	Moins utilisateur dépendant que le DM Observance dépendant
Evolution	Rapide	Lente
Coût	Elevé pour certain DM (exemple : défibrillateurs implantables)	Plus ou moins élevé en fonction des produits
Durée de vie	Parfois supérieure à la durée de vie de l'étude (notamment DMI)	Supérieure à la durée de vie du médicament
Evaluation	Avant et après commercialisation selon le type de DM	Avant et après mise sur le marché

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des essais cliniques pour les dispositifs médicaux et les médicaments (41)

Par conséquent les méthodes développées pour démontrer l'efficacité des médicaments ne peuvent être transposées sans tenir compte de la spécificité des dispositifs médicaux.

1.3 Directive 93/42/CE amendée par la Directive 2007/47/CE rendue applicable au 21 mars 2010

Si le marquage CE est une obligation avant de commercialiser un dispositif médical depuis le 14 juin 1998 pour tous les dispositifs médicaux, la réalisation d'une étude clinique visant à évaluer ses performances n'est obligatoire que depuis la mise en application de l'amendement de la Directive 93/42/CE par la Directive 2007/47/CE portant sur l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.

1.3.1 Contexte réglementaire : Directive 2007/47/CE (53)

Pour améliorer la sécurité et la qualité des dispositifs médicaux, le Parlement européen a adopté, le 29 mars 2007, la Directive 2007/47/CE relative aux dispositifs médicaux dont ceux implantables actifs.

L'origine de ce texte réside dans un rapport non publié de la Commission, dont les conclusions ont été communiquées au Conseil et au Parlement européen, et cité en introduction de la directive.

Ce rapport comporte trois points essentiels :

- les informations sur des incidents intervenus après la mise sur le marché des dispositifs ;
- les investigations cliniques ;
- les examens de conception et « de type CE », selon lesquels les dispositifs médicaux incorporant une substance considérée comme médicament, sont soumis à un contrôle sur le respect des exigences essentielles par un organisme habilité.

L'application de cette nouvelle Directive 2007/47/CE publiée en septembre 2007 et entrée en vigueur en mars 2010, donne lieu à la modification de deux autres Directives :

- la Directive 90/385/CE, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs,
- la Directive 93/42/CE, relative aux dispositifs médicaux.

De façon générale, les modifications apportées par la nouvelle Directive induisent des évaluations sur les pratiques de la communauté biomédicale.

En effet, l'objectif de cette Directive est le maintien et / ou l'amélioration du niveau de protection des patients : « Le conseil des communautés européennes considérant que les dispositifs médicaux doivent offrir aux patients, aux utilisateurs et aux tiers un niveau de protection élevé et atteindre les performances que leur a assignées le fabricant ; que dès lors, le maintien ou l'amélioration du niveau de protection atteint dans les Etats membres constitue un des objectifs essentiels de la présente Directive ».

Cette Directive renforce et / ou modifie de façon substantielle les obligations des fabricants de dispositifs, notamment sur :

- le rôle de mandataire,
- l'étiquetage,
- la gestion des risques et des actions de réduction des risques associés,
- la durée d'archivage des documents,
- la maîtrise de la sous-traitance,
- les exigences en matière de données cliniques pour l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.

❖ **Le renforcement de l'évaluation clinique** (53)

Le but de la Directive 2007/47/CE concernant l'évaluation clinique des dispositifs médicaux est de redéfinir les règles d'évaluation clinique au niveau des dispositifs médicaux de classe III afin d'assurer la sécurité de l'ensemble des usagers.

Jusqu'à ces nouvelles exigences, l'évaluation clinique des dispositifs médicaux comprenait deux étapes :

- une **évaluation des données cliniques**, propre à tous les dispositifs médicaux, qui aborde différents aspects :
 - le respect des exigences essentielles des Directives européennes dans des conditions normales d'utilisation,
 - l'évaluation des effets indésirables,
 - le rapport bénéfice / risque.
- les **investigations cliniques**, pour les dispositifs médicaux de **classe III** et ceux **implantables actifs**, qui sont de fait des essais cliniques.

Les modifications essentielles apportées à l'évaluation clinique par la Directive 2007/47/CE comprennent deux points essentiels.

- Tout d'abord, l'origine des données cliniques est redéfinie (voir figure ci-dessous). En effet, celles-ci peuvent provenir des :
 - ◆ résultats des investigations cliniques pré- ou post-commercialisation du dispositif médical concerné ;
 - ◆ résultats des investigations cliniques pré- ou post-commercialisation, ou d'autres études rapportées dans la littérature scientifique pour un dispositif similaire pour lequel la preuve de l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée ;
 - ◆ rapports, publiés ou non, relatifs à une autre expérience clinique acquise sur le dispositif concerné ou un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée.
- Ensuite, l'exigence de **l'évaluation clinique** sur certains dispositifs médicaux est renforcée. Il devient nécessaire de disposer de données cliniques pour l'ensemble des classes des dispositifs médicaux, alors qu'auparavant seuls les dispositifs implantables et ceux de classe III étaient concernés. L'évaluation clinique devra, en plus, figurer dans la documentation technique du dispositif. En outre, la Directive 2007/47/CE requiert de mener des investigations cliniques sur les dispositifs médicaux de la classe III et ceux implantables, sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié.

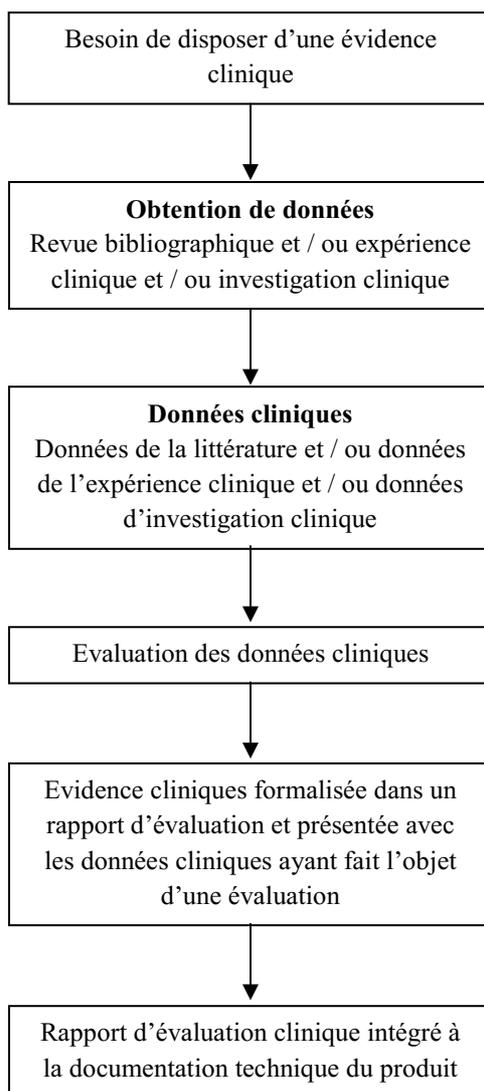


Figure 2 : L'obtention de données cliniques et leur évaluation (8)

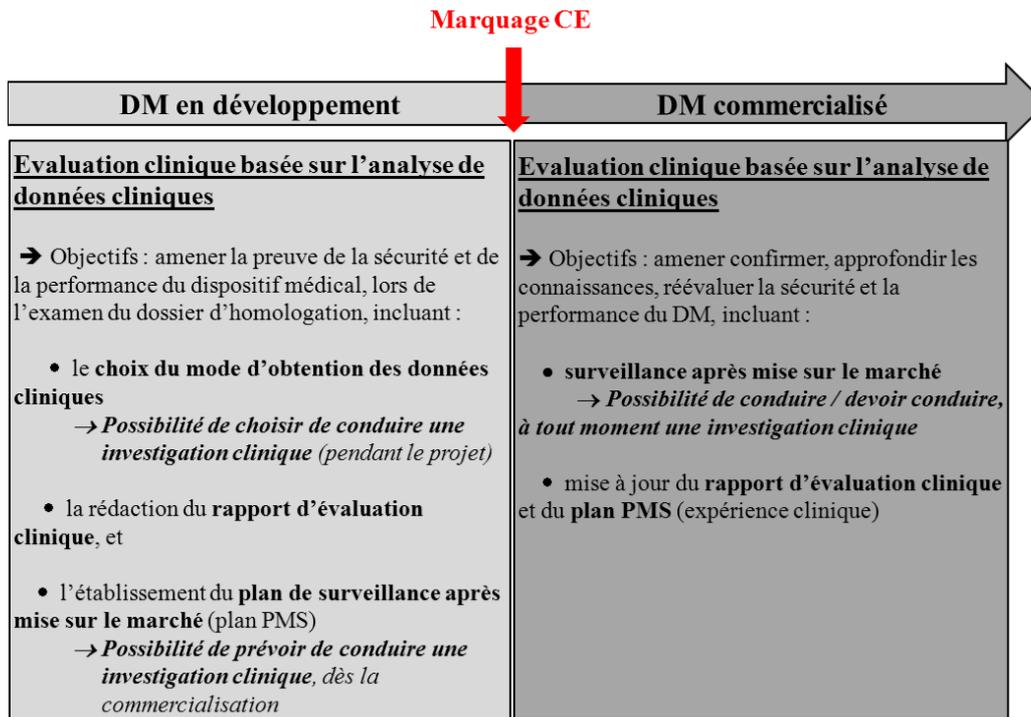
Au cours du cycle de développement (pré-commercialisation) et du cycle de vie (post-commercialisation) du dispositif médical, les données cliniques à fournir pour l'évaluation clinique du dispositif vont évoluer comme représenté dans le schéma, ci-dessous.

Lors du développement d'un dispositif médical, l'évaluation clinique va être composée : du choix du mode d'obtention des données cliniques, de la rédaction du rapport d'évaluation clinique et du plan de surveillance après mise sur le marché (Plan PMS).

Une fois le dispositif médical commercialisé, il faut suivre en permanence les effets secondaires et tenir informer les autorités réglementaires. Ceci correspond à la matériovigilance. La mise à jour du rapport d'évaluation clinique et la conduite du plan de surveillance après mise sur le marché sont requises. Elles permettent de confirmer, d'approfondir les connaissances du dispositif mais également de réévaluer la sécurité et la

performance de celui-ci. Souvent au cours du cycle de vie du dispositif médical diverses études sont conduites, destinées à trouver de nouvelles indications ou à améliorer le dispositif médical.

Nous pouvons résumer l'évaluation clinique au cours du cycle de développement et du cycle de vie du dispositif médical, selon le schéma suivant.



1.3.2 Mise en œuvre : documents associés

Quelques documents sont référencés dans la littérature à propos des essais cliniques et leur mise en application. Les principaux sont détaillés ci-dessous.

❖ Les Bonnes Pratiques Cliniques (35), (36), (37)

Pour les essais cliniques relatifs aux médicaments réalisés au sein de l'Union européenne, les Bonnes Pratiques Cliniques constituent le référentiel de base. Elles sont définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la **qualité**,

l'**authenticité** de leurs **données scientifiques** d'une part et le **respect de l'éthique** d'autre part.

Les Bonnes Pratiques Cliniques concernent essentiellement l'industrie pharmaceutique, mais aussi toutes les parties qui contribuent à produire des données cliniques en vue de l'enregistrement des médicaments. Elles s'appliquent aux quatre phases de l'évaluation clinique des médicaments y compris les études de pharmacocinétique, de biodisponibilité et de bioéquivalence.

Elles comportent deux types de dispositions :

- les unes définissant les différentes opérations techniques à organiser lors de la mise en place, la conduite et l'analyse d'un essai (chapitre 2, 4, 5, 6, 7, 8) et assurant le partage des tâches entre l'investigateur et les personnels du promoteur,
- les autres précisant les modalités de recueil du consentement des sujets participant à l'essai (chapitre 4 point 4.8) et l'intervention d'un comité d'éthique (chapitre 2).

Toutes les parties intervenant dans l'évaluation des médicaments s'engagent à mener ces études selon ces dispositions dans un climat de confiance mutuelle.

Dans l'introduction de ces Bonnes Pratiques Cliniques, il est clairement stipulé qu'elles peuvent être appliquées plus largement par toute personne entreprenant des études expérimentales chez l'homme.

On peut donc concevoir que ces Bonnes Pratiques Cliniques représentent également un référentiel pour toutes les personnes impliquées dans l'investigation clinique des dispositifs médicaux ou autres produits de santé.

❖ **Le référentiel normatif international : ISO 14155 relatif aux investigations cliniques des dispositifs médicaux sur sujets humains** (6), (10), (41), (54), (55), (56)

Depuis la première norme internationale relative aux investigations cliniques des dispositifs médicaux en 1996, ISO 14155:1996, le référentiel international a évolué pour conduire à sa version actuelle. Il a été mis à jour en 2003 par la publication de la norme harmonisée EN ISO 14155:2003 Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets

humains, composée de deux collatérales : Partie 1 - Exigences générales, Partie 2 - Plan d'investigation clinique et récemment en 2012 par la Norme française NF EN ISO 14155:2012, qui réunit les deux collatérales.

Comme précisé dans l'introduction, la version actuelle de la norme internationale ISO 14155:2011 définit des procédures permettant d'aider les fabricants, les autorités réglementaires, les organismes notifiés, les comités d'éthiques, les promoteurs et les investigateurs dans la conduite et l'exécution des investigations cliniques auxquelles sont soumis les dispositifs médicaux.

Elle a pour but de protéger les sujets participants à l'étude et d'assurer une conduite scientifique des investigations cliniques.

Elle spécifie les exigences requises :

- pour conduire et documenter des investigations cliniques, afin de savoir si le dispositif médical présente les performances prévues par le fabricant ;
- pour déterminer les éventuels effets secondaires indésirables, dans les conditions normales d'utilisation ;
- pour permettre d'évaluer les risques acceptables au regard des performances assignées au dispositif médical.

Cette norme internationale fournit un cadre commun pour la préparation des procédures écrites pour l'organisation, la conception, la mise en œuvre, le recueil des données et la rédaction des documents de l'investigation clinique.

Comme souvent il n'y a pas d'obligation mais le respect de la norme assure une présomption de conformité aux exigences essentielles de la Directive 2007/47/CE.

Par ailleurs, des lignes directrices, des positions de consensus et des documents interprétatifs juridiquement non contraignants ont été mis en place. Ils ont pour objet de garantir une application uniforme des dispositions pertinentes des Directives au sein de l'Union européenne. Ceux-ci s'ajoutent au comité officiel institué par chacune des Directives (comité dispositifs médicaux pour la Directive 93/42/CE).

❖ **Les lignes directrices** (4), (6), (8), (7), (45–53), (57), (58)

Les instruments juridiques sur les dispositifs médicaux sont complétés par des **lignes directrices** publiées par la Commission européenne (CE) par l'intermédiaire du *Medical Devices Experts Group* (MDEG) ou « groupe d'expert dispositifs médicaux ». Ces lignes directrices que l'on appelle communément : ***Guidelines relating to medical devices directives (MEDDEV)*** sont élaborées par un processus de consultation avec les autorités compétentes et les représentants de la Commission, les organismes notifiés, l'industrie et autres parties intéressées dans le secteur des dispositifs médicaux. Elles aident à comprendre et à appliquer la législation sur les dispositifs médicaux. Elles ont aussi pour objectif d'encourager une plus grande harmonisation des règles gouvernant les dispositifs médicaux, bien qu'elles ne soient pas d'application obligatoire pour les Etats membres.

Les lignes directrices relatives aux investigations cliniques sont :

- *Guidelines MEDDEV.2.7.1, Appendix 1 “Evaluation of clinical data: a guide for manufacturers and notified bodies – Appendix 1: Clinical evaluation of coronary stents”*,
- *Guidelines MEDDEV.2.7/1 rev.3 “Clinical evaluation: guide for manufacturers and notified bodies”*,
- *Guidelines MEDDEV 2.7.2 “Guide for competent authorities in making an assessment of clinical investigation notification”*,
- *Guidelines MEDDEV 2.7/4 “Guideline on clinical investigation: a guide for manufacturers and notified bodies”*,
- *Guidelines MEDDEV 2.12-2. “Guideline on post market clinical follow-up”*,
- *Guidelines MEDDEV 2.12/2 rev 2 “Guideline on post market clinical follow-up studies”*.

Le « groupe d'expert dispositifs médicaux » (MDEG) est l'une des principales plateformes de discussion et de propositions concernant la mise en œuvre des Directives sur les dispositifs médicaux. Il peut arrêter des avis et être à l'origine des MEDDEV. Pour cela, il est en relation avec plusieurs autres groupes et notamment avec la *Global Harmonization Task Force* (GHTF).

La *Global Harmonization Task Force* est une entité non officielle créée en 1992 et réunissant les autorités nationales des trois zones géographiques : Europe (Etats membres et pays candidats), Asie-Pacifique (avec le Japon et l’Australie) et enfin Amérique du Nord (avec les Etats-Unis et le Canada). L’objectif de la *Global Harmonization Task Force* est d’encourager la convergence dans les différentes pratiques réglementaires concernant la sécurité, l’efficacité / performance ainsi que la qualité des dispositifs médicaux. Pour ce faire, la *Global Harmonization Task Force* est à l’origine de documents d’orientation très largement inspirés de la législation communautaire.

La *Global Harmonization Task Force* se compose de cinq groupes d’étude différents appelés Study Groups. Chacun de ces cinq groupes est chargé de travailler sur un domaine précis du cadre réglementaire des dispositifs médicaux. Le *Study Group 5 (SG5)* est chargé de promouvoir la convergence des exigences réglementaires en matière de preuves de sécurité clinique et de performances cliniques.

Les documents relatifs à l’évaluation clinique sont :

- *GHTF/SG5/N1R8 “Clinical Evidence – Key Definitions and Concepts”*,
- *GHTF/SG5/N2R8 “Clinical Evaluation”*,
- *GHTF/SG5/N3 “Clinical Investigations”*,
- *GHTF/SG5/N4 “Post Market Clinical Follow-Up Studies”*,
- *GHTF/SG5/N5 “Reportable Events During Pre-Market Clinical Investigations”*.

L’*International Medical Device Regulators Forum* a été constitué en Février 2011 dans le but de poursuivre les travaux de la *Global Harmonization Task Force* visant une harmonisation internationale du cadre réglementaire des dispositifs médicaux. Il s’agit d’un groupe constitué de représentants volontaires provenant d’autorités réglementaires uniquement (pas d’industriels). En effet, la volonté principale de ce groupe, lors de sa création, était d’assurer une meilleure transparence et impartialité de ses recommandations que la *Global Harmonization Task Force*.

La réunion inaugurale de l’*International Medical Device Regulators Forum* a eu lieu à Singapour du 28 Février au 1 Mars 2012 sous la direction de l’Australie. En parallèle, la *Global Harmonization Task Force* poursuit son travail et continu en 2012 de publier des *Final Document* et d’organiser des conférences. La prochaine conférence aura lieu au Japon, à Tokyo, du 31 Octobre au 1er Novembre 2012. Le programme de cette conférence prévoit

notamment de faire un bilan des actions de la *Global Harmonization Task Force* et de discuter des nouveaux axes de travail de l'*International Medical Device Regulators Forum*.

❖ **Les autres documents** (59), (60)

Le LNE G-MED, organisme notifié dans le domaine médical a publié un « guide pratique portant sur la collecte et la présentation des données cliniques ».

Le Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM) a édité « Le guide pratique des recherches réalisées en France et portant sur les dispositifs médicaux ». L'objectif de ce guide est de proposer aux fabricants de dispositifs médicaux un consensus professionnel sur la méthodologie de l'évaluation clinique, et d'établir des recommandations pour la rédaction des parties relatives à l'évaluation clinique dans les dossiers de marquage CE : démonstration de l'équivalence, évaluation clinique pré-marquage CE et post-marquage CE. Il vient en complément des textes réglementaires applicables et des recommandations MEDDEV, et concerne l'évaluation clinique de l'ensemble des produits qualifiés par le fabricant de dispositifs médicaux et mis sur le marché au titre des Directives 93/42/CE ou 90/385/CE.

2 MATÉRIELS ET MÉTHODES

Au vu des nouvelles exigences réglementaires et normatives et des impacts documentaires associés, une mission nous a été proposée au sein du service Documentation Qualité de la société Tornier. Le sujet était le suivant : « **Création de document qualité pour la mise en conformité à la Directive 2007/47/CE sur le sujet de l'évaluation clinique** ».

Dans ce chapitre, nous verrons les matériels et méthodes utilisés pour mettre en conformité le système documentaire aux exigences de la Directive 2007/47/CE concernant l'évaluation clinique des dispositifs médicaux :

- Le cas pratique étudié chez Tornier ;
- Le bilan dressé sur la gestion de l'aspect clinique des dispositifs médicaux ;
- La recherche de référentiels applicables ;
- L'initiation de la démarche ;
- La rédaction puis la mise en place des documents qualité ;
- Et enfin, l'évaluation de notre travail par un audit de notre organisme notifié.

2.1 Cas pratique étudié chez Tornier (Isère - 38)

2.1.1 Le groupe Tornier

Dans ce manuscrit, le nom de « Tornier » représente les sites de Montbonnot et Saint-Ismier (Isère – 38).

❖ L'historique

Fondée dans les années 40 par la création d'une société familiale, Tornier devenu Groupe Tornier est aujourd'hui une multinationale spécialisée dans la conception, la fabrication et la commercialisation de dispositifs médicaux à usage orthopédique et traumatologique.

Années 30-50

Dans son atelier de Grenoble, Monsieur René Tornier débute son activité par la fabrication de petits instruments pour la chirurgie dentaire.

Suite à des rencontres avec des chirurgiens dont en particulier le Professeur CABANAC (CHU Grenoble) et le Professeur JUDET (CHU Paris V), il diversifie son activité et se lance dans la production de matériel médical orthopédique : des implants pour ostéosynthèse.



(Pr Cabanac)



(Matériels dentaire)

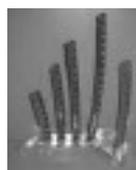


(M. René Tornier)

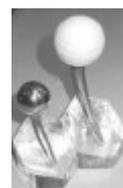
Années 60

Au cours des années 60, l'entreprise artisanale prend une dimension industrielle (élargissement des gammes de produits, augmentation des capacités et des volumes de production, ...).

En 1969, M. René TORNIER crée TORNIER S.A. Il décide de concevoir et développer des prothèses, en collaboration avec des chirurgiens « concepteurs » et principalement avec le Professeur JUDET.



(Plaque d'ostéosynthèse)



(Prothèse de hanche Monobloc)

Années 70

En 1971, M. René TORNIER produit, toujours en collaboration avec le Professeur JUDET, la première prothèse totale de hanche sans ciment : « Porométal ».

Cette innovation va donner à Tornier une renommée européenne.



(Pr Robert Judet)



(Porométal)

Années 80-90

Dans les années 80, Monsieur Alain TORNIER succède à son père.

L'entreprise continue à se développer au travers de :

- transformation industrielle : passage de la mécanique traditionnelle à des technologies nouvelles (ex : machines à commandes numériques ...),
- diversification de la gamme de produit : développement de la première prothèse de genou Tornier,
- ouverture vers les marchés de l'export (filiale espagnole, hollandaise, italienne ...).

(M. Alain Tornier)



Années 2000

En 2006, afin de permettre à son entreprise de prendre une dimension internationale, M. Alain TORNIER cède la majorité des parts de la société au fond d'investissement américain Warbug Pincus. M. Douglas KOHRS est nommé par le conseil d'administration présidé par M. Alain TORNIER et prend le poste de Directeur Général.

En conservant cet « esprit Tornier » qui est d'être à la pointe de l'innovation, le Groupe se développe en se dirigeant en particulier vers les biotechnologies.

Depuis janvier 2011, Groupe Tornier est entré en bourse avec une cotation au Nasdaq.



(M. Douglas Kohrs)



(Implants en Pyrocarbone)



(Fixations biorésorbables)

❖ **Les activités**

Tornier est une entreprise industrielle qui réalise l'ensemble des activités liées à la mise sur le marché de dispositifs médicaux (implants et ancillaires) à usage orthopédique.

L'ensemble de ses activités, représentées ci-dessous, sont couvertes par son champ de certification (voir paragraphe « La qualité chez Tornier » page 58).

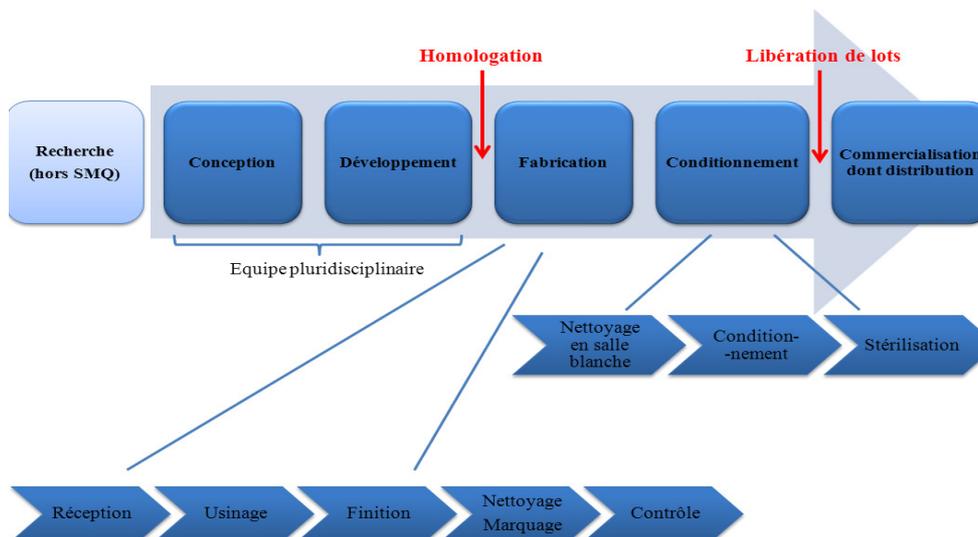


Figure 3 : Activités Tornier (source Tornier)

Tornier a aussi la spécificité de proposer des dispositifs médicaux sur mesure. Ce produit, dédié à un patient unique en réponse à sa problématique pour laquelle il n'existe pas de « solution standard », est conçu et développé par le « Département des Produits Spéciaux ». Il est conçu à partir des radios/scanners du patient dans les indications spécifiques telles que les tumeurs osseuses avec perte importante et étendue de substance ou encore les révisions complexes.

❖ La gamme de produits

Les deux atouts majeurs de Tornier sont :

- son constant souci de l'innovation,
- la richesse et la qualité de ses gammes de produits.

Ceci lui permet de satisfaire au mieux les besoins des praticiens et donc des patients, en proposant des dispositifs médicaux conformes aux impératifs de sécurité et de performance auxquels ils doivent répondre.

La société commercialise des dispositifs médicaux parmi lesquels :

- des implants orthopédiques « classiques » :
 - prothèses articulaires internes permettant de restituer les articulations de la hanche, du genou, de l'épaule, du coude et de la cheville,
 - matériel d'ostéosynthèse,
 - instruments...
- des produits innovants issus de nouvelles technologies :
 - implants en pyrocarbone,
 - produits « sport & médecine » : sutures et ancrages de sutures biorésorbables,
 - ciments radiopaques avec ou sans antibiotique,
 - « biologics » : tissus implantables dérivés de tissus d'origine animale tels que la peau de cochon,
 - systèmes de navigation : systèmes informatisés d'aide à la chirurgie orthopédique.

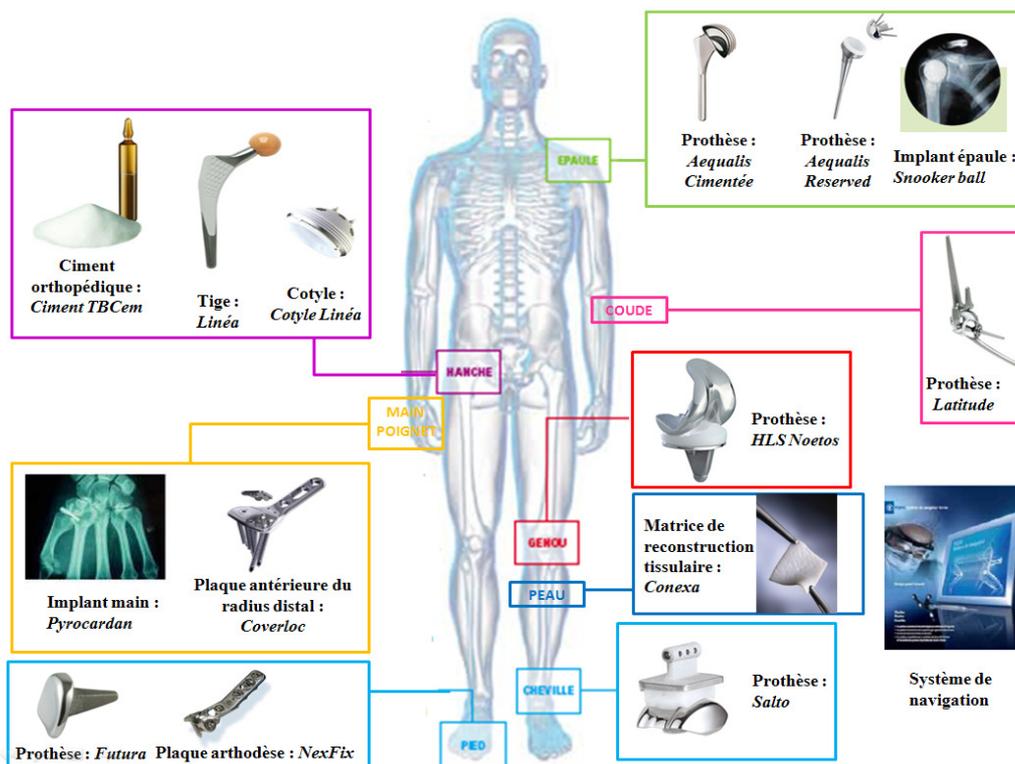


Figure 4 : Gamme de produits Tornier (source Tornier)

❖ **Tornier dans le Groupe Tornier** (données année 2011 – source : Groupe Tornier)

Nombre de salariés	750 dans le monde 448 en France (Tornier + Bioprofile)
Implantation géographique	Siège social : France, site Montbonnot Direction générale : USA, site Minneapolis 11 filiales 20 distributeurs 7 sites 40 pays
Chiffre d'affaires	118 millions de dollars en 2011
Evolution du chiffre d'affaires	+ 13,4% sur la période 2010-2011

Tableau 3 : Données relatives au Groupe Tornier (source Groupe Tornier)

❖ **La qualité chez Tornier** (données année 2011)

Dans le Groupe, les sites Montbonnot (MBT) et Saint-Ismier (STI) définissent un périmètre de certification répondant aux référentiels suivants :

Référentiels	Intitulé	Objectifs
NF EN ISO 13485 (2004)	« Dispositifs médicaux – Système Management de la Qualité – Exigences à des fins réglementaires »	Marquage CE Commercialisation en Europe et en Australie
RIM (2007)	« Règlement des Instruments Médicaux »	Commercialisation au Canada
Directives 93/42/CE, 2005/50/CE et 2007/47/CE	« Dispositifs médicaux » « Reclassement des prothèses articulaires de la hanche, du genou, et de l'épaule dans le cadre de la Directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux »	Commercialisation en Europe et reconnue en Australie
21 CFR 820 (2000)	« Quality System Regulation » (QSR)	Commercialisation aux Etats-Unis
PAL (2002)	« Pharmaceutical Affairs Law »	Commercialisation au Japon
NF EN ISO/CEI 17025 (2005)	« Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais »	Certification du laboratoire d'essais

Tableau 4 : Environnement qualité Tornier : référentiels normatifs et réglementaires (source Tornier)

Le Système de Management de la Qualité est régulièrement audité et inspecté par des organismes extérieurs (autorités compétentes, organismes notifiés...) s'assurant de la conformité aux exigences normatives et réglementaires.

Les activités Qualité de la société Tornier rattachées à la Vice-Présidence Qualité Affaires Réglementaires (QAR) couvrent les aspects liés :

- à la qualité produit,
- à la qualité processus,
- à la qualité système.

Cette organisation est représentée dans l'organigramme ci-dessous.

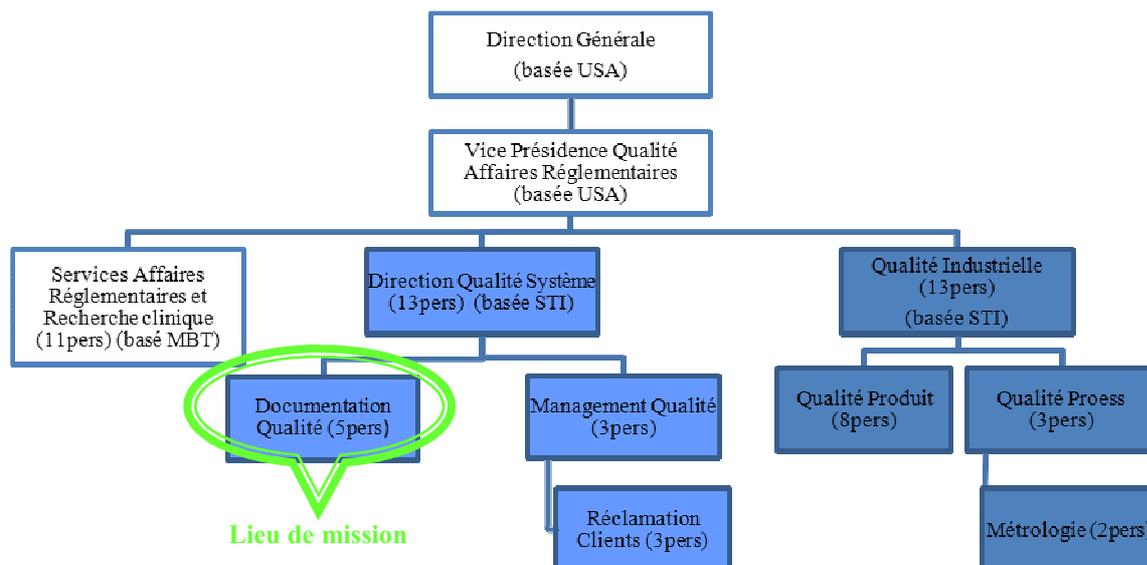


Figure 5 : Organigramme de la Qualité pour Tornier (source Tornier)

Les départements Qualité Produit et Qualité Processus assurent la conformité des produits par la maîtrise des risques internes et externes (exemple : qualification des produits, des procédés et des fournisseurs) liés au développement et à la fabrication des dispositifs médicaux.

La Direction Qualité Système pilote la mise en œuvre et le maintien de l'efficacité du Système Management de la Qualité. Pour cela :

- le Service Management de la Qualité pilote l'approche processus, le traitement des Plans d'Action Qualité, des actions correctives et préventives et celui des réclamations clients. Il organise également les audits internes, la veille normative...
- le Service Documentation Qualité : (voir annexe 3)
 - pilote l'entretien du système documentaire par les activités de gestion documents qualité système, composés des processus, procédures, instructions, outils « de formalisation » du Système Management de la Qualité,
 - assure le rôle de support auprès de l'ensemble des acteurs opérationnels de l'entreprise pour la mise à jour de ces documents,
 - vérifie la conformité par rapport aux exigences normatives et réglementaires et aux dispositions internes, de chaque processus, procédures, instructions pour garantir l'homogénéité et la cohérence du système documentaire,
 - gère la diffusion contrôlée des documents qualité.

2.1.2 Projet mené au sein de Tornier (Isère - 38) (3), (35), (54)

Dans le cadre du projet « **Création de document qualité pour la mise en conformité à la Directive 2007/47/CE sur le sujet de l'évaluation clinique** » : deux parties ont été définies :

- **Partie 1 : Evaluation clinique** : Il s'agissait de décrire dans le système documentaire Tornier, les « nouvelles pratiques ou pratiques modifiées / renforcées » par l'amendement de la Directive 93/42/CE relatives à l'évaluation clinique.
- **Partie 2 : Investigation clinique** : Il fallait assurer le support pour intégrer les dispositions relatives à la conduite d'une investigation clinique. L'avancement de ce projet devait être synchronisé avec celui de l'investigation clinique conduite en Corée sur la prothèse d'épaule : Aequalis® Reversed, en vue de sa mise sur le marché japonais.

2.2 Moyens

Les moyens mis à notre disposition et leur utilisation pour la réalisation de ce projet ont été les suivants :

2.2.1 Etat des lieux de l'aspect clinique des dispositifs médicaux

Dans l'organisation existante une procédure était en application concernant l'aspect clinique (voir annexe 5).

2.2.2 Le système documentaire

Ce travail a débuté par une recherche bibliographique pour définir les références qui s'appliquent à l'aspect clinique : à la fois à l'évaluation clinique et à l'investigation clinique

des dispositifs médicaux. A partir de celles-ci, il a été identifié les points auxquels une attention particulière devait être accordée.

2.2.3 Formation aux activités et outils de gestion documentaire

Les activités et les outils de gestion documentaire utilisés pour la création des documents qualité sont référencés en annexe et décrits ci-dessous. (voir annexe 3)

- Rédaction ou support à la rédaction

Les outils qualité de réflexion à la création documentaire employés ont été les suivants :

- La méthode du QQQQCP : pour chaque étape du document nous nous interrogeons sur le Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Pourquoi.
- La technique du remue-méninges ou « *brainstorming* » : il s'agit d'un travail d'équipe dont le but est de produire un maximum d'idées pour proposer des problèmes à étudier, des causes possibles à un problème, des solutions, des moyens à mettre en œuvre.
- La règle des 6M : est un outil de réflexion qui permet de passer en revue les facteurs qui peuvent influencer la qualité de l'activité. L'analyse s'interroge sur :
 1. le matériau : les matières premières,
 2. la main d'œuvre : le personnel,
 3. le matériel : les outillages nécessaires,
 4. le milieu de travail,
 5. les méthodes de fabrication et de réalisation,
 6. la mesure.

Il peut être ajouté deux autres M : le management et les moyens financiers.

- La méthode *Philipp 6-6* : est un travail d'équipe qui consiste à répondre à six questions en six minutes.

Les documents ont été réalisés à l'aide des outils informatiques : logiciel Word, Excel et Power point. Ils permettent une mise en forme rapide, claire et lisible de tous mais aussi une modification rapide lors de la revue des documents.

Les documents ont été rédigés simplement de façon à être compris facilement des utilisateurs. Les acteurs concernés par l'activité, les membres du département ou le groupe de travail ont assurés la rédaction du document, avec la collaboration du service de documentation qualité.

- Envoi en relecture / validation

L'envoi en relecture a été fait soit sous format informatique, soit sous format papier. La validation a pour objectif de vérifier la faisabilité des dispositions prévues dans le document. Elle est réalisée par un supérieur hiérarchique du rédacteur ou du département.

- Collecte des commentaires des acteurs

La collecte des commentaires s'est faite à l'aide du logiciel Word en suivi des modifications soit par l'acteur lui-même, soit par un acteur de l'équipe documentation qualité lors d'une réunion de travail sur la thématique.

- Récolte des documents approuvés

L'approbation des documents a été faite suite à l'intégration des commentaires par les acteurs.

- Vérification qualité

L'objectif de la vérification qualité est d'assurer l'homogénéité et la cohérence des dispositions écrites dans le système documentaire ainsi que leur conformité aux exigences réglementaires et normatives. Cette tâche est réalisée par un acteur du service documentation qualité qui a une bonne vision globale du système qualité mis en place et qui situe facilement la place et l'importance du document dans l'architecture du système.

Pour cette activité le formulaire « Check-list de vérification qualité » présent dans le système qualité est utilisé. (voir annexe 4)

Cet outil est une liste de toutes les opérations à effectuer sur le document et les documents en lien avec celui-ci, c'est-à-dire tous les processus, procédures, et instructions. Cette opération déclenche la diffusion du document aux acteurs concernés et la mise en application des dispositions qui y sont prévues.

Il est utilisé dans tous les cas de création, mise à jour documentaire et / ou retrait de documents.

Pour réaliser une vérification qualité, il est nécessaire d'être habilité, habilitation qui fait l'objet d'une formation.

A la fin de cette étape, les documents conformes au Système Management de la Qualité sont approuvés par le vérificateur qualité et sont reconnus.

- Diffusion contrôlée

La diffusion des documents consiste à assurer l'accès à l'information sur les lieux de travail, à tous les professionnels concernés.

De la même manière que pour la vérification qualité, une formation à la diffusion contrôlée basée également sur l'utilisation de la « Check-list de vérification qualité » est nécessaire.

Toute diffusion de procédure doit être contrôlée. Il s'agit de l'envoi de documents avec accusé de réception. Elle peut être électronique et / ou papier. La conservation de ces accusés de réception est une exigence de la norme NF EN ISO 13485:2004 et prouve la prise de connaissances des documents par l'ensemble des utilisateurs.

- Mise en application

La mise en application est faite par envoi d'un message électronique. A partir de la date de mise en application, le document est en vigueur au sein de l'entreprise. Les documents qualité sont alors le reflet des modalités de réalisation des activités.

- Collecte de la proposition d'évolution si besoin

La collecte de la proposition a été faite de façon identique à la collecte des commentaires situés quelques étapes au-dessus.

- Analyse de la proposition

L'analyse de la proposition d'évolution a eu lieu au sein du service documentation qualité. Le document modifié doit être validé et approuvé dans les mêmes conditions que la version antérieure, avant sa diffusion.

2.2.4 Equipe projet

L'équipe projet s'est constituée en fonction de la méthodologie utilisée.

Pour la rédaction des procédures et annexes, nous avons utilisé deux méthodologies : « coup de poing » et « gestion de projet », dans lesquelles les matériels ci-dessus ont été intégrés.

2.3 Méthodes

2.3.1 Méthodologie « coup de poing » appliquée à l'évaluation clinique

L'« opération coup de poing » est une méthodologie qui consiste en un travail d'équipe réunissant un maximum d'acteurs pour créer et valider des documents conformes aux exigences en vigueur, dans un délai très court.

Les grandes lignes de la méthodologie « coup de poing » appliquée à l'évaluation clinique sont représentées ci-dessous. Les documents théoriques sur le sujet sont la base de travail pour la création des documents. Les documents seront confrontés à la pratique une fois mis en application.

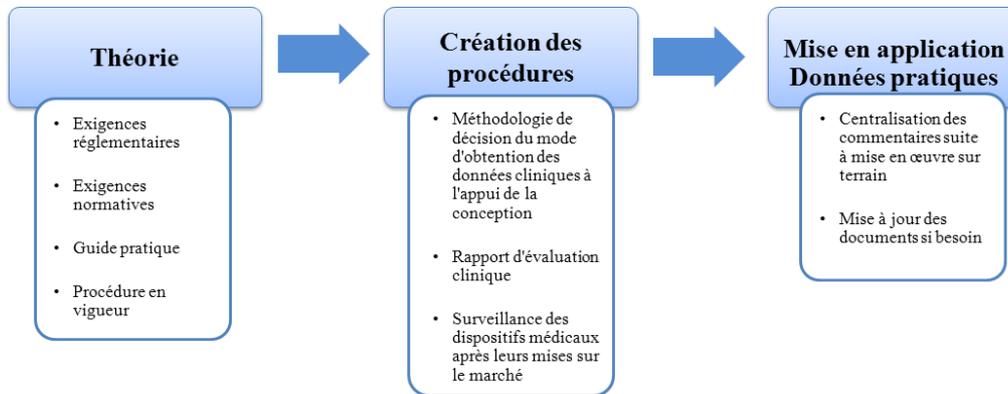


Figure 6 : Schéma de la méthodologie « coup de poing » appliquée à l'évaluation clinique (source Tornier)

Les détails de cette méthodologie seront développés dans la partie « Résultats » figurant au paragraphe 3.3.

2.3.2 Méthodologie « gestion de projet » appliquée à l'investigation clinique

Les éléments principaux de la méthodologie « gestion de projet » appliqués à la partie 2 du projet sont représentés dans la figure ci-dessous. Ici, les informations théoriques et les informations pratiques sont confrontées avant la création des documents qualité.

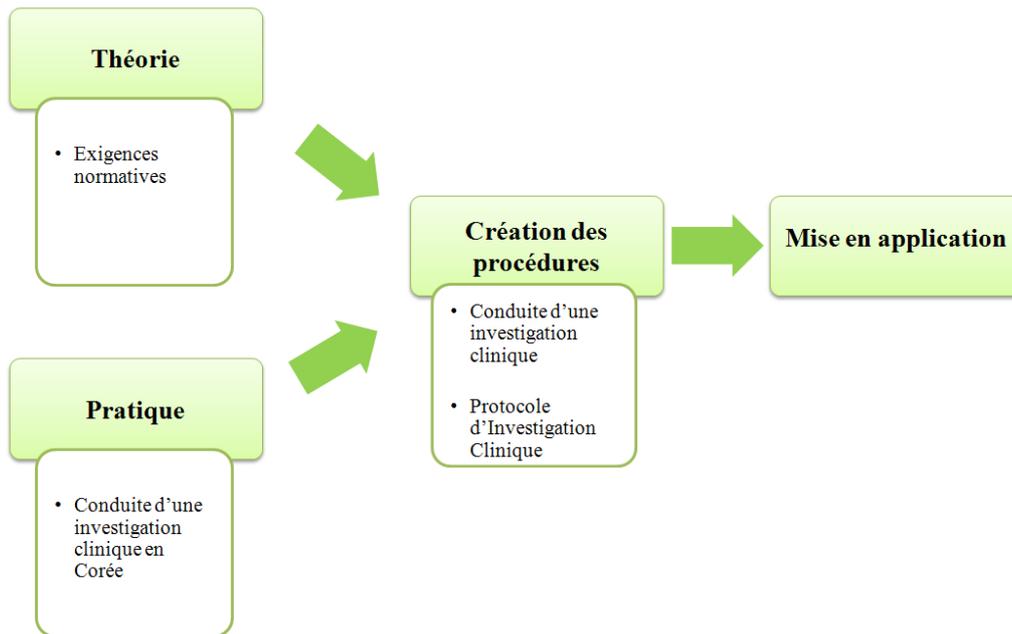


Figure 7 : Représentation méthodologie « gestion de projet » appliquée à l'investigation clinique (source Tornier)

De la même façon que pour la méthodologie « coup de Poing » cette méthodologie sera détaillée dans la partie « Résultats » figurant au paragraphe 3.3.

2.3.3 Organisation des documents

Les documents sont organisés en processus, eux-mêmes déclinés en famille de procédure. Au sein de chaque famille de procédure, il peut figurer des annexes correspondant à des modes opératoires ou des formulaires, qui une fois complétés sont des enregistrements relatifs à la qualité.

3 RÉSULTATS

3.1 Etat des lieux sur l'aspect clinique des dispositifs médicaux

Une procédure qualité : P50/004 « Investigation clinique » est en vigueur. (voir annexe 5)
Ce document et ses annexes ont pour objectif de définir les responsabilités et l'organisation en matière d'investigation clinique, les moyens mis en place et la méthodologie de conduite des investigations cliniques réalisées.

3.2 Référentiels applicables en vigueur (1), (4), (6), (7), (54), (55), (45–54)

Les référentiels utilisés et applicables ont été les suivants :

- Directive 93/42/CE amendée par la Directive 2007/47/CE,
- Guide pratique du LNE G-MED pour la collecte et la présentation des données cliniques,
- *Guidelines* :
 - ◆ *Guidelines MEDDEV.2.7.1,*
 - ◆ *Guidelines MEDDEV.2.7/1 rev.3,*
 - ◆ *Guidelines MEDDEV 2.7.2,*
 - ◆ *Guidelines MEDDEV 2.7/4,*
 - ◆ *Guidelines MEDDEV 2.12-2,*
 - ◆ *Guidelines MEDDEV 2.12/2 rev2,*
- GHTF :
 - ◆ *GHTF/SG5/N1R8,*
 - ◆ *GHTF/SG5/N2R8,*
 - ◆ *GHTF/SG5/N3,*
 - ◆ *GHTF/SG5/N4,*
 - ◆ *GHTF/SG5/N5,*
- Normes :
 - Norme NF EN ISO 14155-1:2009,
 - Norme NF EN ISO 14155-2:2009,

- Projet de norme ISO/DIS 14155:2008,
- Projet final de norme ISO/FDIS 14155:2010.

3.3 Méthodologie « coup de poing » (1), (4), (6), (54), (46), (49), (59)

Nous avons utilisé la méthodologie « coup de poing » pour répondre aux exigences concernant l'évaluation clinique.

Les étapes de pilotage que nous avons suivies lors de l'utilisation de cette méthodologie sont décrites dans le synoptique et les commentaires ci-dessous.

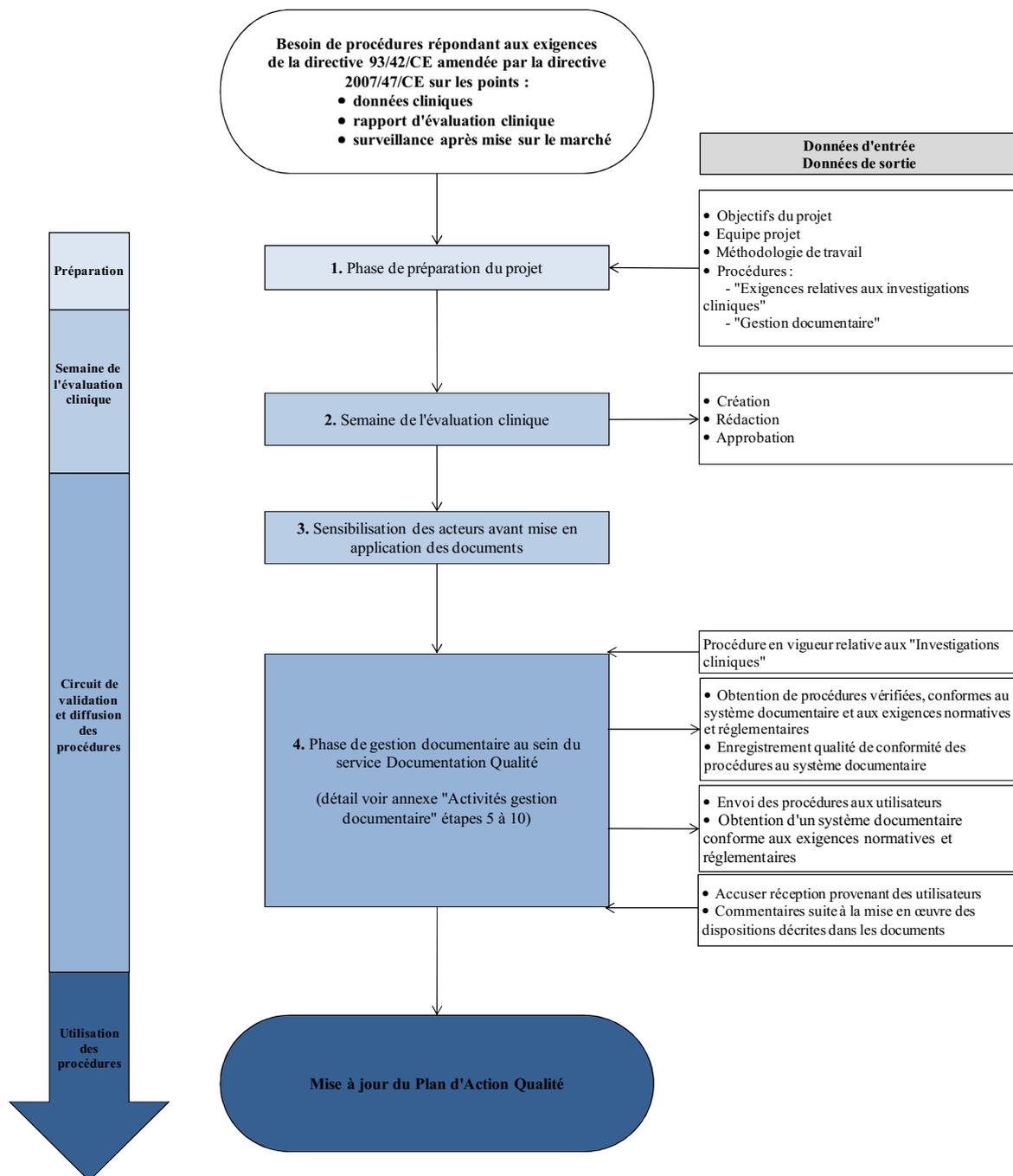


Figure 8 : Logigramme méthodologie « coup de poing » (source Tornier)

Etape 1 : Phase de préparation du projet

Nous avons établi un cadre de travail à l'aide :

- des référentiels applicables suivants, liés à la problématique de cette partie du projet,
 - ◆ Directive 93/42/CE amendée par la Directive 2007/47/CE,
 - ◆ Norme : NF EN ISO 14155-1 (2009) et NF EN ISO 14155-2 (2009),
 - ◆ Guide pratique du LNE G-MED pour la collecte et la présentation des données cliniques,
 - ◆ *Guidelines* :
 - *Guidelines MEDDEV.2.7.1,*
 - *Guidelines MEDDEV.2.7/1 rev.3,*
 - *Guidelines MEDDEV 2.12-2,*
- des actions suivantes :
 - ◆ Préparation du sujet,
 - ◆ Sensibilisation des acteurs sur le sujet : communication par réseau intranet, téléphone,
 - ◆ Organisation des réunions de travail (invitation des acteurs, réservation des salles de réunion, établissement d'ordre du jour, préparation de support informatique),
 - ◆ Définition d'une équipe projet et de deux groupes de travail,
 - ◆ Elaboration d'un planning de travail sur la durée de cette partie du projet.

Etape 2 : Semaine de l'évaluation clinique

A partir d'un référentiel réglementaire et / ou normatif (et des guides pratiques), nous avons construit et rédigé la théorie qui a été ensuite confrontée à la pratique, par réunion d'un maximum d'acteurs, dans un délai très court, sous la forme de groupe de travail.

Cet événement avait les spécificités suivantes :

Objectifs	- Obtention de documents signés à la fin de la semaine
Contexte	- Délai court : Directive applicable au 21/03/2010 - Périmètre d'application des exigences vaste : les nouvelles exigences concernent tous les dispositifs médicaux - Réglementaire : exigences Directive 2007/47/CE - Qualité : audit de renouvellement de certification par le LNE G-MED en février. Par conséquent l'objectif est d'avoir des procédures signées pour donner confiance en notre capacité à être conforme aux nouvelles exigences réglementaires, à notre organisme notifié
Calendrier	- Durée : 4 jours
Ressources	- 14 participants

Cet événement s'est déroulé selon les étapes suivantes :

1. Débats pour échange d'idée entre les différents participants

Les thèmes abordés ont été les suivants :

- présentation des intervenants,
- précision des objectifs fondamentaux de la semaine,
- rappel sur les exigences de la Directive 2007/47/CE,
- définition du flux au travers des processus relatifs à la conception, au développement et à la mise sur le marché des dispositifs médicaux,
- définition de la structure documentaire à créer,
- rédaction des objectifs et du domaine d'application des documents à rédiger.

2. Travail en groupe : Formation de deux groupes de travail sur des thèmes différents

Leur composition avait été définie de manière à ce que chaque fonction concernée par l'application des documents (Marketing, Recherche & Développement, Recherche Clinique, Affaires Réglementaires, Qualité Système, Qualité Industrielle) soit partie prenante dans leur construction. Tous les acteurs ont travaillé sur une pratique commune pour assurer l'enchaînement des tâches et garantir la fluidité de la démarche.

En effet, ce « sujet transverse » dans l'entreprise concernait :

- tous les dispositifs médicaux fabriqués par TORNIER,
- la totalité du cycle de vie du dispositif médical : données cliniques obtenues lors de la conception et données cliniques obtenues après mise sur le marché du dispositif médical (*Post-Marketing Surveillance*).

Tout au long de cette étape, nous avons confronté le contenu des procédures aux différents référentiels normatifs et réglementaires en vigueur afin de vérifier leur conformité.

Le premier groupe a travaillé sur la rédaction de deux procédures et ses annexes concernant : « l'obtention de données cliniques et le rapport d'évaluation clinique ». Il était composé de sept personnes. Les fonctions Qualité Système, Recherche Clinique, Recherche, Développement, Marketing étaient représentées.

Le deuxième groupe s'est focalisé sur « la surveillance après mise sur le marché ». Ce deuxième groupe était représenté par sept personnes des domaines de la Qualité Système, de la Qualité Industrielle, des Affaires Réglementaires, et du Marketing.

3. Réunion de travail commune aux deux groupes

Cette réunion fait suite à quatre jours de travail. Elle a eu pour objectif la présentation et la validation du travail effectué dans les deux groupes par tous les acteurs de cette opération.

Au total quatorze documents ont été créés par les deux groupes de travail au cours de cette semaine de l'évaluation clinique.

- Quatre documents pour la méthodologie du recueil des données cliniques :
 - P50/011 : Procédure « Méthodologie de décision du mode d'obtention des données cliniques à l'appui de la conception »
 - A1P50/011 : Annexe 1 à la procédure P50/011 « Enregistrement de la décision du mode d'obtention des données cliniques »

- A2P50/011 : Annexe 2 à la procédure P50/011 « Démonstration d'équivalence »
- A3P50/011 : Annexe 3 à la procédure P50/011 « Analyse des documents sélectionnés et conclusion »

L'objet de ces documents est de définir la méthodologie permettant de décider du mode d'obtention des données cliniques à l'appui de la conception ainsi que les responsabilités associées.

➤ Deux documents au sujet du rapport d'évaluation clinique :

- P50/012 : Procédure « Rapport d'évaluation clinique »
- A1P50/012 : Annexe 1 à la procédure P50/012 « Formulaire rapport d'évaluation clinique »

Ces documents permettent de définir l'objectif et la méthodologie de constitution d'un rapport d'évaluation clinique et de ses mises à jour, ainsi que les responsabilités associées à cette tâche.

➤ Cinq documents pour la surveillance après mise sur le marché :

- P50/013 : Procédure « Surveillance des dispositifs médicaux après mise sur le marché »
- A1P50/013 : Annexe 1 à la procédure P50/013 « Formulaire Plan PMS »
- A2P50/013 : Annexe 2 à la procédure P50/013 « Arbre décisionnel pour l'établissement d'un plan PMS »
- A3P50/013 : Annexe 3 à la procédure P50/013 « Suivi des plans PMS »
- A4P50/013 : Annexe 4 à la procédure P50/013 « Formulaire Rapport PMS »

Ces documents abordent l'objectif, la méthodologie et les responsabilités associées à l'activité de surveillance des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. Ceci correspond à :

- l'élaboration du plan de surveillance,
- la mise en œuvre et suivi,

- l'analyse, exploitation et conclusion des résultats de la surveillance après mise sur le marché.

4. Approbation des documents créés

Les documents créés ont été approuvés c'est-à-dire validés et signés par l'ensemble des acteurs concernés. L'objectif de cette semaine avec l'obtention de procédures signées a été atteint.

Etape 3 : Sensibilisation des acteurs à ces nouvelles dispositions

Nous avons envoyé les documents créés aux responsables des services et opérationnels concernés pour qu'ils vérifient la cohérence du contenu par rapport à leur futur fonctionnement. Cette étape a permis à tous les acteurs (équipe projet et futurs utilisateurs) de prendre connaissance du nouveau fonctionnement à mettre en œuvre.

Nous avons également présenté les documents aux auditeurs de notre organisme notifié, le LNE G-MED, qui ont analysé et vérifié que les nouvelles exigences soient bien intégrées dans ces nouvelles procédures. Un avis positif sur les documents créés a été mentionné dans le rapport d'audit du LNE G-MED.

Etape 4 : Phase de gestion documentaire (voir annexe 4, étape 5 à 10 pour le détail des étapes)

Nous avons examiné la gestion de l'aspect clinique des dispositifs médicaux au sein de la société pour nous assurer qu'il n'y avait pas de perte d'information rapportée à cette évolution par rapport à l'organisation en place auparavant.

Puis, nous avons vérifié et approuvé les documents d'un point de vue qualité conformément aux dispositions du système documentaire et après avoir reçu les formations correspondantes à ces activités. Nous les avons ensuite diffusés pour intégration dans le système documentaire et mise en application au 1er mars 2010, conformément aux exigences réglementaires (Directive 2007/47/CE) portant sur l'évaluation clinique.

Les utilisateurs ont fait part de leurs commentaires consécutivement à l'utilisation des documents récemment mis en place. Les ajustements demandés suite à la mise en œuvre des documents étant considérés comme mineurs, les demandes de modifications ont été enregistrées et conservées pour une mise à jour ultérieure.

3.4 Méthodologie « gestion de projet » (1), (6), (35), (54)

Pour mener à bien le versant investigation clinique des exigences, nous avons suivi la méthodologie gestion projet, et plus particulièrement les étapes du logigramme ci-dessous.

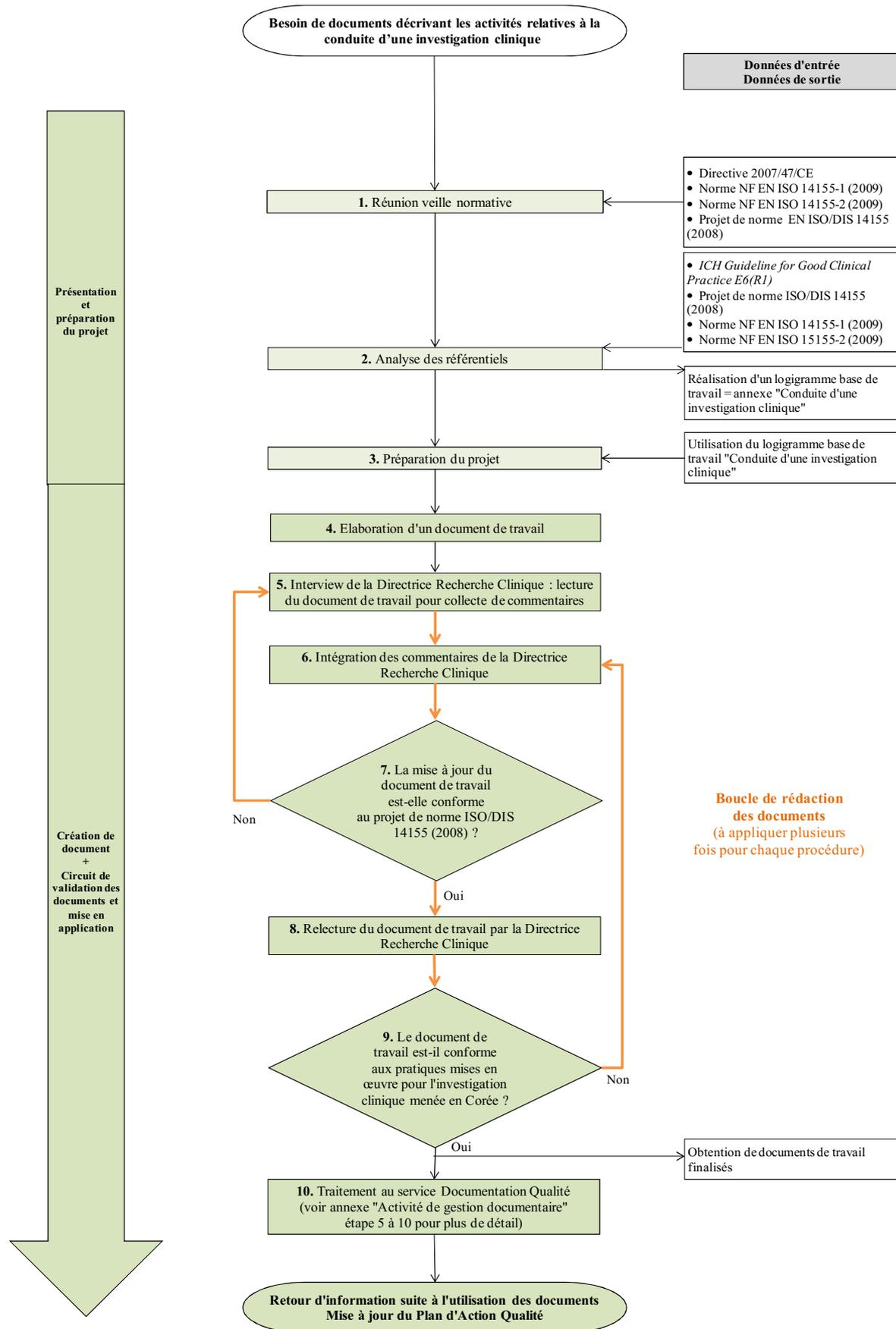


Figure 9 : Logigramme méthodologie « gestion de projet » (source Tornier)

Etape 1 : Veille normative (54)

Une réunion de « veille normative » sur le thème de l'« Investigation clinique » a été organisée. Cette réunion rendait compte d'une analyse d'un des référentiels utilisés dans le secteur des investigations cliniques : le projet de norme ISO/DIS 14155:2008.

Les informations issues de la réunion nous ont permis de confirmer que le référentiel international ISO 14155 était la seule base de travail normative traitant de l'investigation clinique des dispositifs médicaux.

Etape 2 : Analyse des référentiels (6), (35), (54)

A partir des référentiels figurant en données d'entrée de l'étape 2 du logigramme, nous avons réalisé un travail d'analyse et de synthèse sous forme de synoptique. Ce synoptique a été inclus dans une procédure : P20/002 en tant qu'annexe et ligne directrice du projet. (voir annexe 7)

Etape 3 : Préparation du projet

Pour préparer le projet, nous avons fait le choix de répondre aux interrogations suivantes « quoi, quand, qui et comment ? » dans le but de créer un cadre au projet, pour en avoir une maîtrise optimale.

Le cadre a été défini comme suit :

- Quoi ? : Décrire une organisation simple répondant aux exigences en vigueur et mettre en place cette organisation. Déterminer le nombre de documents à créer et le niveau de détails attendus pour chaque document.
- Quand ? : Le plus tôt possible dans l'organisation de l'activité.
- Qui ? : Equipe projet définie.
- Comment ? : Utilisation de la méthodologie gestion de projet en suivant le planning de travail qui a été confronté auparavant au planning macroscopique du projet « Japon » transmis par le pilote du projet dans lequel s'inscrivait la conduite de l'investigation clinique menée en Corée.

L'investigation clinique menée en Corée nous a servie de fil rouge en termes de pratique.

Étapes 4 à 9 : Rédaction des documents (54)

Pour rédiger les documents, nous avons réalisé plusieurs fois « la boucle de rédaction des documents » (voir figure 9 étapes 6 à 9) :

- Elaboration d'un document de travail à partir des référentiels en vigueur et des connaissances de l'activité.
- Séances de travail avec la Directrice du département Recherche Clinique. Elle était l'acteur principal de cette nouvelle activité et elle apportait son expertise.

Cette étape a été un point critique de la boucle de rédaction des documents car la description de cette activité est nouvelle.

- Intégration de commentaires dans le document.
- Vérification de la conformité du document de travail conformément au projet de norme internationale ISO/DIS 14155:2008.
- Relecture de la procédure afin de garantir la cohérence des dispositions décrites au futur fonctionnement.
- Utilisation du document dans la conduite de l'investigation clinique en Corée dans le but de juger la conformité du document à ces pratiques.

Pour l'élaboration des documents relatifs au protocole d'investigation clinique :

- La boucle a été effectuée six fois au vue de la complexité et de la taille du document.
- Vingt heures de réunion de travail avec la Directrice Recherche Clinique et la Responsable Documentation Qualité ont été nécessaires,
- et soixante heures de travail personnel sur la gestion des documents ont été effectuées.

Étape 10 : Gestion documentaire (voir annexe 3 étape 5 à 10 pour le détail des étapes et figure 9)

A la fin de notre mission, les documents étaient en cours de vérification qualité. Les documents ont été par la suite diffusés et mis en application.

A l'aide de cette méthodologie, nous avons créé les douze documents listés ci-dessous.

▪ P20/000 : Procédure « Investigation clinique »

L'objet de cette procédure est de décrire, du point de vue du promoteur, la méthodologie à suivre pour maîtriser la conduite d'une investigation clinique sur sujets humains, menée à des fins réglementaires, marketing ou scientifiques et destinée à évaluer la sécurité et les performances des dispositifs médicaux.

▪ P20/001 : Procédure « Préparation et faisabilité d'une investigation clinique »

- A1P20/001 : Annexe 1 à la procédure P20/001 « Demande de mise en œuvre d'une investigation clinique »
- A2P20/001 : Annexe 2 à la procédure P20/001 « Analyse interne de la demande de mise en œuvre »
- A3P20/001 : Annexe 3 à la procédure P20/001 « Plan d'Investigation Clinique (PIC) »
- A4P20/001 : Annexe 4 à la procédure P20/001 « Rapport de visite de sélection du site investigateur »
- A5P20/001 : Annexe 5 à la procédure P20/001 « Accord de confidentialité »
- A6P20/001 : Annexe 6 à la procédure P20/001 « Plan d'Investigation Clinique Résumé »

Cette procédure et ces six annexes ont pour but de décrire, du point de vue du promoteur, la méthodologie à suivre pour préparer la conduite d'une investigation clinique sur sujets humains, destinée à évaluer la sécurité et les performances des dispositifs médicaux, et menée à des fins réglementaires, marketing ou scientifiques.

▪ P20/002 : Procédure « Conduite d'une investigation clinique »

L'objectif de ce document qualité est de décrire la méthodologie employée par le promoteur pour garantir la maîtrise de la conduite de l'investigation afin de pouvoir rédiger son rapport final et mettre à jour le rapport d'évaluation clinique.

4 DISCUSSION

Ce travail a eu pour objectif de faire le point sur l'entrée en vigueur de la Directive 2007/47/CE et l'impact de ses exigences cliniques pour un fabricant de dispositifs médicaux. En effet même si le projet de Règlement communautaire est adopté en 2014 il ne sera applicable qu'à partir de 2016 voire 2017. Entre temps la Directive 93/42/CEE modifiée est toujours en vigueur.

Les problématiques travaillées ont été les suivantes :

- Comment aujourd'hui un fabricant de dispositifs médicaux doit-il définir son processus d'évaluation clinique, et concilier de façon efficiente sa réponse aux exigences et à ses propres contraintes de fabricant ?
- Quels liens peut-il faire avec les référentiels existants ?
- Quels sont les outils et les méthodes les plus adaptés pour mettre en place ses activités conformément aux exigences ?
- Quels sont les impacts sur ses clients ?

Comme vu précédemment, les exigences essentielles sont les exigences réglementaires minimales auxquelles les dispositifs médicaux doivent répondre pour fournir et garantir un niveau élevé de protection. Le fabricant doit respecter ces exigences pour commercialiser un dispositif médical. (17)

Avec la Directive 2007/47/CE, l'évaluation clinique des dispositifs médicaux est apparue dans les exigences essentielles : exigences essentielles 1, 2, et 6.

En effet, la confirmation du respect des exigences concernant les caractéristiques et les performances du dispositif médical dans des conditions normales d'utilisation ainsi que l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice / risque doivent être fondées sur des données cliniques et leur évaluation. (3)

Pour rappel, les dispositions de la Directive sont les suivantes :

L'évaluation de ces données doit suivre une procédure définie et fondée au plan méthodologique :

- soit sur une évaluation critique de la littérature scientifique pertinente actuellement disponible concernant la sécurité, les performances, les caractéristiques de conception et de la destination du dispositif démontrant :
 - ◆ l'équivalence du dispositif avec le dispositif auquel se rapportent les données, et
 - ◆ le respect des exigences essentielles concernées ;
- soit sur une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques réalisées ;
- soit sur une évaluation critique de la combinaison des données cliniques visées aux points ci-dessus.

De plus, les données cliniques pour un dispositif de classe III ou un dispositif médical implantable doivent être issues d'une investigation clinique, sauf si l'équivalence avec un ou plusieurs dispositif(s) médical(aux) possédant des données cliniques issues d'investigation clinique, peut être justifiée. (3)

L'évaluation clinique et ses résultats doivent figurer dans une documentation qui est incluse et / ou dûment référencée dans la documentation technique du dispositif. (3)

L'évaluation clinique et sa documentation doivent être mises à jour activement au moyen des données obtenues par la surveillance après commercialisation.

Au vu de ces exigences, comment un fabricant peut-il faire « des contraintes de justifications, documentation, formalisation » un atout, un facteur de succès ?

- En démontrant et en affirmant l'enjeu majeur de ces exigences, la sécurité du patient :

Ces exigences ont été rédigées dans l'objectif d'améliorer la sécurité et la qualité des dispositifs médicaux pour maintenir ou améliorer le niveau de protection des patients. (40)

En effet, les données cliniques sont le reflet de l'utilisation du produit dans les conditions réelles « de la vraie vie ». Les données cliniques sont les réactions du corps humain aux produits testés. Elles peuvent être un effet attendu ou alors un effet indésirable.

Ces données, issues de résultats de recherches bibliographiques et / ou de résultats d'investigations cliniques pour le dispositif étudié, permettent d'élaborer le rapport

bénéfice / risque de celui-ci. L'évaluation de ce dernier conduit à déterminer la sécurité du produit qui conditionnera ensuite en partie la sécurité du patient.

La pertinence de l'évaluation du rapport bénéfice / risque dépend des données cliniques qui l'alimentent. En effet, plus le nombre de données cliniques recueillies est important, meilleure et plus significative sera l'évaluation de ces données ; sous conditions que les données cliniques retenues soient représentatives de l'utilisation clinique prévue pour le dispositif.

Nous avons pu constater par le passé qu'un manque de contrôle des produits avant leur commercialisation et notamment des données cliniques conduit à la mise en danger des patients (scandales du STALINON® et de la THALIDOMIDE®).

Ces exigences ont pour but de renforcer les règles d'obtention des données cliniques, leur étude et leur évaluation qui informent et donnent des éléments de réponse sur la sécurité du produit.

Derrière ces exigences figure la sécurité du patient, potentiellement de chacun d'entre nous.

- En s'identifiant au destinataire de ces produits, le patient :

La prise de conscience de l'enjeu de ces exigences peut se faire par l'identification aux destinataires finaux de la mise en application de ces exigences, dans notre cas le patient.

L'identification personnelle des acteurs à l'enjeu de ces exigences est une clé de réussite à ce type de projet. Dans notre cas pratique, l'identification au patient est très aisée. En effet, chacun de nous a quelqu'un autour de lui ou lui-même qui a besoin d'une prothèse de hanche, d'épaule ou autre. Cette identification au patient permet une prise de conscience des acteurs présents à chaque niveau de la chaîne de fabrication, et mène à la responsabilisation de chacun d'entre eux, pour chacune des tâches qu'ils réalisent afin d'aboutir au produit fini.

Cette identification au patient qui se trouve en aval de la mise en place de ces exigences est un levier, un argument très fort pour convaincre. Effectivement, la réglementation qui, au quotidien, du point de vue du fabricant semble contraignante et complexe, est gage de sécurité pour le patient. Dans le cas précis de Tornier, la réglementation rassure et apaise le patient qui est présent au bloc opératoire. De nos jours, quand on est nous-mêmes patient, il nous paraît

normal que les pratiques soient encadrées par la réglementation et que les fabricants mettent tout en œuvre pour répondre au mieux à ces exigences qui cadrent les pratiques. Notre intérêt est la garantie maximale de notre sécurité, notre bien-être et la conviction d'un rétablissement prompt.

Ceci est justifié par les faits marquants du passé, notamment les pratiques peu éthiques utilisées par les médecins nazis pendant la deuxième guerre mondiale qui eurent lieu en l'absence de réglementation.

Comme le dirait Alfred de Musset « Les larmes du passé fécondent l'avenir ». C'est en regardant nos erreurs passées que nous construirons un avenir meilleur, que nous bâtissons notre expérience pour demain. Comme vu précédemment, pour que cet avenir soit meilleur des règles doivent être établies et respectées.

- En démontrant et en justifiant régulièrement la performance du produit :

Dès la phase de conception, le processus de gestion des risques (répondant aux exigences de la norme ISO 14971:2007 « Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux ») permet au fabricant d'identifier les phénomènes, les situations dangereuses associés aux dispositifs médicaux, d'estimer et d'évaluer les risques, de maîtriser ces risques et de surveiller l'efficacité de cette maîtrise ; et avec une surveillance des dispositifs médicaux pensée très en amont par l'évaluation clinique, au cours de la conception des dispositifs médicaux, on fournit des produits conformes aux exigences du premier coup. (25) Ces produits répondent aux exigences essentielles en matière de sécurité, et l'organisation mise en place pour fabriquer ces produits répond au principe général de l'assurance qualité « Faire bien du premier coup, à moindre coût ».

Puis durant la vie série du produit les dispositifs médicaux bénéficient de « la surveillance après mise sur le marché » qui permet de confirmer les aptitudes (performances et sécurité), d'optimiser et d'adapter le dispositif si besoin.

Plus le fabricant optimise son processus de mise sur le marché des produits, moins il revient sur ce qui a été fait, et plus il est productif, compétitif et a du temps pour innover et concevoir d'autres produits qui répondront aux attentes des patients. Dans l'organisation mise en place chez Tornier, ceci est illustré en ce qui concerne l'évaluation clinique par la procédure P50/011 « Méthodologie de décision du mode d'obtention des données cliniques à

l'appui de la conception ». Dès la conception du dispositif médical, on réfléchit à comment justifier la sécurité, et la performance du produit développé. Cela oblige le fabricant à définir sa stratégie d'obtention des données cliniques très en amont du projet, l'objectif étant d'anticiper pour ne pas perdre de temps plus tard dans le développement du produit.

Rappelons-nous la citation de Benjamin Franklin : *“Remember that time is money”*. Dans notre société actuelle, où nous acceptons de moins en moins les risques mais souhaitons gagner toujours plus de temps, cette citation a plus que jamais sa place. Un des objectifs des industriels est de mettre leurs produits sur le marché le plus rapidement possible : les fabricants de produits de santé ne font pas exception à cette règle. Ils doivent par conséquent résoudre le paradoxe « mettre les produits très rapidement sur le marché » et « tester ces produits ». En effet, de plus en plus d'informations sont requises pour garantir la sécurité et la performance des dispositifs médicaux. La solution est « d'intégrer les contraintes le plus en amont possible du projet pour « rationaliser » le temps et d'anticiper pour maîtriser les risques. Avec l'évaluation clinique présente dans le cycle de développement du dispositif, nous anticipons. Avec le suivi et la mise à jour de l'évaluation clinique par le plan de surveillance après mise sur le marché, nous suivons les changements qui pourraient entraîner une diminution de la performance du dispositif.

Pour toutes ces raisons, nous ne pouvons voir les exigences réglementaires de formalisation, documentation et justification que comme des atouts nous permettant de progresser dans notre stratégie de développement vers des produits de plus en plus performants et sécurisés qui répondent aux besoins des patients.

Puis, décider de prendre le sujet à bras le corps.

➤ En pilotant au lieu de subir :

L'idée ici, c'est de piloter le sujet plutôt que de le subir. C'est d'être acteur du changement pour être impliqué dans les décisions qui vont être prises ultérieurement ; comme

nous l'avons fait pour l'évaluation clinique avec la méthodologie « coup de poing ». C'est d'être présent pour donner son opinion et participer à la mise en place des réponses. Notre anticipation nous a permis de faire une proposition d'organisation qualité à notre organisme notifié le LNE G-Med, à l'occasion de notre audit de suivi. Nous avons pu échanger avec les auditeurs sur le sujet et leur montrer l'importance que nous apportons au sujet.

➤ En donnant confiance et en gagnant en influence :

Faire face au projet est un moyen de :

- donner confiance à l'organisme notifié et aux autorités compétentes en démontrant notre implication, notre prise en main du sujet,
- gagner en influence auprès de ses pairs, notamment dans notre cas dans l'industrie, auprès du SNITEM, dans les commissions (AFNOR),... et faire partie des participants aux groupes de travail comme le *Medical Devices Expert Group* qui publie des lignes directrices sur les exigences à appliquer.

L'objectif est d'être le plus au fait possible, de savoir ce que l'on souhaite voir se développer dans l'industrie ou au contraire ce que l'on ne veut pas et d'avoir bâti l'argumentaire correspondant : se positionner parmi les leaders d'opinions.

Bien sûr, cette démarche est consommatrice de ressources mais ce qui compte pour un fabricant c'est le retour sur investissement et l'investissement que l'on y met nous semble approprié par rapport aux bénéfices que l'on peut en tirer ; c'est bien la notion « d'entrepreneurs ». En tant que fabricant de dispositifs médicaux, nous sommes des entrepreneurs.

Un mot d'ordre pour cela : faire le plus « simple » possible en utilisant tout ce qui peut être à notre disposition comme nous l'avons fait au cours de ce travail pratique chez Tornier (voir chapitre matériels et méthodes les outils utilisés et mis en œuvre) pour aller le plus vite possible ; le but étant de rationaliser les ressources (financières, humaines), dans le respect des exigences normatives et réglementaires en vigueur.

Et puis s'y mettre, réaliser :

➤ En s'inspirant de la littérature :

- Pour se renseigner sur l'historique qui a conduit à la réglementation en vigueur actuellement et capitaliser ;

Et comme cité par Sénèque « c'est le passé qui doit conseiller l'avenir ». On capitalise les expériences passées pour conserver le meilleur de celles-ci, ne pas refaire les mêmes erreurs et identifier, là où l'on doit s'améliorer. L'historique de la mise en place des essais cliniques (Code de Nüremberg, Déclaration d'Helsinki) et de leur réglementation en est la preuve.

Nous avons vu également par l'historique des faits marquants de la recherche biomédicale, l'évolution de l'activité de recherche clinique avec la mise en place de son cadre réglementaire. Les textes, tout d'abord généraux axés sur l'aspect éthique : Code de Nüremberg, Déclaration d'Helsinki, loi Huriet-Sérusclat ont laissé place à une réglementation basée sur l'aspect organisationnel de l'activité. C'est cette capitalisation, ce « retour sur expérience » qui permet de gagner en efficacité et en efficience.

- Pour se faire une idée des tendances qui s'appliquent aux produits apparentés et tirer des éléments de ces tendances ;

Dans notre cas, la stratégie a été de nous intéresser aux médicaments. Pour cela l'entreprise a recherché et identifié « la ressource » la mieux placée pour accomplir cette tâche et répondre à son besoin : c'est de la gestion de compétences. Le « besoin Tornier » était une personne, compétente dans le domaine, rapidement opérationnelle et extérieure à l'entreprise. Dans cette optique, Tornier nous a choisie en tant qu'étudiante en pharmacie qui connaît les médicaments. Après une formation interne, nous avons été nommée pilote projet qualité sur le sujet.

Le pilote projet qualité est l'interlocuteur privilégié sur l'aspect qualité du projet. Il est chargé de conduire le projet d'un point de vue qualité et d'assurer le suivi des différentes étapes de réalisation. Il est nommé par la responsable documentation qualité et nous avons eu l'opportunité de nous voir confier cette mission.

Cette fonction nécessite une sensibilisation sur la qualité et les méthodologies de la démarche qualité. En tant qu'étudiante en pharmacie nous avons acquis des notions en « Qualité » grâce aux cours enseignés à l'Unité de Formation et de Recherche de pharmacie

de Grenoble suivis lors de mon cursus universitaire. Ceux-ci représentaient une bonne initiation au domaine, mais méritaient d'être approfondis pour mener à bien un projet de mise en place d'une démarche qualité propre à une entreprise pour répondre à des exigences réglementaires chez un industriel fabricant de dispositifs médicaux.

De fait, nous avons suivi une formation théorique et pratique, sur les activités de gestion documentaire et les outils qualité propres à l'entreprise.

Pour mémoire, cette formation affichait différents objectifs :

- Assurer l'homogénéité et la cohérence des dispositions écrites dans le système documentaire ainsi que leur conformité aux exigences réglementaires et normatives,
- Assurer la diffusion des documents mis à jour ou créés.

Les outils utilisés lors de ces activités ont été les référentiels normatifs et réglementaires, la check-list de vérification qualité et la liste des Processus Procédures et Instructions.

Le point fort de cette formation a été l'apprentissage de la méthodologie de validation des documents qualité avant leur mise en application et la gestion de la garantie du respect des exigences. Elle a permis également de connaître l'arborescence du système documentaire et les interactions créées dans cette arborescence, par la mise en application de nouveaux documents.

- Pour établir un comparatif avec les médicaments. Mais pourquoi s'intéresser aux médicaments ?
 - ◆ Car leur réglementation est antérieure à celle des dispositifs médicaux.

Les médicaments ont été les premiers produits de santé à être réglementés dans la plupart des pays et occupent une part majeure du marché des produits de santé. La réglementation sur les médicaments est de fait la plus développée. L'expérience et le retour dont nous bénéficions sur ces produits sont très importants.

Par conséquent, l'étude de la méthodologie du déroulement d'un essai clinique pour les médicaments nous a permis de voir comment ces exigences réglementaires ont été intégrées à la pratique ; ce qui répond bien à notre problématique pour les dispositifs médicaux.

L'étude de la mise en place d'exigences réglementaires pour un produit similaire est un outil de travail. Elle permet d'orienter et « cadrer le champ des réflexions » pour proposer et mettre en place rapidement des solutions pratiques.

Au vu de la comparaison dispositif médicaux / médicament, nous avons mis en évidence les spécificités correspondant à chacun des produits de santé. Ces spécificités sont à prendre en compte pour se servir des éléments portants sur les médicaments.

- ◆ Car nous nous orientons vers le développement de produits combinés : dispositifs médicaux – médicaments ;

En effet, les fabricants travaillent de plus en plus au développement de dispositifs médicaux innovants qui vont vers un statut de produits combinés et devront répondre alors aux dispositions encadrant le médicament, à adapter selon les cas. Pourquoi ne pas imaginer des implants (exemple : des tiges, des cotyles,...) dont le revêtement contient des antibiotiques ?

Pour anticiper et minimiser le travail d'harmonisation entre le dispositif médical et le médicament en vue d'être le plus réactif possible avec le minimum de perturbation, le fabricant devra si possible mettre en place une méthodologie la plus proche possible de celle du médicament, mais allégée par rapport aux spécificités du médicament et complétée par les spécificités de ses produits. Les spécificités des dispositifs médicaux sont présentées précédemment dans le tableau 2.

- En impliquant chacune des fonctions concernées par le sujet.

« 1+1 = 3 » : A plusieurs on a plus d'idées, « on est plus malins », on démultiplie les forces et on travaille plus vite.

Ceci a été confirmé par les deux méthodologies utilisées chez Tornier.

En effet, la base de la méthodologie « coup de poing » est la réunion de l'ensemble des acteurs impliqués dans un sujet. Pour le sujet de l'évaluation clinique, les acteurs se sont réunis pendant quatre jours pour une séance de travail appelée « semaine de l'évaluation clinique » dont sont issus quatorze documents signés et applicables.

Cet évènement a été un véritable challenge surtout quand on sait qu'en moyenne, la durée de rédaction et de mise en application d'un document qualité chez Tornier est d'une centaine d'heures.

L'implication de l'ensemble des fonctions ne s'est pas fait sans mal. En effet, réunir un maximum d'acteurs sur quatre jours pour une problématique « mise en conformité à la

réglementation » n'est pas chose facile. Cette organisation a bousculé les emplois du temps de nombreux participants dont l'agenda était déjà très chargé. Le taux de présence a d'abord été *minimum* puis au fur et à mesure de l'avancement de la semaine, les acteurs se sont mobilisés.

Le retour de cette semaine de l'évaluation clinique est positif. L'objectif en termes de rédaction documentaire a été atteint ; les participants qui n'étaient pas convaincus par cette stratégie de travail au départ se sont finalement rendu compte de la puissance de cette méthode au vu des résultats obtenus. Pour la première utilisation de cette méthodologie, les résultats sont très satisfaisants.

Cependant, il existe une marge de progression sur laquelle nous pouvons travailler. Avec plus d'anticipation dans la mise en place de l'événement et une meilleure sensibilisation aux enjeux de la démarche, nous aurions pu obtenir une participation plus importante. Effectivement, vu le temps limité incluant notre audit de suivi par le LNE G-Med, la transposition des exigences en droit français et l'échéance de la mise en application des exigences serrées, l'organisation de cet événement a été précipité. En anticipant plus, nous pourrions obtenir une présence et une implication de l'ensemble des participants dès le démarrage de l'événement et donc une efficacité accrue, un temps de travail optimisé.

Cette sensibilisation pourrait consister à bâtir le plan de communication associé à cet événement en adaptant l'information à transmettre en fonction des interlocuteurs, en utilisant des moyens tels que faire adhérer par l'identification de notre sujet à la vie courante, démontrer les bienfaits d'une telle démarche, présenter et expliquer la méthodologie choisie.

Le retour d'expérience a conclu à la pertinence d'utiliser cette méthodologie et nous a également permis d'identifier les points à améliorer. A notre départ, Tornier avait pour objectif de réutiliser cette méthodologie pour d'autres projets.

L'apport positif de l'implication de chacune des fonctions a été également confirmé avec la méthodologie « gestion de projet ». Les principaux acteurs opérationnels des fonctions concernées doivent être identifiés et « co-construire » car ce sont eux les mieux placés pour expliquer leur activité et assurer que la mise en œuvre sur le terrain sera optimale. Les documents qualité appartiennent et sont de la responsabilité des acteurs opérationnels car ils doivent permettre de répondre aux exigences et également décrire les pratiques quotidiennes. La fonction qualité est présente pour supporter / accompagner et vérifier que notre réponse aux exigences essentielles des référentiels que nous revendiquons, est appropriée et conforme.

L'implication des fonctions concernées permet une collaboration entre la théorie (les exigences réglementaires et ou normatives) et la pratique (la réalité terrain décrite par les fonctions opérationnelles).

➤ En mettant en place un processus optimisé

Se baser sur des référentiels reconnus si possible harmonisés permet d'avoir la présomption de conformité aux exigences que nous souhaitons revendiquer. Pour notre sujet, nous avons travaillé avec la norme ISO 14155.

Comme vu au paragraphe 1.3.2 les documents et référentiels d'aide à la mise en application, donnant des lignes directrices pour la mise en place des exigences relatives à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux conformément à la Directive 93/42/CE étaient peu nombreux. De plus, le référentiel répondant au mieux à ces caractéristiques était en cours de révision lors de notre travail. En effet, la version révisée de la norme internationale ISO 14155 a été publiée en février 2011. Nous avons donc fait le choix de travailler avec une version en projet du référentiel. C'était le référentiel le plus spécifique pour notre sujet : investigation clinique des dispositifs médicaux. En revanche pour l'évaluation clinique, nous avons choisi de nous appuyer sur le guide du LNE G-MED, plusieurs MEDDEV, et deux lignes directrices de la GHTF. Nous avons pris le pari que le texte définitif de la norme serait proche de celui du projet de norme final.

Le manque de référence bibliographique sur le sujet a été l'une des grosses difficultés de ce travail. De fait nous avons choisi de nous servir de nos connaissances et des documents disponibles pour les autres produits de santé comme le médicament, tout en gardant en tête les spécificités relatives aux dispositifs médicaux vues au paragraphe 1.3.2.

Un des points faibles qui peut être également considéré comme un point fort de ces référentiels c'est qu'aucun d'eux ne développe une méthodologie de management à appliquer pour répondre à ces exigences. Une large place est laissée à l'interprétation du fabricant puis aux auditeurs et aux inspecteurs, et également à l'utilisation des connaissances terrain pour la mise en place de ces exigences. Ceci rend le travail d'autant plus intéressant.

➤ En se basant sur des référentiels reconnus harmonisés : Pourquoi ?

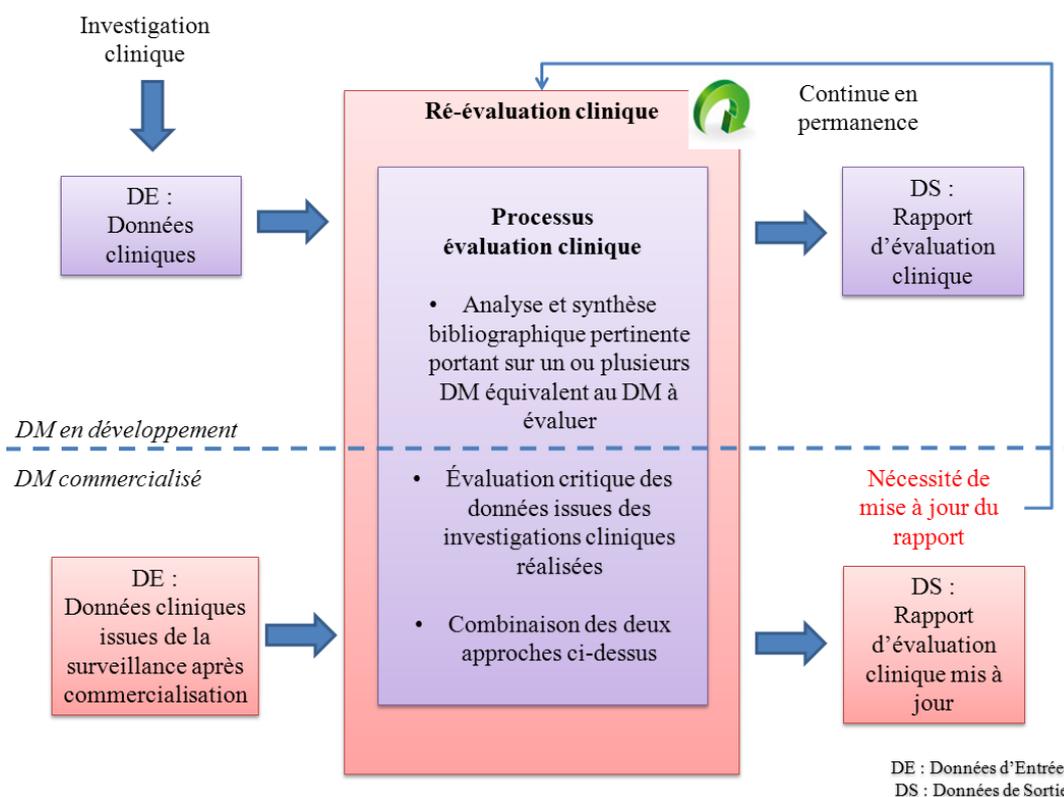
L'objectif était de capitaliser c'est-à-dire de ne pas perdre de temps à réinventer une organisation bien pensée, bien faite et éprouvée donc fiable. Nous nous différencions si les « spécificités produit » l'imposent car dans le cas contraire, cela demande plus de travail de « réflexion, justification, argumentation ». La revendication des normes donne auprès des organismes notifiés ou autorités compétentes, un « bénéfice *a priori* favorable » quant à la conformité. Ils partent de prérequis et cela évite beaucoup de questions et permet de démontrer la conformité ou de régler les problématiques rapidement, en résumé, de gagner du temps ; Ce qui revient à gagner de l'argent d'après Benjamin Franklin, but de tout industriel.

A cela s'ajoute, la tendance du métier qui va de plus en plus vers l'application de normes harmonisées envers lesquelles il faudra démontrer et documenter la conformité stricte pour la revendiquer.

➤ En mettant en place le processus évaluation clinique

Nous avons vu précédemment (paragraphe 1.2.3) que l'évaluation clinique et les investigations cliniques n'apportent des preuves scientifiques pertinentes de la sécurité et de la performance du dispositif évalué que si les essais cliniques sont rigoureusement conçus et correctement menés et l'évaluation des données issues de ces essais est correctement réalisée. (44) La fiabilité de la méthode est principalement basée sur le système d'assurance qualité. Par conséquent la mise en place d'un processus qualité de réalisation est un prérequis pour l'évaluation clinique.

L'organisation à mettre en place est présentée dans le schéma suivant.



Comme vu au chapitre 1.3.1, les exigences réglementaires relatives à l'évaluation clinique sont marquées par l'origine des données cliniques et la notion d'équivalence possible avec le dispositif médical concerné. Elle concerne tous les dispositifs médicaux.

La définition de « données cliniques » qui figure dans la Directive 2007/47/CE définit un choix quant à la provenance de ces données. Les questions qui s'ensuivent sont : Comment faire ce choix ? Sur quels critères justifierons-nous ce choix ?

Ensuite, comment formaliser l'évaluation clinique de notre dispositif ? Comment avoir la preuve que ce dispositif répond aux principes essentiels de sécurité et de performances, que celui-ci soit en développement ou commercialisé ? A quelle fréquence cette évaluation doit-elle être réalisée pour répondre aux exigences ?

Enfin, l'investigation clinique est une des méthodes d'obtention de données cliniques. Par conséquent, la question qui subsiste est : Comment mener une investigation clinique chez un fabricant de dispositifs médicaux, chez Tornier par exemple ?

Les problématiques soulevées étaient issues d'une séance de présentation des exigences réglementaires suivies d'une séance de *brainstorming* sur le sujet.

Pour répondre aux questions soulevées dans le paragraphe ci-dessus, nous avons organisé notre travail comme il suit :

- un document et ses documents associés portant sur le choix du mode d'obtention des données cliniques. Au cours de ce choix, l'équivalence avec un autre dispositif est étudiée et tracée dans une annexe au document. Cette annexe complétée servira de preuve. Il est également tracé tous les éléments servant de preuve, pour conclure sur l'équivalence entre les dispositifs en question.
- Un document et ses documents associés portant sur l'analyse des données cliniques et la conclusion de l'évaluation clinique : le rapport d'évaluation clinique.
- Un document et ses annexes portant sur le suivi de cette évaluation clinique après mise sur le marché.
- Un processus traitant des investigations cliniques.

Suite à cette séance de travail et au vu de l'échéance de la mise en application de ces exigences et de l'organisation des activités au sein de la société, nous avons fait le choix de répartir le travail à effectuer en deux parties ; une première liée à l'organisation de l'évaluation clinique (choix du mode d'obtention des données cliniques, rapport d'évaluation clinique, et surveillance des dispositifs après leur mise sur le marché) et une seconde sur l'investigation clinique.

Ces deux parties ont été traitées chronologiquement. Ce choix repose sur le principe de hiérarchisation des documents du système de management de la qualité : commencer par une description globale pour aller vers des documents incluant de plus en plus d'éléments pour réaliser l'activité.

En effet, le système documentaire a pour but de formaliser l'organisation par des procédures et des instructions et de permettre l'enregistrement des actes et décisions, et ce dans un but de traçabilité des faits. Il est basé sur deux références théoriques : les normes ISO 9001:2008 qui décrivent précisément les règles de qualité dans les entreprises, ainsi que la norme ISO 14155:2011 et les Bonnes Pratiques Cliniques qui abordent l'aspect pratique et organisationnel de l'activité de recherche clinique (responsabilité, organisation de l'activité, traçabilité de l'activité et du produit). Ces deux référentiels se complètent et s'accordent dans un seul but : la qualité et de ce fait la sécurité sanitaire.

Pour répondre à la demande liée à l'évaluation clinique, nous avons fait le choix d'intégrer les exigences réglementaires au système qualité en rédigeant des documents qualité à partir d'informations théoriques émanant de la Directive 93/42/CE et de référentiels sélectionnés. En utilisant cette méthode de travail nommée précédemment « Méthodologie coup de poing », nous avons pris le risque d'avoir des documents qui ne soient pas optimisés par rapport aux pratiques et de fait, d'avoir à les revoir rapidement.

Au vu des délais et des données pratiques disponibles, nous avons fait le choix d'utiliser une méthodologie du type « gestion de projet » pour traiter les exigences en matière d'investigations cliniques. Nous avons confronté la théorie et la pratique au fur et à mesure de la création des documents et de l'avancement du projet d'investigation clinique en Corée.

Pour mener à bien ce genre de mission, il est important que les acteurs du projet soient familiarisés avec le terrain. En effet, la Directrice du département de Recherche Clinique nous a décrit l'ensemble des activités de son département pour que nous nous familiarisions avec son quotidien. Cette description et la confrontation à la pratique par l'investigation en Corée ont été des points forts de cette méthodologie.

La description des activités par la Directrice Recherche Clinique a abouti à la l'élaboration d'un logigramme sur les différentes activités à mener pour la conduite d'un essai clinique. Ce logigramme est présent dans la procédure P20/002 « Conduite d'une investigation clinique ». L'arborescence du processus investigation clinique est basée sur ce logigramme.

Les points forts de cette méthodologie sont la confrontation à la pratique et par conséquent une réponse aux exigences comprenant les contraintes pratiques et réelles. Le but était de répondre aux exigences en respectant la définition de la qualité : « écrire ce que l'on fait et faire ce que l'on a écrit ».

Au vu des résultats obtenus, c'est-à-dire la mise en application des documents qualité qui sont actuellement toujours en vigueur sans avoir eu besoin de mise à jour, nous pouvons conclure que les méthodologies et les outils utilisés ont fait la preuve de leur efficacité.

Le choix entre les deux méthodes doit se faire en fonction du contexte.

Avant la mise en œuvre de chacune des deux méthodologies, nous n'avions pas effectué d'évaluation des risques « projet ». Si nous devons mener à nouveau une mission du même type, nous pensons qu'une formation en gestion de projet et qu'une évaluation des risques serait à mettre en place pour faciliter le travail du pilote du projet et mettre en évidence avant

même le début du déroulement de la méthodologie les potentiels points bloquants. Si nous avons fait ce travail, nous aurions certainement identifié, anticipé les points suivants à risque : concordance du planning de travail avec le projet investigation clinique en Corée, disponibilité des acteurs,... et réagi en conséquence.

Ce travail a été long et laborieux. En effet, quand nous sommes arrivée dans la société Tornier, un système qualité basé sur la norme ISO 13485:2004 était en place. Le système documentaire était composé de quelques trois cents documents et la société avait déjà comme objectif de simplifier celui-ci. De fait, le nombre de documents mis en application concernant l'évaluation clinique était contraire à l'objectif fixé. Lors de la création de ces documents, la priorité a été de mettre en place une formalisation documentaire complète pour répondre aux exigences cliniques. Suite à la refonte documentaire en place à notre départ de la société, l'interrogation majeure qui se pose aujourd'hui est : quelle va être la durée de vie des documents mis en place lors de notre mission ? Dans l'optique actuelle de simplifier et d'alléger l'image de la qualité, nous pouvons parier que, après quelques années de vie et d'accumulation d'expérience, sur tous les documents rédigés, quelques-uns auront été supprimés et / ou fusionnés.

Tout au long ce travail, nous nous sommes intéressée aux impacts de ces changements réglementaires pour les fabricants de dispositifs médicaux. Pour les fabricants, ces exigences sont des données d'entrées à leur processus. Mais que pensent de ces changements les clients, patients et chirurgiens situés en fin de chaîne ? Que pensent-ils du temps de développement encore plus long des dispositifs médicaux sachant que pour quelques-uns d'entre eux, leur pathologie reste sans solution ? Que pensent-ils de ce développement plus long au prix d'un dispositif médical plus contrôlé donc plus sécurisé ? Comment le patient réagit-il à cette nouvelle situation ?

Nous pouvons avoir par exemple des informations sur les clients-chirurgiens par l'intermédiaire du nombre de réclamations clients, de leur fréquence. Mais c'est se limiter aux « retours négatifs » des clients, alors que nous avons également besoin de pressentir leurs besoins et « d'avancer et d'évoluer avec eux ». Il pourrait être mis en place une enquête de satisfaction pour le chirurgien mais également pour le patient.

Au cours de ce travail, nous nous sommes placée du côté du fabricant et de ses problématiques. Le regard des clients « chirurgiens et patients » nécessiterait lui aussi d'être développé et analysé. Nous pouvons supposer que les patients sont satisfaits d'avoir accès à des dispositifs médicaux plus évalués et par conséquent plus sûrs. Mais dans le cas où le recours à un dispositif médical en développement est la seule alternative et que l'obtention de données cliniques retarde la mise sur le marché, il est fort probable que le patient soit mécontent et trouve ce temps de développement trop long au vu de la souffrance qu'il ressent. C'est toute la question de l'évaluation du « bénéfice / risque ».

C'est pourquoi, afin de répondre pleinement à nos problématiques et d'offrir une vision globale du sujet, un travail pourrait être réalisé en collaboration avec des chirurgiens et des patients, et compléter ce premier exercice.

5 CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Maud FOGLIETTI

TITRE : ENTREE EN VIGUEUR DE LA DIRECTIVE 2007/47/CE : IMPACTS DES EXIGENCES CLINIQUES POUR UN FABRICANT DE DISPOSITIFS MEDICAUX

CONCLUSION

L'existence d'une réglementation européenne développée et de référentiels constituent l'un des points forts du cadre législatif s'appliquant aux dispositifs médicaux. Ce cadre a été mis en place progressivement à partir de 1990. Il a évolué rapidement avec les normes et la mise en place de la réglementation.

En quelques dizaines d'années, la conception et la fabrication des dispositifs médicaux sont passées d'un mode artisanal à un mode industriel. Contrairement aux médicaments, les dispositifs médicaux sont modifiables et évolutifs, ce qui implique de renforcer les aspects assurance qualité et analyse de risque, dès la conception des dispositifs et tout au long de leur distribution. Dans le même ordre d'idée, la matériovigilance doit être mise en place précocement et couvrir l'ensemble du domaine des dispositifs médicaux pour être réellement efficace.

Aujourd'hui, l'ensemble des acteurs de santé, fabricants, autorités de tutelle, et organismes notifiés, se sont donnés pour mot d'ordre de mettre à disposition des usagers des produits sûrs et performants.

L'aspect clinique repose sur l'évaluation du rapport bénéfice / risque dans les conditions d'utilisation définies par le fabricant. Ce rapport doit être positif pour qu'un produit de santé soit utilisable. Dans le but d'améliorer la sécurité d'utilisation et la performance des produits, la Directive 2007/47/CE a rendu obligatoire les essais cliniques pour les dispositifs médicaux de classe III.

Au vu de notre expérience du médicament, comment aujourd'hui un fabricant de dispositifs médicaux peut-il tirer partie de ces connaissances, pour mener son évaluation clinique conformément aux exigences de cette directive ?

Le présent travail réalisé chez Tornier, fabricant de prothèses orthopédiques localisé en Isère, a pour objectif la construction d'un système documentaire complet répondant aux exigences de la Directive 2007/47/CE en termes d'évaluation clinique.

Il décrit les outils et les méthodes pour mettre en place un processus d'évaluation clinique. En termes d'organisation, nous avons utilisé deux approches : une méthode de « gestion de projet » et une méthodologie dite « coup de poing ».

Par cette démarche, les activités relatives aux investigations cliniques peuvent être certifiées ISO 14155 afin de révéler aux clients chirurgiens et patients notre volonté de garantir la qualité de nos produits.

Au terme de ce travail, il nous apparaît que la mise en œuvre d'un processus décrivant les investigations cliniques selon la norme ISO 14155:2011 nous permet de répondre à notre réflexion sur la mise en place d'une évaluation clinique conformément aux exigences de la Directive 2007/47/CE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

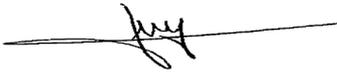
Grenoble, le 21/10/2012

LE DOYEN



Pr C. RIEU

LE PRESIDENT DU JURY



Pr D. WOUESSIDJEWE


UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Dépt. de Pharmacochimie Moléculaire - DPM
UMR 5063 - PharmacoTechnologie
Pr. D. WOUESSIDJEWE
Bât E André Rassat
301, avenue de la Chimie - BP 53
38041 GRENOBLE Cedex 9

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Directive 93/42/CE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, JOCE L. 169, 12 juillet 1993 modifiée par la directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007, JOUE L. 247, 21 septembre 2007.
2. Lecllet H, Vilcot C, Association française de normalisation. Qualité en santé : 150 questions pour agir. La Plaine Saint-Denis: Afnor; 2007.
3. Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), JOUE L. 247, 21 septembre 2007.
4. Commission européenne. *MEEDEV 2.12-2 Post market clinical follow-up*. Mai 2004.
5. Code de la Santé Publique, Partie législative, Première partie, Livre Ier, Titre II, Chapitre Ier, Article L1121-3.
6. AFNOR. Norme française NF EN ISO 14155:2009, Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains, Partie - 1 : Exigences générales, Partie 2 - Plan d'investigation clinique.
7. *Global Harmonization Task Force. GHTF/SG5/N1R8, Clinical Evidence-Key Definitions and Concepts*. Consulté en Mai 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n1r8-clinical-evaluation-key-definitions-070501.pdf>
8. Tarabah F. La réglementation européenne des dispositifs médicaux : approche historique et technique. La Plaine-Saint-Denis: AFNOR; 2008.

9. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, JOCE L. 121, 1 mai 2001.
10. AFNOR. Norme internationale ISO 14155:2011 Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques.
11. Claudot F, Pasquier C, Alla F, Coudane H, Felblinger J. ScienceDirect - IRBM : Règles applicables aux essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux. Consulté en Mai 2011. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1959031809001572>
12. Code de la Santé Publique, Partie législative, Cinquième partie, Livre II, Titre Ier, Chapitre II.
13. Code de la Santé Publique, Partie législative, Cinquième partie, Livre II, Titre Ier, Chapitre Ier, Article L5111-1
14. Directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information, JOCE L. 217, 5 août 1998.
15. Commission européenne. Normes européennes Normes harmonisées. Consulté en Octobre 2011. Disponible à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/enterprise/policies/european-standards/harmonised-standards/index_fr.htm
16. Code de la santé publique, Partie législative, Première partie, Livre Ier, Titre II, Chapitre Ier, Article L1121-1.
17. Haute Autorité de Santé. Parcours du dispositif médical - Guide pratique. Décembre 2009. p. 48.

18. Roy F. ScienceDirect - Le Pharmacien Hospitalier: Les organismes notifiés et les dispositifs médicaux : du constat aux perspectives. Consulté en Mai 2011. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com>
19. Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, JOCE L. 331, 7 décembre 1998. L 331.
20. Directive 90/385/CE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, JOCE L. 189, 20 juillet 1990.
21. Proposition de Règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux et modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n°178/2002 et le règlement (CE) n°1223/2009 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).
22. Académie Nationale de Médecine. Recommandations pour améliorer l'évaluation et le contrôle des dispositifs médicaux. 2003.
23. Marie Cécile Boulliat-Puget, Marie-Hélène Tywoniuk. Le dispositif médical dans l'expérimentation clinique : Ou en sommes-nous par rapport au médicament ? Thèse de pharmacie. Lille II Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille; 2002.
24. Norme ISO 14971:2007 Dispositif médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. Consulté en octobre 2011. Disponible sur : à l'adresse http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm
25. AFNOR. Norme internationale ISO 14971:2007 Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux.
26. Delorme E. Historique et actualité de l'environnement juridique de la réglementation de la recherche biomédicale en France. Thèse de pharmacie. UFR Pharmacie Grenoble; 2005.

27. Rice TW. *The historical, ethical, and legal background of human-subjects research. Respir Care.* 2008. Consulté en Mai 2011. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18811995>
28. Chambre de commerce et d'industrie Lyon. Notes de synthèse - Réglementation communautaire relative aux dispositifs médicaux. 2009. Consulté en Octobre 2011. Disponible à l'adresse : [http://www.lyon.cci.fr/site/cms/11312/Reseau-Entreprise-Europe--Notes-de-synthèse ?](http://www.lyon.cci.fr/site/cms/11312/Reseau-Entreprise-Europe--Notes-de-synthèse)
29. Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État).
30. Culine L. *Mémento de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.* Paris ; Berlin ; Heidelberg. Springer; 2008.
31. *Global Harmonization Task Force. GHTF/SG5/N2R8, Clinical Evaluation.* 2010. Consulté en Août 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n2r8-2007-clinical-evaluation-070501.pdf>
32. *Global Harmonization Task Force. GHTF/SG5/N3, Clinical Investigations.* 2010. Consulté en Août 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n3-clinical-investigations-100212.pdf>
33. *Global Harmonization Task Force. GHTF/SG5/N4, Post Market Clinical Follow-Up Studies.* 2010. Consulté en Août 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n4-post-market-clinical-studies-100218.pdf>

34. *Global Harmonization Task Force. GHTF/SG5/N5, Reportable Events During Pre-Market Clinical Investigations*. 2012. Consulté en Août 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n5-2012-reportable-events-120810.pdf>
35. *European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice, Step 5, Note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95)*. Juillet, 2002.
36. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, JORF 277, 30 novembre 2006.
37. Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments, JOUE L. 91, 9 avril 2005.
38. AFNOR. Norme française NF EN ISO 14155:2012, Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques.
39. Loi Huriet-Sérusclat n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtent à des recherches biomédicales. Code de la Santé Publique, Décret du 21 décembre 1988 portant convocation du parlement en session extraordinaire.
40. Sénat. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Code de la santé publique. Sect. Politique de santé publique, SANX0300055L août 11, 2004 p. 14277.
41. Franck Villars, Jean-Louis Pariente, Pierre Conort. Essais cliniques des dispositifs médicaux. Progrès en urologie. 2005.

42. Assemblée nationale, Sénat. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
43. Loi Jardé n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.
44. Cucherat M. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. 2009. Consulté en Mai 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop>.
45. Bonnes pratiques cliniques. Europa. 2010. Consulté en Décembre 2011. Disponible à l'adresse : http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l21165_fr.htm.
46. Commission européenne. *MEDDEV 2.7.1, Evaluation of clinical data: a guide for manufacturers and notified bodies - Appendix 1: Clinical evaluation of coronary stents*. Avril 2003. Consulté en Mai 2012. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/cetf_en.pdf.
47. Commission européenne. *MEDDEV 2.7.2, Guide for competent authorities in making an assessment of clinical investigation; notification*. Décembre 2008. Consulté en Mai 2012. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/guidelines2008_en.pdf
48. Commission européenne. *MEDDEV 2.7/4, Clinical investigation: a guide for manufacturers and notified bodies*. Décembre 2010. Consulté en Mai 2012. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_7_4_en.pdf
49. Commission européenne. *MEDDEV.2.7/1 rev.3, Clinical evaluation: guide for manufacturers and notified bodies*. Décembre 2008. Consulté en Mai 2012. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_7_1rev_3_en.pdf

50. Commission européenne. *MEDDEV 2.12/2 rev2 Post market clinical follow-up studies*. Janvier 2012. Consulté en Mai 2012. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_12_2_ol_en.pdf
51. Association Française contre les Myopathies. *Repères - Savoir & Comprendre : Essais cliniques et maladies neuromusculaires*. 2010. Consulté en octobre. Disponible à l'adresse : <http://www.afm-telethon.fr/search/?q=essais+cliniques+et+maladies+neuromusculaire>
52. LEEM. *Le développement clinique*. 2010. Consulté en Novembre 2011. Disponible à l'adresse : <http://www.leem.org/article/developpement-clinique>
53. Ayestaran P, Badey A, Dupront M-C, Farges G. ScienceDirect - IRBM News : *Impacts de la nouvelle Directive 2007/47/CE sur la sûreté des dispositifs médicaux*. Consulté en Mai 2011. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1959756809723582>
54. AFNOR. *Projet de norme internationale ISO/DIS 14155:2008 Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques*.
55. AFNOR. *Projet final de norme internationale ISO/FDIS 14155:2010 Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques*.
56. AFNOR. *Norme française NF EN ISO 14155:2011 Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques*.
57. *IMDRF. Outcome Statement of the IMDRF Mangament Committee*. 2012. Consulté en Août 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/meetings/imdrf-meet-120228-singapore-outcome-statement.pdf>
58. *GHTF. The 13th Conference of the GHTF*. 2012. Consulté en Septembre 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.pmda.go.jp/kokusai/ghtf/file/agenda.pdf>

59. LNE G-MED. Guide pratique données cliniques 720 DM 0801-8 Rev.1 - Dispositifs médicaux - Guide pratique pour la collecte et la présentation des données cliniques. Janvier 2005.

60. SNITEM. Guide pratique des recherches réalisées en France et portant sur les dispositifs médicaux. Juillet 2010.

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Code de Nüremberg

Annexe 2 : Déclaration Helsinki

Annexe 3 : Activités de gestion documentaire

Annexe 4 : Check-list de vérification qualité

Annexe 5 : Documents relatifs aux investigations cliniques en application avant la Directive 2007/47/CE : P50/004 Procédure « Investigations cliniques »

Annexe 6 : Liste des documents qualité créés

Annexe 7 : P20/002 Procédure « Conduite d'une investigation clinique »

ANNEXE 1

LE CODE DE NÜREMBERG - 1947

Extrait du jugement du tribunal militaire américain, Nüremberg, 1947, cas K. Brandt

Ce texte est considéré comme l'ancêtre de toutes les législations sur l'expérimentation biomédicale.

1 - Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contrainte ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus, et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience.

L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qui ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

2 - L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens ; elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.

3 - Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions à l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.

4 - L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique ou mental, non nécessaires.

5 - L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison à priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.

6 - Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.

7 - On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.

8 - Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude, et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.

9 - Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.

10 - Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

ANNEXE 2

DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE

Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains

Adoptée par la 18^e Assemblée générale,

Helsinki, Juin 1964

et amendée par les

29^e Assemblée générale, Tokyo, Octobre 1975

35^e Assemblée générale, Venise, Octobre 1983

41^e Assemblée générale, Hong Kong, Septembre 1989

48^e Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996 et la

52^e Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000

A. INTRODUCTION

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.

2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".

4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.

5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficacité et leur accessibilité.

7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en œuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.

8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.

9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.

11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.

13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.

14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

15. Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.

16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.

17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.

18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.

19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.

20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.

21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.

22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels

de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.

23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet investigateur.

24. Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.

25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.

26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.

27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

C. PRINCIPES APPLICABLES A LA RECHERCHE MEDICALE CONDUITE AU COURS D'UN TRAITEMENT

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.

*Afin de clarifier la position de l'AMM sur l'utilisation des essais avec témoins sous placebo, le Conseil de l'AMM a rédigé en octobre 2001 une note explicative, **que vous trouverez en bas de page suivante.***

30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.

31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de

participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.

32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité.

Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

Note explicative concernant le paragraphe 29

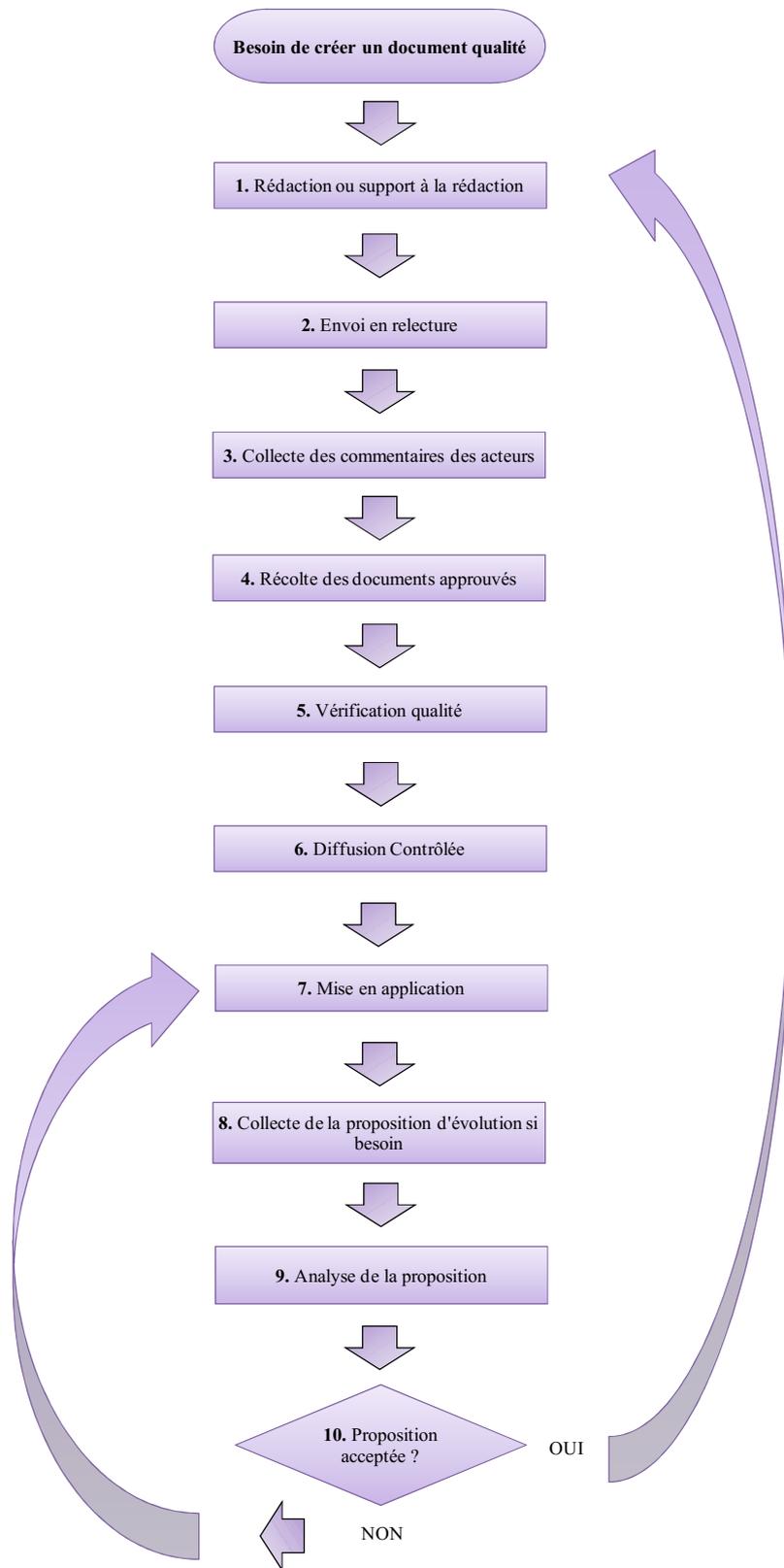
L'AMM note avec préoccupation que le paragraphe 29 de la Déclaration d'Helsinki (Octobre 2000) est l'objet d'interprétations diverses et de possibles malentendus. Elle réaffirme par ailleurs que les essais avec témoins sous placebo ne doivent être utilisés qu'avec de grandes précautions et, d'une façon générale, lorsqu'il n'existe pas de traitement éprouvé. Toutefois, même s'il existe un traitement éprouvé, les essais avec témoins sous placebo peuvent être éthiquement acceptables dans les conditions suivantes

- lorsque, pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique ; ou
- lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables.

Toutes les dispositions énoncées dans la déclaration d'Helsinki doivent être respectées, en particulier, la nécessité d'un examen éthique et scientifique approfondi.

ANNEXE 3

ACTIVITES DE GESTION DOCUMENTAIRE



ANNEXE 4

CHECK-LIST DE VERIFICATION QUALITE



CHECK-LIST DE VERIFICATION QUALITE
N° _____ P _____ / _____ Indice: _____

<input type="checkbox"/> P : Procédure <input type="checkbox"/> I : Instruction <input type="checkbox"/> A : Annexe <input type="checkbox"/> d : Documentaire <input type="checkbox"/> f : Formulaire	<input type="checkbox"/> Mise à jour <input type="checkbox"/> Création <input type="checkbox"/> Retrait	<input type="checkbox"/> Simple <input type="checkbox"/> Avec remplacement <input type="checkbox"/> Partiel du (des) document(s) : P..... / <input type="checkbox"/> Total du (des) document(s) : P..... / avec retrait du document remplacé => Compléter une check list spécifique <input type="checkbox"/> Faire une note de renvoi <input type="checkbox"/> Faire une note de dérogation : NQD / / (à diffuser)
<input type="checkbox"/> Version(s) étrangère(s) disponible(s) : <input type="checkbox"/> anglais <input type="checkbox"/> bilingue <input type="checkbox"/> autre :		
→ Date de mise en application souhaitée : (prévoir si possible +7 jours entre la date de diffusion et la date d'application souhaitée)		

Légende : * points applicables également pour un retrait

1. VERIFICATION

1.1. Vérification de la bonne forme du document (s'applique à chaque version du document : français/bilingue ou étrangère)

Française/bilingue	Etrangère	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PFIA - Acceptation des modifications dans le fichier
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PFI - Conformité du format à l'annexe A1P42/002 en vigueur
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PFIA - Apparition titre, pagination, n° du document et indice ou version sur chaque page
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PFI - Correspondance sommaire - contenu
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PFIA - Orthographe, grammaire et conjugaison
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PFIA - Traduction (Nom du traducteur + date)

1.2. Vérification de la cohérence par rapport à l'organisation globale du SMQ

- PI - Clarté de l'objectif et du domaine d'application
- *PI - Exactitude des terminologies (par rapport aux normes, MAQ et glossaire) et mettre à jour le glossaire
- PIA - Vérifier que les modifications et leurs origines sont bien identifiées
- *PIA - Exhaustivité et pertinence des destinataires ainsi que leur niveau d'implication (I : Information - A : Application) → Cf. §5
- *PIA - Prise en compte de l'ensemble des modifications prévues (voir liste des PPI + fichier des AC/P)
 - Des modification(s) n'ont pas été prise(s) en compte
- *PIA - Notes de dérogation
 - NQD prise(s) en compte
 - NQD à conserver
 - NQD à clôturer
- *PIA - Incidence sur les documents liés (processus en interaction, procédures, instructions) → Cf. §4
 - MàJ liste des PPI pour suivi des modifications
 - Info propriétaire si impact important sur le processus (date)
- PI - Référence à tous les documents en lien direct (Processus, P cite I, P et I citent A, ...)
- *PIA - Incidence sur l'annexe complétée du Design History File ([P50/007](#))
 - Info Doc Q pour mise à jour [A1P50/007](#) (date)
- *PIA - Incidence sur l'annexe complétée du Device Master Record ([P41/003](#))
 - MàJ [A1P41/003](#)
 - Info Mgt Qualité si remise en cause d'un élément constitutif et/ou des responsabilités (date)
- *PIA - Incidence sur les documents «Conformité aux exigences essentielles» Marquage CE et Canada ([A1](#) et [A212P50/003](#))
 - Info Aff. Réglementaires pour mise à jour (date)
 - Impact sur la réponse aux exigences essentielles :
 - Autre impact :
- *PIA - Incidence sur le dossier de gestion des risques ([A5P50/008](#))
 - Info Mgt Qualité (date)
- PIA - Cohérence avec le système qualité du laboratoire d'essais si doc applicable au labo
 - Info Qualité Labo (date)
- *PIA - Normes/textes réglementaires cités :
 - Inchangés :
 - Evolués :
 - Nouveaux :
 - Supprimés :
 - Actualité (AFNOR, ASTM ou legifrance) PERINORM Autre :

Commentaires :

Vérification faite par :

le :

Visa :



CHECK-LIST DE VERIFICATION QUALITE

N° _____ P _____ / _____ Indice: _____

2. DIFFUSION

2.1. Vérification de la bonne forme du document

- PIA - Présence des visas et des dates requis
- *PIA – Info Aff. Réglementaires pour māj de la base des textes réglementaires ou Mgt Qualité pour māj PERINORM
- *PIA - Vérifier la cohérence entre les destinataires définis au §5 et la liste des PPI → cf le vérificateur qualité si besoin

2.1.1. Traitement papier

- PIAAd - Apposer sur la 1^{ère} page, avant de faire les copies, les tampons "A.Q. Original" et « Document applicable à compter du »
- PIAAd - Tamponner la 1^{ère} page de chaque exemplaire avec "Photocopie d'original"
- PIAAd - Tamponner la 1^{ère} page de chaque exemplaire avec les tampons « INFO » ou « APPLICATION » selon §5
- *PIA - Compléter le document [A2P42/002](#) (diffusion pour application, information ou retrait selon le §5) avec mention explicite le cas échéant de :
 - la création d'une ou plusieurs NQD associée(s) à ce document → joindre une copie papier de la ou des NQD
 - l'annulation d'une ou plusieurs NQD associée(s) à ce document
- *PIA - Tamponner "Annulé" + date sur l'original obsolète et préciser « remplacé par » le cas échéant puis archiver
- *PI - Insérer dans le classeur une note de renvoi à la place du document remplacé ou recodifié
- PIA - Classer l'original

2.1.2. Traitement informatique

- *PIA - Créer le dossier « [n° du document] applicable jusqu'au ... » sur le réseau L et basculer les documents prochainement obsolètes
- PIAAd - Scanner les documents puis transférer les fichiers source sur le réseau M et les scans sur le réseau L
- Af - Transférer le fichier source (maquette et complétée si besoin) sur le réseau L
- *PI - Insérer dans le dossier une note de renvoi à la place du document remplacé ou recodifié
- *PIA - Envoyer les mails aux destinataires avec accusé de réception selon leur niveau d'implication (Application ou Information) avec un lien hypertexte vers le nouveau document ou selon le cas le fichier **et** envoyer la ou les NQD concernées le cas échéant

2.2. Vérification de la cohérence par rapport à l'organisation globale du SMQ

- *PIA - Mettre à jour la liste des PPI
 - Basculer la ligne obsolète
 - Māj titre, indice, lien hypertexte, date d'application, état, dispo en version anglaise, lien avec les processus
 - Ajouter ou supprimer la ou les NQD pour les documents concernés
 - Supprimer l'origine de la révision et les modifications prises en compte
 - Indiquer date de diffusion et vérifier que le délai de mise à jour est conforme (= date de notification de projet – date de diff)
 - Mettre à jour le degré d'implication des services en diffusion selon §5
- *PIA - Mise à jour du tableau des liens normes/PPI
- *PIA - Mettre à jour le tableau des liens ([A7P42/002](#)) selon §4
- *PIA - Mettre à jour la liste des documents qualité [A3P42/000](#)
- *PIA - Notes de dérogation rattachées au document qualité
 - Mettre à jour le registre des NQD
 - Classer la ou les originaux des NQD et insérer une copie papier avec le(s) document(s) impacté(s)
 - Annuler l'original de la ou des NQD si retrait définitif NQD puis archiver en apposant le tampon "Annulé" + la date ou supprimer la copie papier de la ou des NQD si retrait partiel
 - Créer, mettre à jour ou supprimer le raccourci de la ou des note(s) vers le fichier informatique du ou des document(s) impacté(s)

Diffusion faite par :

le :

Visa :

3. MISE EN APPLICATION

- *PIA - Supprimer le dossier « [n° du document] applicable jusqu'au ... » et archiver informatiquement les fichiers périmés présents sur les réseaux L et M (lors de l'archivage, rajouter l'indice et la date d'obsolescence)
- *PIA - Vérifier le retour des accusés de réception

Suivi réalisé par :

le :

Visa :



CHECK-LIST DE VERIFICATION QUALITE

N° _____ P _____ / _____ Indice: ____

5. DESTINATAIRES

Légende :

A : Application

I : Information

R : Retrait

AR : Accusé de réception

M : Mail

PJ : Pièce jointe

P : Papier

Ne pas diffuser d'annexes seules aux VP ou Officer

DESTINATAIRES	A	I	R	AR	Mode	DESTINATAIRES	A	I	R	AR	Mode

ANNEXE 5
DOCUMENTS RELATIFS AUX INVESTIGATIONS CLINIQUES EN
APPLICATION AVANT LA DIRECTIVE 2007/47/CE
P50/004 PROCEDURE « INVESTIGATIONS CLINIQUES »

TORNIER

Implants Chirurgicaux

INVESTIGATIONS CLINIQUES

Indice b	Page 1/4	Procédure N° 50/004
<p>DESTINATAIRES : Le Directeur Général, les Directeurs Commercial, Régionaux des Ventes, Technique et Recherche-Développement, les Responsables des services Marketing, Administrations des Ventes France, Administration des Ventes Export et Affaires Réglementaires.</p> <p>OBJECTIF ET DOMAINES D'APPLICATION : Définir les responsabilités et l'organisation en matière d'investigation clinique, les moyens mis en place et la méthodologie de conduite des investigations cliniques réalisées, le cas échéant, dans le cadre d'une validation clinique d'un nouveau produit, et en accord avec la réglementation en vigueur du pays dans lequel sont conduites ces investigations cliniques.</p> <p>SOMMAIRE : X 1. Proposition et Décision de réalisation d'une investigation clinique. 2. Réalisation d'une investigation clinique menée dans le cadre de la validation d'un nouveau produit.</p> <p>ANNEXE : Document A1P50/004 : Proposition d'Investigation Clinique X Document A2P50/004.1 : Produit à diffusion restreinte</p> <p>TERMINOLOGIE :</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Investigation clinique</i> : Etude réalisée sur le sujet humain vivant, dans un environnement adapté et par un praticien possédant les qualifications appropriées, et dont l'objectif est de vérifier ou d'évaluer les performances cliniques du produit (efficacité, sécurité, intérêt...).• <i>Produit Innovant</i> : Produit intégrant une particularité ou caractéristique pour laquelle il est impossible de trouver une équivalence pouvant servir de base comparative.• <i>Demandeur</i> : Personne interne à la société TORNIER qui formalise le besoin d'investigation clinique.• <i>Investigateur</i> : Personne possédant les qualifications requises qui conduit sur le terrain les investigations cliniques.• <i>Moniteur</i> : Personne de la Société TORNIER ou contractée par la Société Tornier, qui supervise et suit le bon déroulement de l'investigation clinique.• <i>C.C.P.P.R.B.</i> : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale <p>ORIGINE : Procédure N° 50/000.</p>		

Ce document est la propriété de TORNIER S.A. et ne peut être reproduit ou communiqué à des tiers sans son autorisation. A1P41/001

TORNIER

Implants Chirurgicaux

INVESTIGATIONS CLINIQUES

Indice b	Page 2/4	Procédure N° 50/004
<p><u>I. Proposition et Décision de réalisation d'une investigation clinique :</u></p> <p>Toute investigation clinique implique nécessairement un ou plusieurs site(s) clinique(s), donc un ou plusieurs chirurgien(s).</p> <p>Les besoins de réalisation d'investigation clinique peuvent émaner de 2 demandeurs possibles :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'équipe de Projet (Ex. : pour des besoins de validation de la conception du produit),- le département Affaires Réglementaires (Ex.: pour répondre à des exigences réglementaires). <p>Pour toute demande de conduite d'une investigation clinique, le demandeur rédige une proposition d'investigation clinique (voir Annexe A1P50/004). Ce document permet de décrire les grandes lignes de l'investigation clinique souhaitée, parmi lesquelles les objectifs précis et mesurables.</p> <p>Le demandeur transmet le document au "comité consultant" composé des Directeurs R&D et des Responsables des départements Marketing et Affaires Réglementaires.</p> <p>Ces derniers doivent s'assurer de la pertinence de la demande mais également de la nécessité de conduite de l'investigation clinique, en particulier en vérifiant qu'aucun autre moyen tel que conformité à des normes, résultats d'essais techniques, résultats pré-cliniques, bibliographie... n'a pu être suffisant pour apporter la réponse aux objectifs de l'investigation clinique.</p> <p>La proposition d'investigation clinique doit être complétée au maximum et chiffrée en termes de moyens.</p> <p>Après avis favorable du "comité consultant", la décision définitive de conduite de l'investigation clinique proposée par le demandeur, de l'identité des investigateurs et du moniteur (et le cas échéant des autres intervenants responsables) est du ressort de la Direction Générale.</p> <p>Toute proposition d'investigation clinique est classée dans le dossier de description de la conception correspondant.</p> <p>X Pour toute investigation clinique retenue, un document "produit à diffusion restreinte" (doc. A2P50/004) reprenant les spécificités produit(s) et client(s) est transmis aux personnes concernées d'après la liste mentionnée sur le document. Ce document "produit à diffusion restreinte" est rempli sous la responsabilité du coordonnateur de projet.</p>		

Ce document est la propriété de TORNIER S.A. et ne peut être reproduit ou communiqué à des tiers sans son autorisation. A1P41/001

TORNIER

Implants Chirurgicaux

INVESTIGATIONS CLINIQUES

Indice b	Page 3/4	Procédure N° 50/004
<p><u>II. Réalisation d'une investigation clinique menée dans le cadre de la validation clinique d'un nouveau produit :</u></p> <p>← Avant de commencer l'investigation clinique, un certain nombre de pré-requis est nécessaire, qui permettent de souligner le fondement et les raisons justifiant l'investigation clinique. Le regroupement de ces informations correspond à "la notice de l'investigateur clinique" et doit comprendre :</p> <ul style="list-style-type: none">- une revue bibliographique;- une description générale du produit : inclure les concepts scientifiques sur lesquels est fondé la conception;- une description du fonctionnement du produit : possibilité de joindre une technique de pose;- une description des performances prévues du produit;- un résumé des études pré-cliniques réalisées sur le produit;- les preuves de conformité aux exigences essentielles à l'exception des aspects faisant l'objet de l'investigation clinique. <p>Cette notice de l'investigateur clinique doit être disponible pour que tous les investigateurs participant à l'étude puissent y avoir accès. Elle est validée par le coordonnateur désigné pour le projet.</p> <p>↑ Pour toute investigation clinique, il est nécessaire de constituer un plan d'investigation clinique qui devra faire l'objet d'un accord écrit entre le promoteur et les investigateurs. Ce plan est élaboré, en collaboration avec les investigateurs, de telle manière qu'il puisse assurer la validité scientifique des résultats.</p> <p>Contenu (minimum) du plan d'investigation clinique :</p> <ul style="list-style-type: none">- identification et indications du dispositif (description générale du produit);- performances du dispositif;- justification et objectif de l'investigation clinique;- durée de l'investigation clinique;- nombre de sujets (avec éventuellement des critères d'exclusion);- formulaire de rapport de cas (fiche patient);- mesure de l'efficacité et de l'innocuité (critères significatifs de succès et d'échecs);- formulaire de consentement éclairé du patient;- formulaire d'enregistrement des événements ou effets indésirables. <p>Le plan d'investigation clinique doit également préciser :</p> <ul style="list-style-type: none">- les moyens prévus pour la collecte et l'analyse des résultats;- la désignation des investigateurs, du promoteur et du moniteur.		

Ce document est la propriété de TORNIER S.A. et ne peut être reproduit ou communiqué à des tiers sans son autorisation. A1P41/001

TORNIER

Implants Chirurgicaux

INVESTIGATIONS CLINIQUES

Indice b	Page 4/4	Procédure N° 50/004
<p>Avant le lancement de toute investigation clinique sur un nouveau produit, le moniteur doit obligatoirement s'informer des réglementations à suivre auprès du Service Affaires Réglementaires. Toutes les démarches devant être faites auprès des différents comités d'éthique (ex. C.C.P.P.R.B. en France) seront faites par le moniteur, en collaboration avec le service Affaires Réglementaires.</p> <p>L'investigation clinique doit aboutir à un rapport final d'investigation clinique. Celui-ci inclut la description de la méthodologie, l'analyse des données et leur évaluation critique, ainsi que l'appréciation clinique. Ce rapport doit être validé par le promoteur et tous les investigateurs.</p> <p>Tous les documents constituant le dossier "Investigation Clinique" sont classés dans le dossier de description de la conception correspondant au produit. Il est soumis par conséquent aux mêmes règles d'archivage que le dossier complet de description de la conception.</p>		
Rédigée par : A. Le Rouzo & YA. Ratron Instigateurs : Visa :	Vérifiée par : A. Tornier Visa :	Certifiée conforme au Système Qualité par : A. Sisun le : Visa :

Ce document est la propriété de TORNIER S.A. et ne peut être reproduit ou communiqué à des tiers sans son autorisation. A1P41/001

ANNEXE 6

LISTE DES DOCUMENTS QUALITE ETABLIS

Documents relatifs à l'évaluation clinique

P50/011 : Procédure « Méthodologie de décision du mode d'obtention des données cliniques à l'appui de la conception »

A1P50/011 : Annexe 1 à la procédure P50/011 « Enregistrement de la décision du mode d'obtention des données cliniques »

A2P50/011 : Annexe 2 à la procédure P50/011 « Démonstration d'équivalence »

A3P50/011 : Annexe 3 à la procédure P50/011 « Analyse des documents sélectionnés et conclusion »

P50/012 : Procédure « Rapport d'évaluation clinique »

A1P50/012 : Annexe 1 à la procédure P50/012 « Formulaire rapport d'évaluation clinique »

P50/013 : Procédure « Surveillance des dispositifs médicaux après mise sur le marché »

A1P50/013 : Annexe 1 à la procédure P50/013 « Formulaire Plan PMS »

A2P50/013 : Annexe 2 à la procédure P50/013 « Arbre décisionnel pour l'établissement d'un plan PMS »

A3P50/013 : Annexe 3 à la procédure P50/013 « Suivi des plans PMS »

A4P50/013 : Annexe 4 à la procédure P50/013 « Formulaire Rapport PMS »

Documents relatifs à l'investigation clinique

P20/000 : Procédure « Investigation clinique »

P20/001 : Procédure « Préparation et faisabilité d'une investigation clinique »

A1P20/001 : Annexe 1 à la procédure P20/001 « Demande de mise en œuvre d'une investigation clinique »

A2P20/001 : Annexe 2 à la procédure P20/001 « Analyse interne de la demande de mise en œuvre »

A3P20/001 : Annexe 3 à la procédure P20/001 « Plan d'Investigation Clinique (PIC) »

A4P20/001 : Annexe 4 à la procédure P20/001 « Rapport de visite de sélection du site investigateur »

A5P20/001 : Annexe 5 à la procédure P20/001 « Accord de confidentialité »

A6P20/001 : Annexe 6 à la procédure P20/001 « Plan d'Investigation Clinique Résumé »

P20/002 : Procédure « Conduite d'une investigation clinique »

ANNEXE 7

P20/002 : PROCEDURE « CONDUITE D'UNE INVESTIGATION CLINIQUE »

	PROCEDURE CONDUITE D'UNE INVESTIGATION CLINIQUE	N°: 20/002 Indice : a
---	--	--------------------------

DESTINATAIRES

→ Les destinataires de ce document sont définis dans la [liste des processus, procédures et instructions](#).

OBJECTIF

Décrire la méthodologie employée par le promoteur pour garantir la maîtrise de la conduite de l'IC afin de pouvoir rédiger son rapport final et mettre à jour le Rapport d'Evaluation Clinique.

DOMAINE D'APPLICATION

Investigations cliniques menées avec des dispositifs médicaux en cours de développement ou commercialisés par la société Tornier (MBT-STI), approuvées par le CRB et les Autorités Réglementaires (cf [P20/000](#)).

TERMINOLOGIE

Surveillance : (ISO 14155 : 2011)	Action de superviser l'avancement d'une investigation clinique pour s'assurer que celle-ci est conduite, enregistrée et communiquée conformément au plan d'investigation clinique, aux procédures écrites, à la présente Norme internationale et aux exigences réglementaires applicables.
Moniteur :	Personne en charge de la surveillance, mandatée par le promoteur.
Promoteur : (ISO 14155 : 2011)	Personne ou organisation qui prend la responsabilité du lancement ou de la mise en œuvre d'une investigation clinique.
Cahier d'observations CRF (case report form) (ISO 14155 : 2011)	ensemble de documents imprimés, optiques ou électroniques concernant chaque sujet sur lesquels les informations à communiquer au promoteur sont enregistrées, comme l'exige le plan d'investigation clinique.
DCF :	Data Clarification Form.
DARC :	Direction Affaires Réglementaires et Cliniques.
REC :	Rapport d'Evaluation Clinique.

ORIGINE

[P20/000](#)

	<p>PROCEDURE</p> <p>CONDUITE D'UNE INVESTIGATION CLINIQUE</p>	<p>N°: 20/002</p> <p>Indice : a</p>
---	--	-------------------------------------

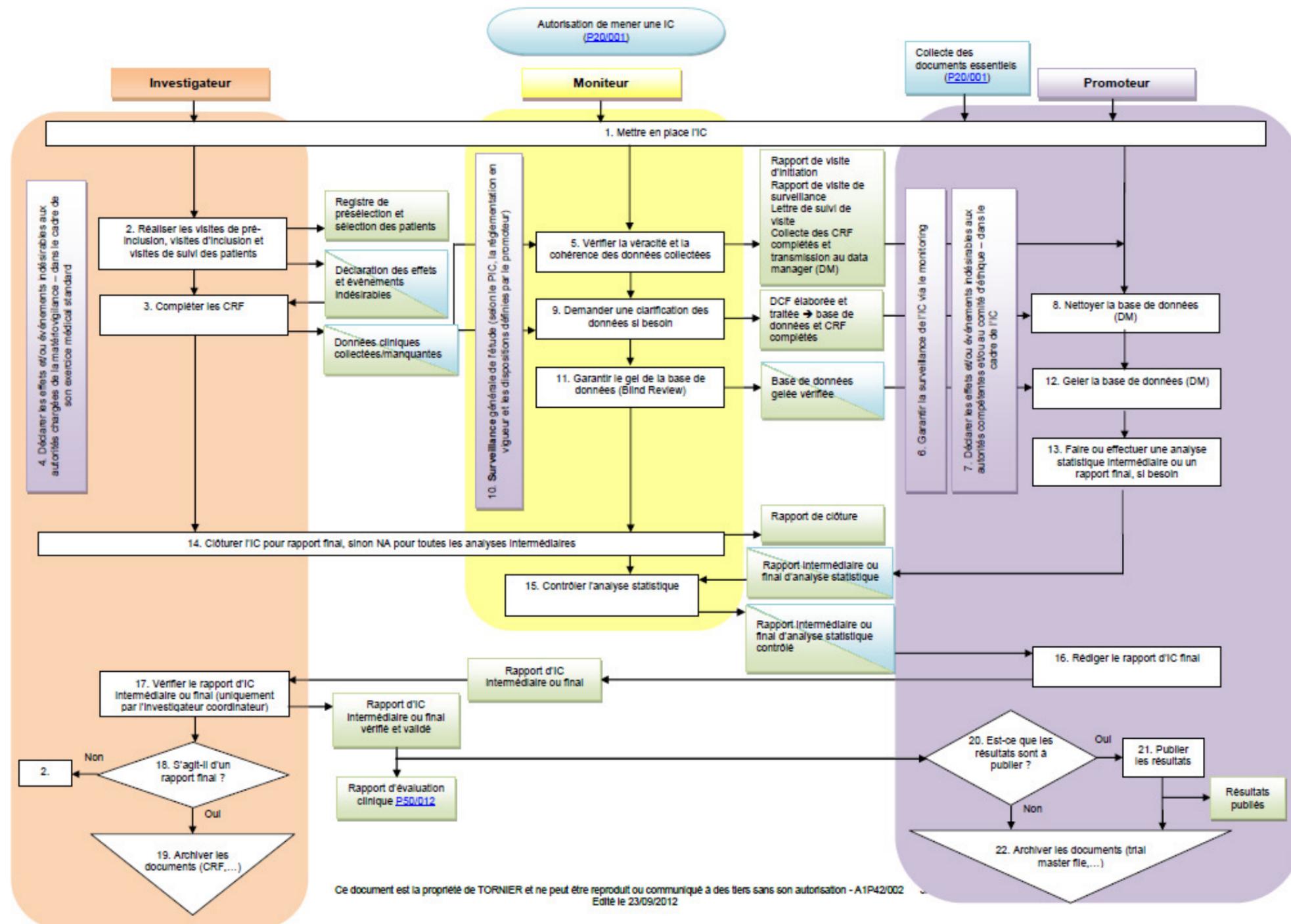
Le synoptique ci-dessous décrit les rôles du promoteur, du moniteur et de l'investigateur dans la conduite d'une investigation clinique.

Suivant les réglementations en vigueur dans le(s) pays où se déroule l'IC, les démarches administratives / légales et contractuelles doivent être finalisées avant la mise en place de l'IC.

Dans le cadre de la surveillance, la documentation de l'étude doit être mise à jour régulièrement dans le dossier central de l'étude et à minima par les documents essentiels. Cette activité est de la responsabilité du promoteur et à la charge du moniteur.

PROCEDURE
CONDUITE D'UNE INVESTIGATION CLINIQUE

N°: 20/002
Indice : a



	PROCEDURE CONDUITE D'UNE INVESTIGATION CLINIQUE	N°: 20/002 Indice : a
---	--	--------------------------

IDENTIFICATION DES MODIFICATIONS

(Préciser l'origine de la modification : évolution organisationnelle, actions correctives ou préventives ou évolution réglementaire)

Création (évolution organisationnelle)

REDACTION ET APPROBATION

Rédigé par :	Approuvé par :	Vérfié conforme au S.M.Q. par :
N. TRETOUT	M. LEMERY	C. MOREIRA
Date & Visa :	Date & Visa :	Date & Visa :

SERMENT DES APOTHICAIRES

Faculté de Pharmacie de Grenoble



Serment des Apothicaire



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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Maud FOGLIETTI

ENTREE EN VIGUEUR DE LA DIRECTIVE 2007/47/CE : IMPACTS DES EXIGENCES CLINIQUES POUR UN FABRICANT DE DISPOSITIFS MEDICAUX

Thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie – Grenoble

Résumé :

Dans un souci de santé publique, tous les produits de santé doivent remplir certaines exigences pour pouvoir être mis sur le marché. Ces exigences ont été regroupées par les autorités de santé dans des textes réglementaires nationaux et européens, qui ont petit à petit donné naissance à différents statuts juridiques.

Les premiers textes réglementaires concernant les dispositifs médicaux sont apparus au cours des années 1990. La dernière évolution de ces référentiels date de 2007, avec la Directive 2007/47/CE. Celle-ci apporte des modifications notamment en matière d'évaluation clinique des dispositifs médicaux. L'aspect clinique repose désormais sur l'évaluation du rapport bénéfice / risque dans les conditions d'utilisation définies par le fabricant. Ce rapport doit être positif pour qu'un produit de santé soit utilisable.

Le présent travail décrit la mise en place d'un processus évaluation clinique au sein d'une entreprise fabricant des dispositifs médicaux dans le but de répondre aux exigences de la Directive 2007/47/CE en termes d'évaluation clinique.

Mots clés :

Dispositifs médicaux, Directive 2007/47/CE, Evaluation clinique, Investigation clinique, Norme ISO 14155:2011, Médicament, Patient, Rapport bénéfice / risque

Composition du jury :

Président du jury : Professeur Denis WOUESSIDJEW, Professeur de Pharmacotechnie, UFR Pharmacie Grenoble

Directeur de thèse : Docteur Isabelle RIEU, Professeur Associé Qualitologie, UFR Pharmacie Grenoble

Membre du jury : Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de Conférences en Droit Pharmaceutique, UFR Pharmacie Grenoble

Membre du jury : Madame Céline PERRIER, Responsable Documentation Qualité, Tornier

Date de soutenance :

17 octobre 2012

Adresse de l'auteur :

[Données à caractère personnel]