



HAL
open science

Création d'un système de management de la qualité et gestion du rapport bénéfice/risque pour l'obtention du marquage CE des dispositifs médicaux

Alexandre Floch

► **To cite this version:**

Alexandre Floch. Création d'un système de management de la qualité et gestion du rapport bénéfice/risque pour l'obtention du marquage CE des dispositifs médicaux. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04207461

HAL Id: dumas-04207461

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04207461v1>

Submitted on 14 Sep 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.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**CREATION D'UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE ET GESTION
DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE POUR L'OBTENTION DU MARQUAGE CE
DES DISPOSITIFS MEDICAUX.**

Présentée par
Alexandre FLOCH

**Soutenue publiquement le 16/12/2022
devant le jury composé de**

Aurélie MALZERT-FREON	Professeur des Universités – Université de Caen-Normandie	Président du jury
Robin MONZAT	Docteur en Pharmacie, Responsable des affaires pharmaceutique chez Polepharma	Directeur de thèse
Nicolas MARTELLI	Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier de l'APHP	Examinateur

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur MALZERT-FREON Aurélie
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle	Chimie organique
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie

LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale,
Biochimie clinique	
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie
analytiques	
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition,
Education thérapeutique du patient	
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des
cancers	

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Au Pr Aurélie MALZERT-FREON, de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse et de juger mon travail. Je remercie plus largement le corps enseignant de l'UFR de pharmacie de Caen pour les connaissances et les compétences acquises toute au long de mes années d'études.

Au Dr Robin MONZAT, d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci à toi pour l'année et demie passée ensemble, le partage de ton expertise et la confiance que tu as pu me témoigner tout au long de mon stage puis de mon alternance. Merci pour ces longues discussions animées, nos nombreux fous rires et ta grande bienveillance. Grâce à toi et tes précieux conseils, j'envisage avec sérénité mon avenir professionnel peu importe où il m'emmènera.

Au Dr Nicolas MARTELLI, d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, de me faire l'honneur de juger ce travail et d'avoir participé activement au processus de relecture. Et merci encore de nous faire partager ta passion des DM grâce à tes podcasts qui m'ont permis de m'ouvrir à la dimension clinique.

A Lucile DERLY, pour la relation de confiance que nous avons pu construire au fil de l'avancée de ton projet. Je remercie aussi, l'ensemble de ses collaborateurs pour la bonne ambiance et la persévérance dont ils ont fait preuve.

A mes amis, pour leur soutien pendant toutes ces années. Pour les moments de joie, d'incertitude, de tristesse, de rattrapages, de redoublement et pour tous les bons moments à venir. Ça y est nous avons réussi !

A ma Famille, sans qui je ne serai rien. Merci du fond du cœur pour tous ces moments où vous m'avez poussé de l'avant et d'avoir cru en moi. J'espère que vous partagerez avec autant d'émotions que moi cette soutenance.

A toi, la femme qui partage ma vie, d'être à mes côtés tous les jours et de prendre soin de moi. Merci de tout mon cœur pour ta patience et ton aide pour la relecture de ce mémoire. J'ai beaucoup de chance de t'avoir.

Sommaire

Liste des abréviations	1
Liste des Figures	4
Liste des Tableaux.....	4
I. Introduction.....	5
II. Contextualisation	6
a. Contexte qualité.....	6
i. Démarche qualité – Approche historique.....	6
1. Le contrôle qualité	6
2. L'assurance qualité.....	7
3. Le management de la qualité totale	7
ii. Méthodologie et outils.....	9
1. Approche Processus.....	9
2. Amélioration continue	10
3. SMART	11
4. La méthode 5M.....	11
b. Contexte réglementaire : le Règlement UE 2017/745.....	12
i. Définitions.....	12
1. Dispositif Médical.....	12
2. Statuts réglementaires des entreprises DM	13
ii. Principe	14
1. Le marquage de Conformité Européenne	14
2. Des directives à au règlement	15
3. Règlement : champ d'application	16
4. MDCG.....	17
iii. Organisme notifié	18
1. Codes de champs de désignation`	19
2. Relations avec l'organisme notifié	20
3. Choix du mode d'évaluation	21
a. Évaluation du Système de Management de la Qualité – Annexe IX.I et IX.III	21
b. Évaluation par l'examen de type – Annexe X.....	22
c. Évaluation de l'assurance qualité de la production – Annexe XI.A	22
d. Évaluation par la vérification du produit.....	23
iv. Points spécifiques	23
1. EUDAMED.....	23
2. Identifiant Unique des Dispositifs	24
3. Personne Chargée de Veiller au Respect de la Réglementation	25
c. Contexte économique	26
d. Contexte normatif	28
i. Normes, réglementation et spécifications communes	29
ii. Normes incontournables.....	30
1. ISO 13485.....	30
2. ISO 14971.....	31
3. ISO 14155.....	31
4. IEC 60601-1.....	32
5. IEC 62366-1.....	32
6. EN 62304.....	32
7. ISO 20417.....	33
8. ISO 15223-1	33
e. Conclusion contexte	33

III. Méthodologie	35
IV. Stratégie opérationnelle.....	37
a. Organisation générale du projet.....	37
b. Planification	38
i. Définition du projet.....	38
1. Spécification de l'utilisation prévue.....	38
2. Exigences clients	41
3. Spécifications initiales.....	42
ii. Définition de la classe DM	44
iii. Définition des exigences applicables.....	46
iv. Définitions des spécifications communes et des normes applicables	46
c. Création du Système de Management de la Qualité (SMQ)	47
i. Approche processus.....	48
1. Macro-processus	48
2. Processus	49
3. Cartographie	53
ii. Structure documentaire	53
1. Types documentaires	53
2. Architecture documentaire.....	56
3. Nomenclature de la documentation.....	56
4. Nomenclature des enregistrements.....	58
iii. Cycle de vie du SMQ.....	59
1. Étapes de création de la documentation	59
2. Durée de vie et modification de la documentation	59
3. Péremption et durée de conservation de la documentation	60
4. Bonnes pratiques documentaires et intégrité des données	61
d. Gestion des risques, des bénéfices et du rapport Bénéfice/Risques	62
i. Plan de gestion des risques, des bénéfices et du rapport bénéfices/risques.....	62
ii. Dossier de gestion des risques, des bénéfices et du rapport bénéfices/risques	64
iii. Gestion des risques.....	65
1. Généralités	66
2. Analyse des risques.....	67
a. Utilisation prévue et mauvaise utilisation raisonnablement prévisible	67
b. Identification des caractéristiques relatives à la sécurité.	68
c. Identification des dangers, des situations dangereuses, et des dommages	69
d. Estimation des risques.....	70
3. Evaluation	73
4. Maîtrise	74
5. Evaluation du risque	75
a. Evaluation du risque résiduel individuel	75
b. Evaluation du risque résiduel global.....	76
iv. Gestion des bénéfices.....	76
1. Identification des bénéfices	77
2. Estimation des bénéfices.....	78
a. Estimation du Niveau de Probabilité (NP)	78
b. Estimation du Niveau d'Importance (NI).....	78
c. Estimation du Niveau de Bénéfice (NB)	79
v. Gestion de la balance Bénéfice/Risque	79
1. Généralités	80
a. Profils Bénéfices/Risques des utilisations prévues	80
b. Multiple recours au dispositif pour obtenir un bénéfice	81
c. Identification des bénéfices et risques clefs	81
2. Estimation du rapport bénéfice/risque	82

3.	Critères d'acceptabilité du rapport B/R.....	83
a.	Acceptabilité individuelle	83
b.	Acceptabilité globale.....	83
vi.	Surveillance Après Commercialisation	84
V.	Discussion	86
VI.	Conclusion	91
	Bibliographie.....	92
	Annexes.....	95
	Annexe A – Évaluation de la conformité en fonction de la classe du DM.....	95
	Annexe B – Cartographie des processus du SMQ	96
	Annexe C – Exemple de page de garde d'un document du SMQ.....	97
	Annexe D – Echelle de gravité issue de la norme XP S 99-223.....	98

Liste des abréviations

- AFNOR : Association Française de NORmalisation
- ANC : Autorité Nationale Compétente
- B/R : Bénéfice/Risque
- BR : rapport Bénéfice/Risque
- CAPA : Corrective Action Preventive Action
- (marquage) CE : Conformité Européenne
- CEI : Commission Electrotechnique Internationale
- CSP : Code de la Santé Publique
- DES : Description
- DM : Dispositif Médical
- DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
- DT : Documentation Technique
- EGSP : Exigences Générales en matière de Sécurité et de Performances
- EN : European Norm : Norme Européene
- EUDAMED : EUropean DAtabase on MEdical Devices
- FOR : Formulaire
- IAU : Ingénierie de l'Aptitude à l'Utilisation
- IFU : Informations Fournis aux Utilisateurs
- IMDRF : International Medical Device Regulators Forum
- ISO : International Standard Organization : Organisation Internationale de Normalisation
- IUD : Identifiant Unique des Dispositifs
- LIS : Liste
- MDCG : Medical Device Coordination Group

- MDSAP : Medical Device Single Audit Program
- MOP : Mode opératoire
- NANDO : New Approach Notified and Designated Organisations
- NB : Niveau de Bénéfice
- NBg : Niveau de Bénéfice global
- NBm : Niveau de Bénéfice maximum
- NBRg : Niveau de Bénéfice/Risque global
- NF : Norme Française
- NG : Niveau de Gravité
- NI : Niveau d'Importance
- NP : Niveau de Probabilité
- NR : Niveau de Risque
- NRg : Niveau de Risque global
- NRm : Niveau de Risque maximum
- NX : NB ou NR
- NXm : NBm ou NRm
- ON : Organisme Notifié
- PCVRR : Personne Chargée de Veiller au Respect de la Réglementation
- PME : Petites et Moyennes Entreprises
- PSUR : *Periodic Safety Update Report* : Rapport Périodique Actualisé de Sécurité
- SAC : Surveillance Après Commercialisation
- SCAC : Suivi Clinique Après Commercialisation
- SMQ : Système de Management de la Qualité
- SMQ : Système de Management de la Qualité
- SOP : Procédure

- TAB : Tableau
- UE : Union Européenne

Liste des Figures

Figure 1 : Évolution de la démarche qualité au XXème siècle.....	6
Figure 2 : Représentation générale d'un processus.	9
Figure 3 : Représentation schématique de la méthode PDCA (6).....	10
Figure 4 : Représentation schématique du diagramme d'Ishikawa (7).	12
Figure 6 : Logo marquage CE (10)	15
Figure 7 : Représentation schématique de la relation entre l'entreprise et l'ON.	20
Figure 8 : Représentation schématique du cycle en V.	33
Figure 9 : Représentation schématique de l'accompagnement réalisé auprès de la startup.	35
Figure 10 : Représentation schématique de l'organisation du projet de certification d'un dispositif.	37
Figure 11 : Scénario d'utilisation prévue	40
Figure 12 : Scénario d'utilisation prévue - Exemple du stockage	40
Figure 13 : Hiérarchie documentaire	55
Figure 14 : Architecture documentaire.....	56
Figure 15: Représentation schématique du processus de gestion des risques, des bénéfiques et du rapport B/R.	62
Figure 16 : Représentation schématique de la gestion des risques selon la NF EN ISO 14971:2019	67
Figure 17 : Interaction danger, situation dangereuse, dommage avec 2 exemples simplifiés.....	69
Figure 18 : Maîtrise des risques	75
Figure 19: Interaction phénomène favorable, utilisation prévue et incidence positive avec 2 exemples simplifiés.....	77
Figure 20 : Exemple de combinaisons bénéfiques / risques pour 2 utilisations prévues	80
Figure 21 : Représentation schématique simplifiée du processus de SAC appliqué à la gestion du rapport B/R.	84

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Méthodes d'acquisition des exigences clients.	42
Tableau 2 : Exigences applicables	46
Tableau 3 : Spécifications communes et normes applicables	47
Tableau 4 : Comparaison entre différentes nomenclatures de SMQ	57
Tableau 5: Rôle et compétences des acteurs du SMQ	59
Tableau 6 : Proposition d'estimation de la probabilité d'occurrence d'un dommage.	71
Tableau 7 : Proposition d'estimation de la gravité d'un dommage.....	72
Tableau 8 : Estimation matricielle du niveau de risque.....	73
Tableau 9 : Proposition d'estimation du niveau d'importance d'un bénéfique.....	78
Tableau 10 : Estimation matricielle du niveau de bénéfique.....	79
Tableau 11 : Estimation matricielle du niveau du rapport B/R.	82

I. Introduction

Le domaine des industries et des technologies de santé regroupe 3 grands domaines : l'industrie pharmaceutique, l'industrie biotechnologique et l'industrie Medtech dont font partie les Dispositifs Médicaux (DM) et les DM de Diagnostic In Vitro (DMDIV). Aujourd'hui nul doute que les DM et DMDIV font partie intégrante de l'offre de soin tant leurs indications médicales sont diverses. Ils font partie de l'offre de soin au côté des médicaments, tous deux doivent répondre au triptyque : sécurité, efficacité et performance. C'est avec cette vision que la législation européenne régule l'accès aux marchés de ces dispositifs en définissant des Exigences Générales en matière de Sécurité et de Performances (EGSP). Répondre à ces prérequis est donc une priorité pour toutes les entreprises souhaitant intégrer les marchés que couvrent les DM.

L'objectif de cette thèse est de fournir des clefs aux nouveaux arrivants dans le secteur des DM afin de construire leur projet de mise sur le marché. Dans un premier temps, ce travail présentera le contexte dans lequel les acteurs du secteur évoluent. Dans un deuxième temps, nous développerons la planification du projet de certification. Dans un troisième temps, nous nous attarderons sur la proposition d'une méthode afin de pouvoir structurer l'entreprise autour d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) permettant de répondre aux exigences réglementaires et normatives. Enfin, nous traiterons de l'un des sujets clefs de la réglementation, la gestion du rapport Bénéfice/Risque (BR). Dans cette perspective, une méthode sera proposée afin de pouvoir gérer ce processus de la manière la plus objective possible.

II. Contextualisation

a. Contexte qualité

i. Démarche qualité – Approche historique

Aujourd'hui, un produit ou service de qualité est un produit dont les caractéristiques lui permettent de satisfaire les besoins exprimés ou implicites des consommateurs. La qualité d'un bien ou d'un service est donc définie par son utilisateur et non par celui qui propose ou vend un produit. Cependant, le concept de qualité n'est pas une notion moderne. Des écrits datant de l'ère mésopotamienne traitant de la législation des marchandises parlent de garanties à fournir lorsque l'on en fait commerce. Cette notion a évolué au cours du temps :



Figure 1 : Évolution de la démarche qualité au XXème siècle.

Des notions de procédures apparaissent sur des stèles babylonienne (1). Néanmoins, avec l'industrialisation au XXème siècle, le concept évolue fortement.

1. Le contrôle qualité

La dynamique du début du XXème siècle, avec l'apparition du Taylorisme et du Fordisme, a conduit à une augmentation de la productivité grâce à la standardisation et à la production en série. A cette époque, la qualité du produit n'est qu'une caractéristique résultant d'une fabrication bien effectuée (2). La production à grande échelle et la rivalité entre producteurs ont alors créé une économie concurrentielle où le consommateur avait le choix entre des produits de qualités différentes. Les producteurs se sont alors organisés pour améliorer le niveau de qualité des objets commercialisés. Sans modifier leurs procédés de fabrication, un contrôle final méticuleux des produits est alors réalisé pour assurer la conformité avec le modèle attendu par le client, l'ère du contrôle qualité est née.

L'évolution de ce concept abouti au contrôle en cours de processus (3). Il ne s'agit plus d'attester de la conformité finale de l'activité mais d'assurer la conformité de certains de ses éléments pendant le processus avant le contrôle final. Dans l'exemple d'un processus de fabrication, plus un produit non-conforme est détecté en fin de production plus la perte pour l'entreprise sera importante. Le contrôle en cours de

processus permet donc de mettre au rebus un élément non-conforme avant la fin d'un processus. Néanmoins, à partir du moment où l'on ne fait que contrôler la production, il y aura toujours des défauts qualité puisque c'est une démarche corrective.

2. L'assurance qualité

L'assurance qualité marque le passage d'une démarche corrective à une démarche préventive. Philip Crosby (4), inventeur du concept de « Zéro Défaut », se fait connaître dans le milieu industriel. Ses travaux ont eu pour but de faire évoluer la vision de la qualité que possédaient les industriels. Il considère la qualité comme étant « *la conformité à certaines spécifications établies par le management pour donner suite aux demandes des clients* ». Auparavant, les spécifications étaient créées par le fabricant, dorénavant, elles sont créées sur la base des exigences du client. L'assurance qualité consiste à s'assurer de l'adoption de la qualité du produit ou du service par le client en tenant compte de ses volontés avant la création. C'est donc le fait de répondre à des critères définis qui détermine le niveau de qualité d'un produit, ces critères étant dépendants des attentes des clients ciblés.

Un concept complémentaire au zéro défaut est le concept DRIFT : *Do It Right First Time* que l'on peut traduire par faire bien du premier coup. En effet à cette époque, selon une estimation de Crosby, les entreprises manufacturières dépensent environ 20% de leurs revenus à refaire les choses (contraire au principe DRIFT) et les entreprises de service dépensent 35% de leurs revenus pour la même activité. Afin de réussir au premier essai, il faut :

1. Déterminer ce que veut le client,
2. Contractualiser avec le client les besoins identifiés,
3. Transformer les besoins en spécifications techniques,
4. Réaliser selon les spécifications établies.

On s'aperçoit que, dans cette démarche, le management joue un rôle prépondérant du fait de l'acceptation des demandes et de la transmission de ces demandes en données techniques.

3. Le management de la qualité totale

Les changements de la société et la mise en œuvre de l'assurance qualité dans de nouveaux secteurs vont mener au concept de management de la qualité totale. Ce

concept est en fait un système de management qui s'appuie sur un ensemble de valeurs, de techniques et d'outils et dont l'objectif est la satisfaction de l'ensemble des parties prenantes de l'entreprise (clients, actionnaires, employés, ...), le respect des réglementations et normes applicables. Par conséquent, il ne s'agit plus d'une orientation unique autour du client. Les principes du management de la qualité sont selon l'ISO 9000:2015 :

- **L'orientation client** : c'est le principal objectif du management de la qualité, sans client, il n'y a pas d'entreprise. Afin de renforcer l'orientation client, l'organisme doit travailler sur les attentes de ses clients : les identifier, les prévoir et tout mettre en œuvre pour que les produits ou les services proposés y répondent.
- **L'implication de la Direction** : c'est en établissant la finalité et les orientations de l'entreprise que l'on crée du leadership autour de la Direction. Le leadership permet d'emmener son personnel afin d'atteindre les objectifs qualité de l'entreprise.
- **L'implication du personnel** : le leadership ne suffit pas, pour que le personnel soit impliqué dans les activités de l'entreprise, il doit aussi être compétent et habilité, le personnel créant et fournissant de la valeur pour l'entreprise. Il s'agit aussi de reconnaître et de considérer l'individu et de participer à son développement.
- **L'approche processus** : cette approche est détaillée en II.A.ii.1.
- **L'amélioration** : cet aspect est détaillé en II.A.ii.2.
- **La prise de décision fondée sur les preuves** : la prise de décision est un processus complexe et est soumise à l'incertitude. L'analyse des faits, des preuves et des données conduit à une plus grande objectivité et à une plus grande confiance dans la prise de décision. Les décisions fondées sur l'agrégation des données et des informations sont davantage susceptibles de produire les résultats escomptés afin d'atteindre les objectifs fixés.
- **Le management des relations avec les parties intéressées** : avec la mondialisation, les relations de l'entreprise avec d'autres entités (fournisseurs, banques, organismes réglementaires ou normatifs, ...) sont multiples. La

bonne gestion de ces relations est cruciale pour la pérennité et les performances de l'entreprise.

La norme ISO 9001 est la référence pour la mise en place d'un SMQ pertinent, efficace et performant. De l'ISO 9001 est issue une norme collatérale dédiée spécifiquement à la création d'un SMQ adapté aux entreprises fabricants des DM : l'ISO 13485 (cf II.d.ii.1).

ii. Méthodologie et outils

1. Approche Processus

L'approche processus consiste en une approche globale de l'ensemble des activités de l'entreprise afin de les décomposer en éléments distincts et interconnectés (5). Un processus prend en compte des données d'entrée et les transforme en données de sortie. Les processus sont en général corrélés les uns aux autres. Cette approche permet d'aborder plus facilement les différentes activités, leur management, leurs besoins, et leurs objectifs. Chaque processus ou sous-processus peut être schématisé de la manière suivante :

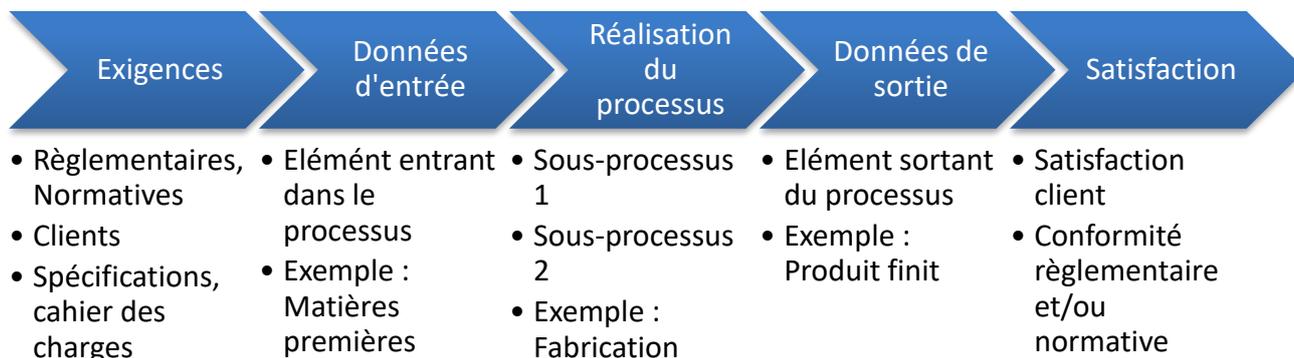


Figure 2 : Représentation générale d'un processus.

En suivant ce schéma, l'entreprise définira l'ensemble des processus nécessaire. Ceux-ci peuvent être répartis dans 3 catégories différentes (3) :

- **Processus de réalisation** : processus qui contribuent directement à la réalisation d'un produit ou service, depuis la détection du besoin du client jusqu'à sa satisfaction. Ils représentent le cœur de métier de l'organisme. Exemple : Recherche et Développement, production, gestion des achats, ...
- **Processus support** : processus contribuant au bon déroulement des autres processus, en leur fournissant les ressources nécessaires, aussi bien matérielles qu'immatérielles. Exemple : gestion documentaire, gestion des locaux, ressources humaines, ...

- **Processus de management** : processus retranscrivant la stratégie, les objectifs et permettent de piloter la démarche Qualité tout en assurant son amélioration continue. Exemple : Planification, Revue, Amélioration, ...

2. Amélioration continue

L'amélioration continue est un procédé itératif visant à continuellement améliorer les performances d'un processus. Inventé dans les années 50 par William Edward Deming, la méthode PDCA autrement dénommée roue de Deming est une méthode populaire que l'on peut représenter schématiquement de la manière suivante (6) :

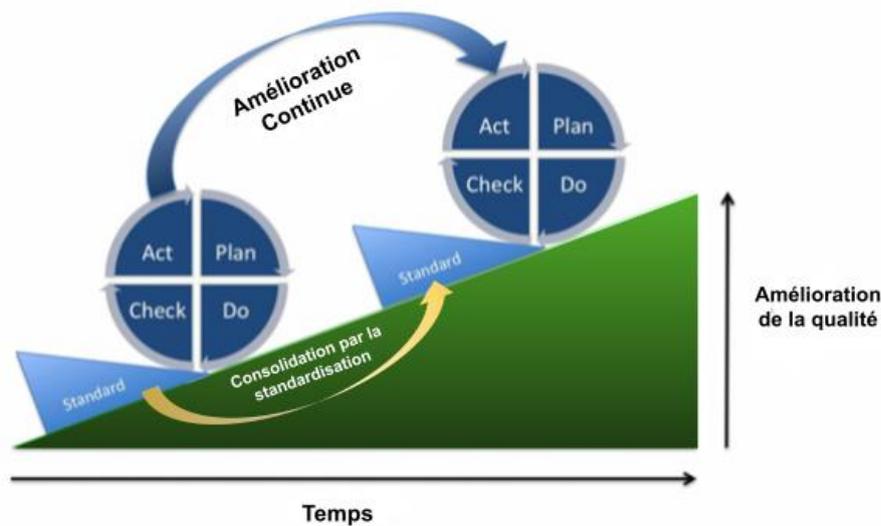


Figure 3 : Représentation schématique de la méthode PDCA (6).

1. **Plan : Planifier** : cette phase consiste à définir des objectifs SMART (développé au paragraphe II.A.ii.3.) que l'on cherche à atteindre. Le choix d'une solution doit se faire en considérant les ressources à notre disposition pour atteindre les objectifs fixés. Cette phase aboutira à la création d'une planification et à la définition d'indicateurs de performance qui permettront d'évaluer les résultats obtenus.
2. **Do : Déployer** : l'entreprise déploie les modifications dans un environnement de test afin de s'assurer de l'efficacité de la modification et de mesurer son impact sur d'autres éléments. L'objectif n'est pas de chercher la perfection mais des améliorations incrémentales au fur et à mesure de l'avancer de la roue.
3. **Check : Contrôler** : il s'agit d'évaluer l'amélioration des résultats de la phase précédente et d'analyser les écarts entre les objectifs fixés et les résultats

obtenus. Si l'amélioration apportée n'est pas satisfaisante, la phase suivante n'aura pas lieu.

4. **Act : Agir** : la dernière phase du cycle consiste à appliquer les améliorations afin qu'elles deviennent la norme, de les maintenir et d'assurer leur surveillance via des indicateurs.
5. **Standard** : la création d'un standard permet l'uniformisation des pratiques au sein de l'entreprise. L'ensemble des standards est contenu dans le Système de Management de la qualité (SMQ). Le SMQ représente une cale qui empêche l'entreprise de repartir en arrière et de perdre en qualité.

L'amélioration continue est une méthode lente, répétitive et résiliente permettant à l'entreprise de progresser pas à pas.

3. SMART

L'acronyme SMART est un moyen mnémotechnique permettant de se souvenir des critères pertinents à respecter pour s'assurer de l'efficacité de la définition d'un objectif :

- **Spécifique** : un objectif doit être clair, compréhensible, et ciblé.
- **Mesurable** : il faut pouvoir évaluer de manière quantitative ou qualitative l'objectif afin d'évaluer sa réalisation.
- **Atteignable** : un objectif doit être suffisamment ambitieux pour représenter un défi dans le but de motiver et d'impliquer le personnel.
- **Réaliste** : cependant un objectif doit aussi être réaliste dans l'intention de pouvoir l'atteindre.
- **Temporellement défini** : il s'agit de définir une date butoir à la réalisation de l'objectif. Une date ou un horizon précis doit être choisie et non par un terme flou comme « le plus rapidement possible ».

4. La méthode 5M

La méthode 5M ou diagramme en arête de poisson a été inventé par Ishikawa. C'est une méthode d'analyse qui a pour but de rechercher les causes d'un probable problème. Elle peut aussi être utilisée afin de prendre en compte l'ensemble des éléments entrant dans un processus. Le diagramme d'Ishikawa est une représentation graphique. Sa mise en œuvre est basée sur 5 axes :

- **Matière** : ce sont les matières premières, les données d'entrées ;
- **Milieu** : le milieu de travail, l'environnement, son aspect, son organisation ;
- **Méthode** : c'est la manière de procéder pour réaliser le processus ;
- **Matériel** : ce sont les équipements, le matériel, les outils mis à disposition pour réaliser l'action ;
- **Main d'œuvre** : regroupe les ressources humaines avec ses compétences et ses qualifications.

La réalisation se fait via un brainstorming pour extraire les possibilités pour chaque axe, le diagramme final prenant cette forme :

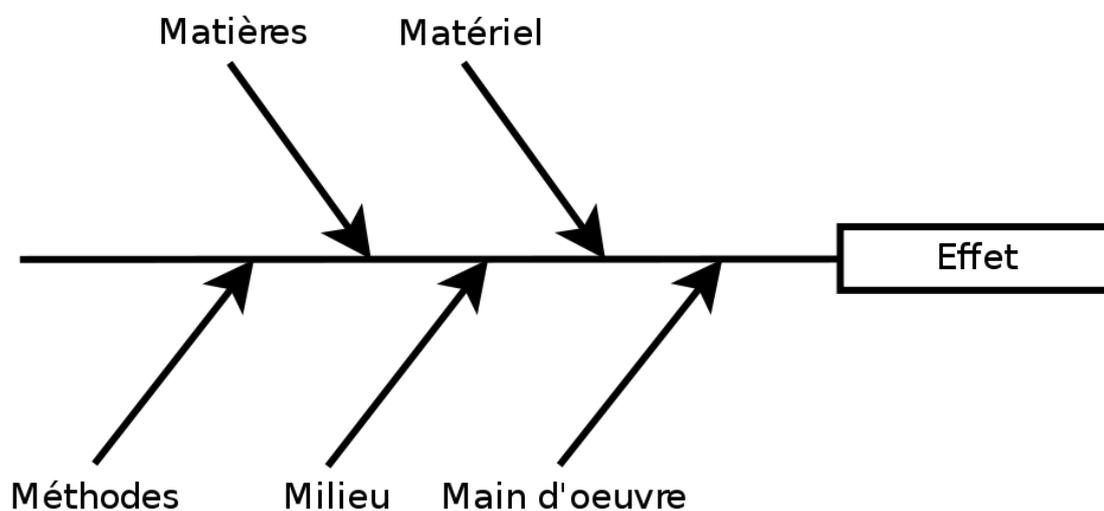


Figure 4 : Représentation schématique du diagramme d'Ishikawa (7).

b. Contexte réglementaire : le Règlement UE 2017/745

Le règlement UE 2017/745 (8) du 5 avril 2017 relatif aux Dispositifs Médicaux (DM), modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n°178/2002 et le règlement (CE) n°1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE est la réglementation appliquée au sein de l'Union Européenne (UE) depuis le 26 mai 2021. La conformité au règlement de l'entreprise et plus précisément de son DM, conditionne l'obtention du marquage de Conformité Européenne (CE) permettant l'accès au marché.

i. Définitions

1. Dispositif Médical

Le règlement UE 2017/745 ainsi que le Code de la Santé Publique (CSP) L5211-1 (9) définissent le dispositif médical comme : « **tout instrument, appareil,**

équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

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

Les dispositifs médicaux regroupent donc un ensemble hétéroclite de domaines et de technologies puisqu'ils couvrent intrinsèquement un nombre d'indications médicales étendues. Le critère principal qui fait d'un dispositif un DM est le fait de revendiquer une allégation médicale. C'est pourquoi un thermomètre en fonction de l'indication qu'il revendique sera soumis à la réglementation des DM ou à tout autre réglementation applicable.

La suite de la définition permet de poser la limite entre médicament et DM. De plus, elle introduit la notion de DM combiné (DM associé à un principe actif pharmaceutique) : « *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.* ».

2. Statuts réglementaires des entreprises DM

De nombreuses entreprises participent au secteur du DM. Il existe 4 statuts réglementaires définis par le règlement pour les opérateurs économiques :

- **Fabricant**, « *une personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque* ». Au sens du règlement, un fabricant ne fabrique pas nécessairement le DM, il peut ainsi sous-traiter tout ou partie de ses activités. Le fabricant est avant tout celui qui

assure la mise sur le marché du DM et de fait sa surveillance du DM sur le marché ;

- **Mandataire**, « toute personne physique ou morale établie dans l'Union ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant, situé hors de l'Union, pour agir pour le compte du fabricant aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées liées aux obligations incombant à ce dernier en vertu du présent règlement ». Un mandataire assure le rôle de fabricant au sens légal du terme au sein de l'UE pour le compte d'un fabricant hors UE ;
- **Importateur**, « toute personne physique ou morale établie dans l'Union qui met un dispositif provenant d'un pays tiers sur le marché de l'Union » ;
- **Distributeur**, « toute personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement, autre que le fabricant ou l'importateur, qui met un dispositif à disposition sur le marché, jusqu'au stade de sa mise en service ».

La suite de ce document se concentrera uniquement sur les rôles de fabricant et des exigences qui lui sont applicables afin de pouvoir mettre sur le marché un dispositif.

ii. Principe

1. Le marquage de Conformité Européenne

L'ensemble des DM commercialisés sur le territoire européen porte le marquage CE (logo présenté ci-dessous). Ce marquage est obligatoire pour tous les produits couverts par une ou plusieurs réglementations européennes de type "Nouveau cadre législatif" (10), c'est le cas par exemple des jouets, des ascenseurs, ... Le marquage de conformité CE permet l'accès au marché et la libre circulation des marchandises sur le territoire de la communauté économique européenne. Pour le DM, il est la preuve de sa conformité réglementaire, gage de sécurité, de performance et d'assurance d'un bénéfice clinique pour les utilisateurs et les patients.

Le marquage CE est obtenu pour les DM :

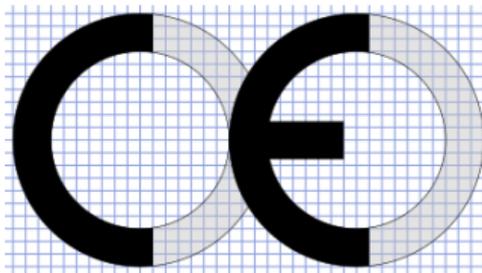


Figure 5 : Logo marquage CE (10)

- de classe I (hors Is, Im, Ir) suite à l'édition par le fabricant d'une déclaration de conformité UE qu'il tiendra à disposition des Autorités Nationales Compétentes (ANC). Pour ces DM, le fabricant doit s'assurer lui-même de sa conformité aux exigences réglementaires
- d'autres classes par l'obtention d'un certificat de conformité aux exigences réglementaires décerné à l'issue d'une évaluation de conformité effectuée par un organisme privé indépendant : l'Organisme Notifié (ON). Ce certificat sera joint à la déclaration de conformité UE.

La classification des DM est expliquée en IV.b.ii de ce document.

2. Des directives à au règlement

Les DM étaient réglementés depuis le début des années 90 par deux directives : la 90/385/CEE et la 93/42/CEE. Ces deux directives ont permis de structurer la filière DM et ont été complétées par de nombreux guides *MEDical DEVICES Documents* (MEDDEV) édités par des experts au nom de la commission européenne. Ces documents d'orientations précisent des points de la directive ou ajoutent de nouveaux éléments. L'une des principales faiblesses de ces directives est le manque de preuves requis lors de l'évaluation clinique, en particulier pour les DM innovants (12). Cet aspect a été corrigé par les guides MEDDEV 2.7 (aujourd'hui intégré au sein du règlement) et la révision de la directive 93/42/CEE par la directive 2007/47 apportant aussi de nouveaux éléments à la documentation technique (DT). Néanmoins, il demeure toujours une faiblesse concernant les données cliniques exigibles lors de la démonstration du rapport Bénéfice/Risque (B/R) pour les DM. Ainsi une refonte beaucoup plus globale de la législation européenne a été réalisée pour conduire au règlement actuel afin de prendre en compte les nombreuses innovations qui ont vu le

jour au cours des 30 dernières années (démocratisation de l'informatique, apparition des nanomatériaux, etc). De plus, après le scandale autour des prothèses Poly Implant Prothèse (PIP), les autorités et les patients sont en recherche de plus de contrôle et de transparence. Ces éléments ont été pris en compte par le règlement avec l'élaboration d'une plateforme identifiant l'ensemble des opérateurs économiques, l'EUropean DAtabase on MEdical Devices (EUDAMED), la création de l'Identifiant Unique des Dispositifs (IUD) permettant une meilleure traçabilité, et enfin par le renforcement des exigences globales. En conséquence, à partir de 2010, des travaux sont engagés afin d'améliorer la réglementation et le 5 avril 2017 le règlement (UE) 2017/745 est adopté par le parlement européen.

Ce règlement est mis en application le 26 mai 2021. Il abroge la directive 93/42/CEE datant de 1992. La directive comptait 23 articles, 12 annexes et 63 pages quand le règlement compte 123 articles, 16 annexes et 175 pages. Le règlement apporte plus de précisions et laisse moins de place à l'interprétation dans la mesure où un règlement européen est appliqué sans transposition dans la langue des états membres à la différence d'une directive.

La mise en application du règlement est progressive. A la date d'application, les DM de classe I et les nouveaux dispositifs doivent être conformes aux nouvelles exigences. Les dispositifs de classe supérieure, déjà sur le marché grâce à un certificat de conformité établi sous les directives, peuvent rester sur le marché, sous réserve de satisfaire à certaines nouvelles exigences en particulier celles concernant la surveillance après commercialisation. En mai 2025, les dispositifs avec un certificat de conformité CE sous directive ne pourront plus être mis sur le marché et devront en obtenir un nouveau sous le règlement. En mai 2026, les dispositifs encore dans le circuit de distribution disposant d'un marquage CE sous directive seront retirés du marché.

3. Règlement : champ d'application

La définition des dispositifs médicaux couvre un large domaine d'application. Le règlement UE 2017/745 s'applique aux :

- **Dispositifs médicaux** : compresse, pansement, béquille, échographe, prothèse de hanche, ...

- **Dispositifs médicaux implantables actifs** : stimulateur cardiaque implantable, implant cochléaire, système de neurostimulation cérébrale, ...
- **Accessoires** : électrode pour neurostimulateur électrique transcutanée, ancillaire médical ... Il est à noter que les exigences appliquées aux accessoires sont les mêmes que celles des DM. De plus, selon les cas, un DM peut être considéré comme un accessoire. C'est le cas, par exemple, d'une pince chirurgicale seule et cette même pince fournie dans un kit pour la pose d'une prothèse.
- **Dispositifs pour investigation clinique** : ce statut est représenté par les dispositifs qui ne sont pas encore sur le marché et qui rentre en investigation clinique afin de démontrer leurs bénéfices cliniques.
- **Dispositifs incorporant un DMDIV** : champ incluant les dispositifs qui présentent la capacité de contrôler un paramètre biologique (glycémie, cholestérol, ...) et de traiter le patient.
- Groupes de produits n'ayant pas de destination médicale concernés par l'annexe XVI : cabine Ultra-Violet, lentille de contact cosmétique, épilateur lumière pulsée ...

Lorsqu'un dispositif contient une substance pharmacologique, le dispositif dépendra du règlement UE 2017/745 si et seulement si l'action du dispositif est principalement due à l'action du dit dispositif. Autrement dit, la substance active n'a qu'une action secondaire dans le DM (exemple : ciment orthopédique avec antibiotique). Dans le cas contraire, l'ensemble DM et substance active dépendra de la réglementation des médicaments (exemple : seringue préremplie d'insuline).

Les dispositifs médicaux de diagnostic In Vitro (DMDIV) sont encadrés par le règlement UE 2017/746. Malgré la proximité des exigences réglementaires des textes DM et DMDIV, ces derniers ne seront pas traités dans cette thèse.

Dans la suite de ce document le terme, dispositif est appliqué indifféremment aux DM, aux accessoires et aux dispositifs visés par l'annexe XVI.

4. MDCG

Le Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (MDCG) est un groupe de travail de la commission européenne ayant pour mission de conseiller et

d'assister les états membres dans l'implémentation et l'harmonisation de l'application du règlement UE 2017/745 et 2017/746 au sein de la communauté européenne. Ces experts sont répartis en 13 groupes qui fournissent des conseils et rédigent des orientations dans leur domaine d'expertise. Les experts sont nommés par les états membres pour une durée de 3 ans et ils se réunissent régulièrement sous la présidence de la commission européenne (13).

Les groupes se réunissent autour des 13 sujets suivants :

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. Surveillance des ON | 7. Nouvelles technologies |
| 2. Norme | 8. EUDAMED |
| 3. Investigation et évaluation clinique | 9. IUD |
| 4. Surveillance après commercialisation et vigilance | 10. Questions internationales |
| 5. Surveillance du marché | 11. DMDIV |
| 6. Classification des dispositifs | 12. Nomenclature des dispositifs |
| | 13. Produits visés à l'annexe XVI |

A l'instar des guides MEDDEV (équivalent du MDCG sous les directives) qui ont complété les directives, les guides produits par le MDCG expliquent, précisent, et complètent le règlement. Ils participent ainsi à alimenter l'état de l'art applicable aux dispositifs en Europe. Les guides MDCG ne sont pas opposables juridiquement parlant car ils ne définissent pas de cadre légal. Néanmoins, le règlement indique dans son annexe I que : « *Les dispositifs [...] sont sûrs et efficaces [...] compte tenu de l'état de l'art généralement admis* ». De ce fait, l'application des guides MDCG devient exigible par les ON lors de l'évaluation pour l'obtention du marquage CE.

iii. Organisme notifié

L'ON est l'entreprise chargée d'évaluer la conformité des dispositifs médicaux selon le règlement et d'assurer son respect durant l'ensemble du cycle de vie du DM (14). Le règlement prévoit ces obligations dans l'annexe VII du règlement :

- Indépendance, impartialité et confidentialité vis-à-vis des fabricants et opérateurs économiques,
- Compétence et intégrité professionnelles,
- Maîtrise des exigences réglementaires et application des processus associés,

- Application d'un système de management de la qualité couvrant les activités d'évaluation de la conformité.

L'ON est désigné par l'ANC de son pays de rattachement. Il est choisi selon ses compétences pour répondre à la demande du fabricant et il est le seul décisionnaire lors de la délivrance des certificats de conformité aux exigences réglementaires. En France, en 2022, le seul ON disponible pour certifier selon le règlement UE 2017/745 est le LNE-GMED. La liste des ON certifiés pour le nouveau règlement est disponible sur la base New Approach Notified and Designated Organisations (NANDO) (15) de la commission européenne.

1. Codes de champs de désignation`

Le règlement prévoit un renforcement des contrôles des ON notamment en attribuant des champs de désignation en lien avec la variété des types de dispositif, qui peuvent différer quant à leur conception, leur destination, ainsi qu'aux procédés et technologies de fabrication utilisés, tels que la stérilisation et l'utilisation de nanomatériaux. Les ON peuvent évaluer uniquement les dispositifs répondant aux codes de désignations attribués par l'ANC. Ce champ de désignation correspond aux capacités en ressources à la fois matériel et humaine de l'ON à évaluer la conformité d'un dispositif de type donné. La liste, ainsi que les précisions autour de ces codes sont détaillés dans le règlement d'exécution UE 2017/2185 (16). Ce règlement prévoit quatre types de code :

- **Codes se rapportant à la conception et à la destination globale du DM :**
 - **MDA** : codes pour les dispositifs actifs.
 - **MDN** : codes pour les dispositifs non-actifs.

Un seul code est applicable à un dispositif. Si plusieurs codes sont applicables, le code le plus haut hiérarchiquement dans la liste du règlement s'applique.

- **Codes horizontaux :**
 - **MDS** : Codes reflétant les caractéristiques spécifiques du dispositif, entre zéro et plusieurs codes par dispositif peuvent être assignés.
 - **MDT** : Codes décrivant les technologies ou les processus utilisés, entre un et plusieurs codes par dispositif peuvent être assignés. Les codes sont en lien avec les procédés critiques de fabrication.

2. Relations avec l'organisme notifié

La relation entre l'entreprise demandeuse et l'ON peut être représentée schématiquement de la manière suivante :



Figure 6 : Représentation schématique de la relation entre l'entreprise et l'ON.

Ces phases sont explicitées par le règlement en annexe VII au point 4 : (17):

- 1) **Phase préalable à la demande** : cette phase permet de récupérer les informations et de dimensionner le projet afin d'établir le contrat de certification :
 - a) Prise de contact,
 - b) Présentation du projet de demande formelle de certification,
 - c) Réception d'un devis,
 - d) Commande,
 - e) Signature du contrat de certification.
- 2) **Phase d'examen de la demande** : il s'agit d'effectuer une revue préliminaire dans le but de s'assurer que la demande est légitime et que toutes les données nécessaires à la phase suivante sont présentes :
 - a) Soumission de la demande formelle de certification,
 - b) Examen du dossier de demande formelle de certification,
 - c) Confirmation de la recevabilité de la demande.
- 3) **Phase d'évaluation de la demande** : elle commence par l'évaluation de la DT servant de point d'entrée pour effectuer l'audit sur site :
 - a) Activités d'évaluation de la conformité,
 - b) Revue finale.
- 4) **Phase de décision** : moment déterminant pour l'obtention du certificat de conformité, c'est le dernier moment où le fabricant peut répondre aux interrogations de l'ON. L'ensemble des non-conformités majeures doivent être levées pour obtenir la certification. Si ce n'est pas le cas, des audits et des

évaluations supplémentaires seront requis engendrant des délais et coûts supplémentaires.

5) Phase de maintien de la certification :

- a) Surveillance,
- b) Gestion des modifications,
- c) Renouvellement de la certification.

Il est important de noter que chacune des étapes est critique pour la planification. S'il manque des documents ou si les informations sont incomplètes, des délais peuvent être ajoutés repoussant ainsi la date de mise sur le marché du dispositif.

3. Choix du mode d'évaluation

Il existe 5 modes d'évaluation de la conformité. Le processus central autour de l'obtention du marquage CE est l'évaluation de la DT selon l'annexe IX chapitre II. Celle-ci est complétée par une méthode d'évaluation complémentaire au choix parmi celles disponibles. En fonction de la classe du DM, une ou plusieurs évaluations sont possibles (cf annexe A).

L'évaluation de la DT consiste à vérifier sa conformité aux annexes II et III du règlement. L'objectif est de s'assurer que les EGSP du dispositif sont atteintes ainsi que la conformité aux exigences de Surveillance Après Commercialisation (SAC). Cette évaluation a lieu entièrement à distance. Après soumission et évaluation de la DT par l'ON, 3 sessions de questions-réponses ont lieu permettant ainsi au fabricant d'éclaircir ou de lever les interrogations de l'ON.

A l'issue des 3 sessions de questions-réponses, si tout est conforme, un certificat d'évaluation de la DT est donné pour une durée de 5 ans renouvelable.

a. Évaluation du Système de Management de la Qualité – Annexe IX.I et IX.III

Cette méthode d'évaluation est la plus répandue (de l'ordre de 90% (18)) car c'est celle qui permet le plus de flexibilité pour le fabricant. Lors de l'évaluation pour une assurance qualité totale, l'ensemble du SMQ et de la DT sont évalués par l'ON lors d'échanges de documents, suivi d'un audit. L'ON cherchera à savoir si le fabricant dispose de processus suffisamment robustes pour assurer les exigences réglementaires exprimées dans les annexes susmentionnées. Il ne s'agit pas de

montrer que l'on est conforme à un instant t mais de prouver que l'entreprise est capable de maintenir seule cette conformité au cours du temps. C'est parce que l'entreprise est résiliente qu'elle peut apporter des modifications au dispositif dans la limite où elle ne modifie pas un élément qui pourrait affecter significativement la sécurité et la performance de son dispositif.

A la réception du rapport d'audit, l'entreprise renvoie les Corrective Action Preventive Action (CAPA) à l'ON pour évaluation. A l'issue de cet échange, l'ON donne la certification ou non. Le certificat UE d'assurance qualité a une durée de 3 ans renouvelable.

b. Évaluation par l'examen de type – Annexe X

L'examen de type consiste à vérifier que la production est en adéquation avec la DT, ceci sur la base d'un échantillon représentatif fabriqué conformément à la DT. L'ON effectue les tests nécessaires pour vérifier la conformité de l'échantillon aux spécifications de la DT. Cette annexe est utilisée de façon minoritaire car à chaque modification de la DT concernant les spécifications du dispositif, il faudra refaire une évaluation selon l'examen de type. L'examen de type démontre la maîtrise de la production à un instant T sur un produit X. Le fabricant devra à chaque lot reproduire un dispositif selon les mêmes conditions que lors de l'évaluation. Le certificat d'examen UE de type est émis à l'issue de l'évaluation pour une durée de 5 ans renouvelable.

c. Évaluation de l'assurance qualité de la production – Annexe XI.A

A l'image de l'assurance qualité totale, le but est de démontrer à l'ON que l'entreprise maîtrise son outil de production et est capable de le maintenir dans le temps. L'évaluation se déroule de la même façon, la différence est liée au champ d'évaluation qui est limité au SMQ traitant de la production.

Cet angle de vue plus restreint que l'assurance qualité totale mais plus large que l'examen de type peut être intéressant pour gagner en ressources, si c'est un premier DM, que la société ne souhaite pas en commercialiser d'autres, ou développer plusieurs variantes et accessoires. Cette méthode d'évaluation autorise des modifications sur le processus de fabrication mais ne permet pas d'effectuer de modifications sur les spécifications du DM. À la suite de l'évaluation, l'ON délivre un

certificat UE d'assurance qualité de la production pour une durée de 5 ans renouvelable.

d. Évaluation par la vérification du produit

Dans cette méthode d'évaluation, l'ON est responsable de la conformité du dispositif. L'entreprise transmet la DT et un échantillon représentatif du lot à l'ON. Il se charge ensuite de libérer le lot en effectuant les tests nécessaires et appose son marquage CE. Il est donc nécessaire de faire intervenir l'ON à chaque lot. Cette méthode d'évaluation peut être intéressante dans le cas où l'entreprise a besoin rapidement de liquidité ou ne souhaite produire qu'1 ou 2 lots volumineux par année car la procédure est onéreuse mais plus rapide et moins contraignante. Toutefois, cette certification ne dispense pas le fabricant d'assurer la SAC une fois le dispositif sur le marché.

iv. Points spécifiques

1. EUDAMED

EUDAMED est une plateforme créée par la commission européenne en 2020 dans le but de faciliter la visibilité, l'enregistrement et la traçabilité des DM. Il est à noter qu'une partie de la plateforme sera accessible au public. Les enregistrements sont ajoutés par les opérateurs économiques et par les ON. EUDAMED comptera 6 modules permettant d'enregistrer les informations tout au long de la durée de vie des DM :

- Enregistrement des acteurs économiques
- Enregistrement des dispositifs et de l'IUD
- ON
- Certificats
- Investigation clinique et études de performance
- Vigilance et surveillance du marché

À l'application du règlement, en 2021, seul le module de renseignement des acteurs économiques était opérationnel. Depuis 2022, les modules IUD et certificats sont actifs. Durant cette période transitoire, les exigences des directives s'appliquent toujours en attendant la mise en place totale d'EUDAMED. Le guide MDCG 2021-1 rev1 (19) explique les dispositions à appliquer en attendant la pleine fonctionnalité

d'EUDAMED. Les nouvelles obligations s'appliqueront 6 mois après la publication au journal officiel de l'Union européenne.

La planification officielle de juin 2022 au sujet du développement d'EUDAMED (20) annonce l'obligation de mise en application pour le quatrième trimestre 2024 pour la partie acteurs économiques, vigilance, investigation clinique et surveillance. La partie IUD et certificats attendra le second trimestre 2026.

2. Identifiant Unique des Dispositifs

L'article 27 du règlement impose un identifiant unique pour chaque dispositif afin de :

- permettre une meilleure traçabilité des DM,
- renforcer les activités de SAC et faciliter la surveillance des ANC,
- faciliter les rappels de lot,
- lutter contre la contrefaçon,
- améliorer la sécurité des patients.

L'IUD est un code numérique ou alphanumérique. Le fabricant est responsable de l'apposition de l'IUD sur l'ensemble des conditionnements, l'étiquette et sur le dispositif pour les DM réutilisables.

L'IUD est composé d'un :

- **Identifiant unique des dispositifs (IUD-ID)** propre à un modèle de dispositif. Il est la clé principale de la base de données et de la documentation pertinente pour connecter des DM ayant la même destination, la même classe de risque et les mêmes caractéristiques essentielles de conception et de fabrication. Cette partie de l'IUD est modifiée à chaque fois où un changement pourrait conduire à une identification erronée du dispositif (21).
- **Identifiant production (IUD-IP)** propre à l'unité de production du DM.

Sa mise en place est progressive, débutant le 26 mai 2021 jusqu'au 26 mai 2025 (22), avec une priorité mise sur les DM à haut risque patient.

L'attribution des IUD est faite par des organismes officiels désignés par la commission européenne. En 2022, quatre organismes peuvent attribuer les identifiants (23).

3. Personne Chargée de Veiller au Respect de la Réglementation

Transposition du statut de *Qualified Person* de l'industrie pharmaceutique, l'article 15 du règlement demande aux fabricants de détenir au sein de leurs entreprises une Personne Chargée de Veiller au Respect de la Réglementation (PCVRR). Cette personne a sous sa responsabilité :

- Le contrôle de la conformité des dispositifs effectuer selon le SMQ avant la libération ;
- La rédaction de la documentation technique et la déclaration de conformité UE ainsi que leur mise à jour ;
- L'application des obligations en matière de SAC ;
- La réalisation des notifications à effectuer dans le cadre des obligations de matériovigilance ;
- Dans le cadre d'une investigation clinique, la fourniture de la déclaration selon laquelle le dispositif en investigation est conforme aux EGSP, que toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et assurer la sécurité des patients, indépendamment des aspects relevant de l'investigation clinique.

Le règlement précise un profil requis par la PCVRR :

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

La PCVRR doit être située dans la même région géographique que le fabricant (24).

Il est important de noter que le règlement prévoit un cadre dérogatoire pour les micro et petites entreprises ayant un chiffre d'affaires de moins de 10 millions d'euro. Ces

entreprises ne sont pas tenues de disposer en leur sein d'une PCVRR. Cette activité peut être sous-traitée à condition que cette PCVRR soit en permanence et sans interruption à leur disposition, c'est-à-dire que la PCVRR et le fabricant doivent contractualiser les dispositions prises afin d'assurer cette disponibilité.

c. Contexte économique

Le secteur des DM en France est constitué en 2021 de 1440 organismes répertoriés comme concepteur, fabricant ou distributeur et 88 000 emplois directs (25). Ces entreprises ont pour chiffre d'affaires sur le marché français 30,7 milliards d'euros dont 10 milliards à l'export. Le marché des DM en France est en essor depuis plusieurs années avec un CA annuel de 30.7 milliards d'euros en 2021 contre 28 milliards d'euros en 2017 (26), soit une croissance de 9,6% en 4 ans. Néanmoins ce dernier a connu un ralentissement (hors secteur DMDIV en croissance 9,7% entre 2019 et 2021) suite à la crise de la covid 19. Cette évolution est en lien avec les nombreuses déprogrammations chirurgicales d'une part, l'explosion du nombre d'analyses et tests antigéniques d'autre part. Le tissu industriel en 2021 est composé à 93% de petites et moyennes entreprises permettant une grande diversité des acteurs. Cette diversité s'explique en partie par la richesse des domaines couverts par le secteur des dispositifs médicaux et la dynamique d'innovation du milieu. En effet, la part de chiffre d'affaires consacrée à la Recherche & Développement (R&D) atteint 7 % en 2021 (contre 6 % en 2019), 63% des entreprises ont une activité de R&D et 187 entreprises sont exclusivement actives en R&D (start-up).

La crise sanitaire a bousculé le paysage économique et industriel. Le secteur des DM n'a pas été épargné. De manière concomitante, l'accès aux matières premières est difficile, entraînant des retards de commandes, et les prix augmentent fortement (jusqu'à + 400%). Cette dynamique est similaire pour les sous-traitants, impactant le volet financier et commercial des entreprises du secteur.

Avec la mise en application du règlement, les exigences applicables aux acteurs du secteur ont considérablement augmenté. Les nouveaux arrivants ont un effort conséquent à fournir pour se conformer aux exigences réglementaires. Les entreprises déjà présentes sur le marché doivent également fournir un effort pour se mettre en conformité. Les fabricants doivent notamment mettre à jour les DT de leurs produits pour satisfaire aux nouvelles exigences. La mise à jour d'une DT représente un travail conséquent. A titre d'exemple, la société BBraun a engagé, en 2021, 5 millions d'euros

afin de satisfaire aux nouvelles exigences réglementaires, ce qui représente 80 personnes à temps plein. Une DT pour une poche de stomathérapie comportait 60 pages sous la directive et comporte sous le règlement 6000 pages (27). Or, si BBraun est un groupe qui a la capacité d'assumer ce surcoût, lorsque l'on met en parallèle le fait que le secteur est composé en majorité de Petites et Moyennes Entreprises (PME), il est donc compréhensible que 79% des entreprises envisagent une rationalisation de leurs gammes, voire d'arrêter certains produits.

Les fabricants ne sont pas les seuls impactés par l'application du règlement. Au 04 novembre 2022, 34 ON sont désignés pour le règlement (28) contre 50 pour la directive. Les ON sont en sous-effectif, surchargés, et peinent à certifier les DM. C'est pourquoi, le délai de certification est à minima d'un 1 an avec une moyenne à 18 mois. De plus, en 2022, 17 937 certificats CE expireront à la fin de la période transitoire, en mai 2024, pour une capacité annuelle de certification de 6314 par année (29). En conséquence, à la fin de la période de transition prévue, les dispositifs certifiés sous directive ne pourront plus être mis sur le marché faute de certificat de conformité à jour.

Le Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM) et son homologue allemand le BVmed se sont alliés pour interpeller la commission européenne et tous les acteurs concernés afin de sortir de cette impasse (30). Personne ne critique la pertinence du règlement, il est accepté par tous sans remise en cause de ces exigences mais, actuellement, il met en danger l'accès aux soins des patients si des dispositifs ne peuvent plus être commercialisés. L'alliance entre le SNITEM et le BVmed proposent de :

- Reporter la période de transition,
- Renforcer les capacités des ON,
- Utiliser judicieusement les ressources à disposition.

D'autres entités tirent la sonnette d'alarme. C'est notamment le cas de l'académie de médecine, de pharmacie et de chirurgie (31) . Dans un communiqué de presse groupé, ils souhaitent voir repousser la période de transition à 2026. Le 14 juin 2022, les ministres de la santé de l'Union Européenne se sont réunis (32), l'occasion d'évoquer l'état d'avancement de la mise en œuvre du règlement 2017/745. Les éventuelles solutions suivantes ont été évoquées :

- Certifier plus d'ON,
- Augmenter les ressources des autorités compétentes pour accélérer la notification des ON,
- Simplifier les conditions de mise sur le marché pour des dispositifs orphelins et hérités (dispositif ayant eu une certification sous directive),
- Simplifier les conditions de mise sur le marché pour des dispositifs sûrs et ceux de moindre volume,
- Simplifier les conditions de mise sur le marché pour des dispositifs essentiels les plus à risque,
- Alléger la charge administrative pesant sur les fabricants,
- Recourir à l'article 97 : un état membre prend sur lui de mettre sur le marché un DM non-conforme, mais suffisamment sûr et efficace,
- Recourir aux audits à distance,
- Prolonger la période de transition,
- Encourager les fabricants à ne pas être en retard.

De surcroît, aux difficultés de la mise en application du règlement s'ajoutent des difficultés aux recrutements. Les différents acteurs exercent en même temps une tension sur les ressources humaines, aussi bien sur les profils techniques/ouvriers que sur les profils qualités/réglementaires.

d. Contexte normatif

La réglementation relève des pouvoirs publics. Elle définit le cadre juridique de la conformité. La conformité aux exigences réglementaires permet l'accès au marché. Les normes sont des documents écrits par des experts afin d'harmoniser les pratiques. Elles participent à fixer l'état de l'art dans les milieux où elles sont applicables. Les normes sont à 90% d'origine européenne ou internationale. La plupart des normes applicables aux DM sont publiées par l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) ou par la Commission Électrotechnique Internationale (CEI). Suivant le principe des poupées russes, une norme internationale peut être reprise en Europe : European norm (EN) et, par ricochet, dans une collection nationale : Norme Française (NF). Son

libellé s'enrichit alors des préfixes correspondants, dans l'ordre croissant des périmètres géographiques : NF ISO, NF EN ISO.

i. Normes, réglementation et spécifications communes

La réglementation est d'application obligatoire alors que les normes sont d'application volontaire. Toutefois, le règlement considère que l'état de l'art généralement admis doit être pris en compte. De ce fait, si une exigence réglementaire est couverte par une norme, il faut appliquer la norme pour se mettre en conformité. Même si cela n'est pas exigible d'un point de vue juridique, l'ON s'attendra à l'utilisation de la norme. Il attribuera un écart si le moyen de mise en conformité n'est pas au moins équivalent à celui de la norme. Il existe plus de clarté autour de 2 catégories de normes :

- **Normes d'application obligatoire** : L'application obligatoire d'une norme est caractérisée par la référence à la norme dans un texte réglementaire comme moyen unique de satisfaire aux exigences du texte (33). Un exemple est donné au II.d.ii.2.
- **Normes harmonisées** : Une norme harmonisée reprend une norme ISO ou IEC, en ajoutant des annexes Z qui font le lien (convergences et écarts) entre la norme et la réglementation européenne. L'article 8 alinéa 1 du règlement stipule que : « *Les dispositifs conformes aux normes harmonisées applicables, ou à des parties pertinentes de ces normes [...] sont présumés conformes aux exigences du présent règlement relevant de ces normes ou de parties de celles-ci.* ». Dans ce cas, il existe d'autres moyens pour satisfaire aux exigences réglementaires que l'entreprise peut choisir ou non d'utiliser. Les normes harmonisées sont publiées au journal de l'union européenne via des décisions d'exécutions. Le dernier avis d'exécution (34) a été promulgué en mai 2022 portant le nombre de normes harmonisées à 16 sur les 228 prévues pour mai 2024 (35).

La réglementation prévoit la possibilité d'adopter des spécifications communes à l'article 9 en cas d'absence « *de normes harmonisées, lorsque les normes harmonisées applicables ne suffisent pas, ou lorsqu'il y a lieu de répondre à des préoccupations de santé publique, en ce qui concerne les exigences générales en matière de sécurité et de performances* ». Les spécifications communes jouant dans

ce cas le même rôle qu'une norme. En juillet 2022, les seules spécifications communes adoptées sont celles au sujet du retraitement des dispositifs à usage unique (règlement d'exécution (UE) 2020/1207). Des spécifications communes sont en cours de rédaction pour les dispositifs visés par l'annexe XVI du règlement (36).

ii. Normes incontournables

Les normes évoluent continuellement en fonction de l'état de l'art. De manière générale, pour sélectionner la version de la norme la plus adaptée, il faut choisir :

1. En première intention, les normes harmonisées à la réglementation applicable, ceci permettant d'après la réglementation d'être présumé conforme.
2. En deuxième intention, la norme la plus récente, ce qui permet d'appliquer les pratiques les plus actuelles.
3. En dernière intention, la norme dans sa version expérimentale, dans le cas où aucune norme officielle n'a encore été publiée.

Toutefois, dans certains cas, lorsque la norme harmonisée est ancienne, il peut être pertinent d'appliquer la norme la plus récente afin d'être au plus proche de l'état de l'art. Dans ce cas, il faudra veiller à ce que les exigences de la version la plus récente couvre à minima l'ensemble des exigences de la version harmonisée.

1. ISO 13485

L'ISO 13485 est la référence pour la réalisation d'un SMQ à destination des DM. Elle énonce les exigences pour ces derniers à des fins réglementaires. L'ISO 13485/A11 est une norme harmonisée pour le règlement 2017/745. Elle précise les exigences communément admises en matière de management de la qualité :

- Système de Management de la qualité,
- Responsabilité de la direction,
- Management des ressources,
- Réalisation du produit,
- Mesurage, analyse et amélioration.

Cette norme spécifie la nécessité d'avoir une approche processus et une approche par les risques pour l'ensemble des processus.

2. ISO 14971

La norme ISO 14971 est la norme dédiée à la gestion des risques pour les dispositifs médicaux. L'ISO 14971:2019 devrait devenir norme d'application obligatoire pour les dispositifs visés à l'annexe XVI car elle est citée dans le texte préliminaire des futures spécifications communes prévues pour ces derniers (37). La norme est incontournable dans la mesure où la notion de risques fait partie intégrante du règlement.

La norme demande de mettre en place un processus de gestion des risques initié dès les phases de spécifications. La gestion des risques suit le produit sur tout son cycle de vie et se décompose de la façon suivante :

- 1) Analyse des risques,
- 2) Évaluation des risques,
- 3) Maitrise des risques,
- 4) Évaluation du risque résiduel,
- 5) Examen de la gestion des risques,
- 6) Vigilance sur les données de production et de mise sur le marché.

Des recommandations spécifiques quant à l'application de l'ISO 14971 sont disponible dans la FD CEN ISO/TR 24971.

3. ISO 14155

La norme ISO 14155 expose les bonnes pratiques cliniques et les méthodes d'investigations clinique des DM sur les sujets humains. Elle aborde les sujets suivants :

- Les considérations éthiques,
- La planification de l'investigation clinique,
- La conduite et l'arrêt de l'investigation clinique
- La responsabilité du promoteur et de l'investigateur principal.

L'entreprise doit se servir de cette norme afin de mettre en place sa procédure d'investigation clinique dans le but de déterminer les bénéfices et risques cliniques du dispositif.

4. IEC 60601-1

L'IEC 60601 est la norme chapeau applicable aux DM électromédicaux. Elle énonce de manière macroscopique les exigences générales pour la sécurité de base et les performances essentielles des appareils électromédicaux. Cette norme fournit la base nécessaire pour satisfaire aux EGSP mentionnés à l'annexe 1 du règlement.

Des normes collatérales nommée IEC 60601-1-X complètent la norme générale sur des points spécifiques.

Cette norme doit servir de fil conducteur à la conception et développement des dispositifs électromédicaux.

5. IEC 62366-1

L'IEC 60601 est une norme collatérale dédiée à de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation pour les dispositifs électromédicaux. Cependant, l'IEC 62366 s'approprie le sujet pour l'ensembles des DM. L'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation prend lieu et place pendant la gestion des risques afin de réduire autant que possible les erreurs d'utilisations :

- Définir les spécifications d'utilisations,
- Définir les phénomènes dangereux, les situations dangereuses et décrire les scénarios d'utilisations,
- Évaluation formative et sommative de l'interface utilisateur.

L'utilisation de cette norme permet à l'entreprise de définir les risques liés à l'utilisation du dispositif, permettant d'aboutir à un rapport B/R positif, nécessaire à l'obtention du marquage CE.

6. EN 62304

Les DM sont de plus en plus connectés et sophistiqués, d'après l'étude du SNITEM (25), 42% des entreprises interrogées ont un DM connecté ou une solution digitale en cours de développement, 25 % ont déjà un produit dans leur gamme.

L'EN 62304 s'applique aux logiciels des DM qu'ils soient embarqués dans un DM ou que le logiciel soit autonome. Elle s'attarde sur le processus du cycle de vie du logiciel. Les exigences définies par cette norme seront d'autant plus contraignantes que le mauvais fonctionnement du logiciel pourrait causer des dommages importants. La norme aborde les choses selon la méthode de cycle en V. Cette méthode permet

d'éviter de revenir en arrière incessamment pour redéfinir les spécifications initiales car chaque phase implique la rédaction d'un document précis et exhaustif qui sera validé par le produit final (38).

Cette méthode peut se représenter schématiquement de cette manière :

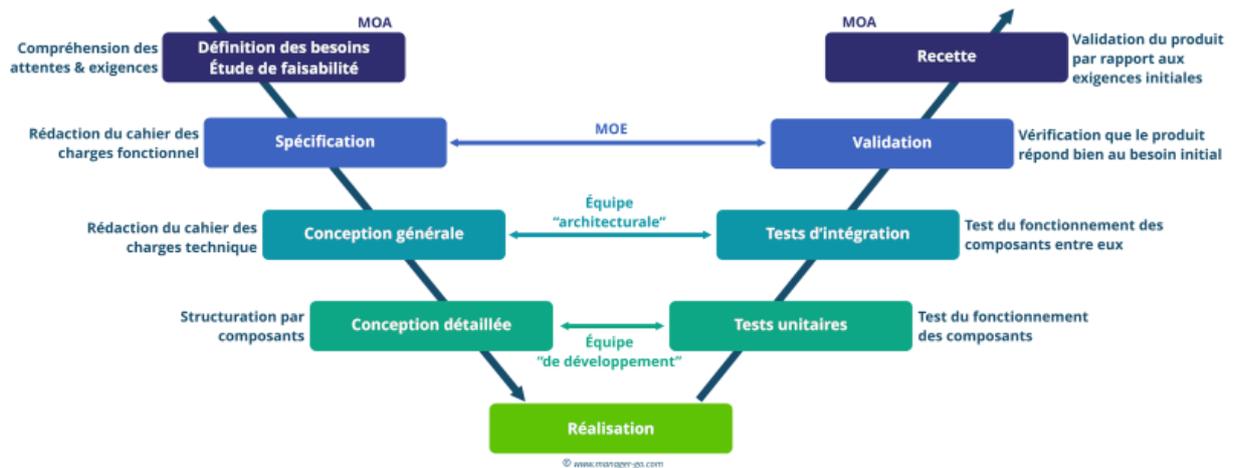


Figure 7 : Représentation schématique du cycle en V.

L'application de cette norme et de cette méthode permet de répondre aux exigences réglementaires en s'assurant d'avoir un logiciel sûr et performant pour les patients.

7. ISO 20417

Cette norme traite des informations à fournir (notice, étiquetage, ...) par les fabricants avec leur DM. Elle permet de définir les éléments informatifs et énonce les exigences applicables aux informations d'accompagnement.

8. ISO 15223-1

Cette norme est essentiellement une liste des symboles à utiliser avec les informations à fournir par le fabricant. Ce sont notamment les symboles à faire apparaître sur le ou les conditionnements du DM. D'autres normes peuvent introduire des symboles dans leurs exigences, c'est par exemple le cas de l'IEC 60601-1 pour les différents systèmes d'alarme.

e. Conclusion contexte

Les startups se créent sur la base d'une idée, d'une innovation permettant d'améliorer la prise en charge des patients ou la santé publique. D'après l'étude du SNITEM (25), 63 nouvelles startups se sont créées entre 2019 et 2021 dans le secteur du DM. Ces sociétés sont montées par des ingénieurs, des médecins, des pharmaciens, ou des personnes sans qualifications spécifiques. Ils développent leur entreprise avec les

moyens disponibles, des financements de la région, des fonds propres. Le recrutement est au cœur de leur développement mais les équipes sont généralement restreintes et il est difficile d'acquérir les profils recherchés.

L'objectif est de réunir l'ensemble des expertises nécessaires pour produire des données techniques et se conformer à la réglementation. Les nouvelles exigences représentent un réel challenge pour le secteur tout entier et à plus forte raison pour des nouveaux venus. Les dirigeants des *startups* doivent donc à minima connaître les exigences réglementaires applicables à leurs dispositifs médicaux afin de faire les bons choix en termes d'approche qualité et réglementaire pour obtenir le marquage CE de leurs dispositifs.

La suite de ce document s'évertuera donc à proposer une stratégie qualité et réglementaire autour de 2 éléments clef afin de guider les startups dans la planification et la réalisation de leur projet de mise sur le marché d'un DM.

III. Méthodologie

La suite de ce travail est le résultat de l'expérience professionnelle acquise durant un an d'accompagnement d'une startup caennaise. Notre accompagnement de la startup a débuté après la phase d'avant-projet (cf IV.a) . L'idée avait été clairement défini ainsi que l'indication du dispositif et le marché visé. La startup avait alors intégré un incubateur normand lui permettant d'accélérer son développement.

Ma mission auprès de cette startup est représentée schématiquement ci-dessous :

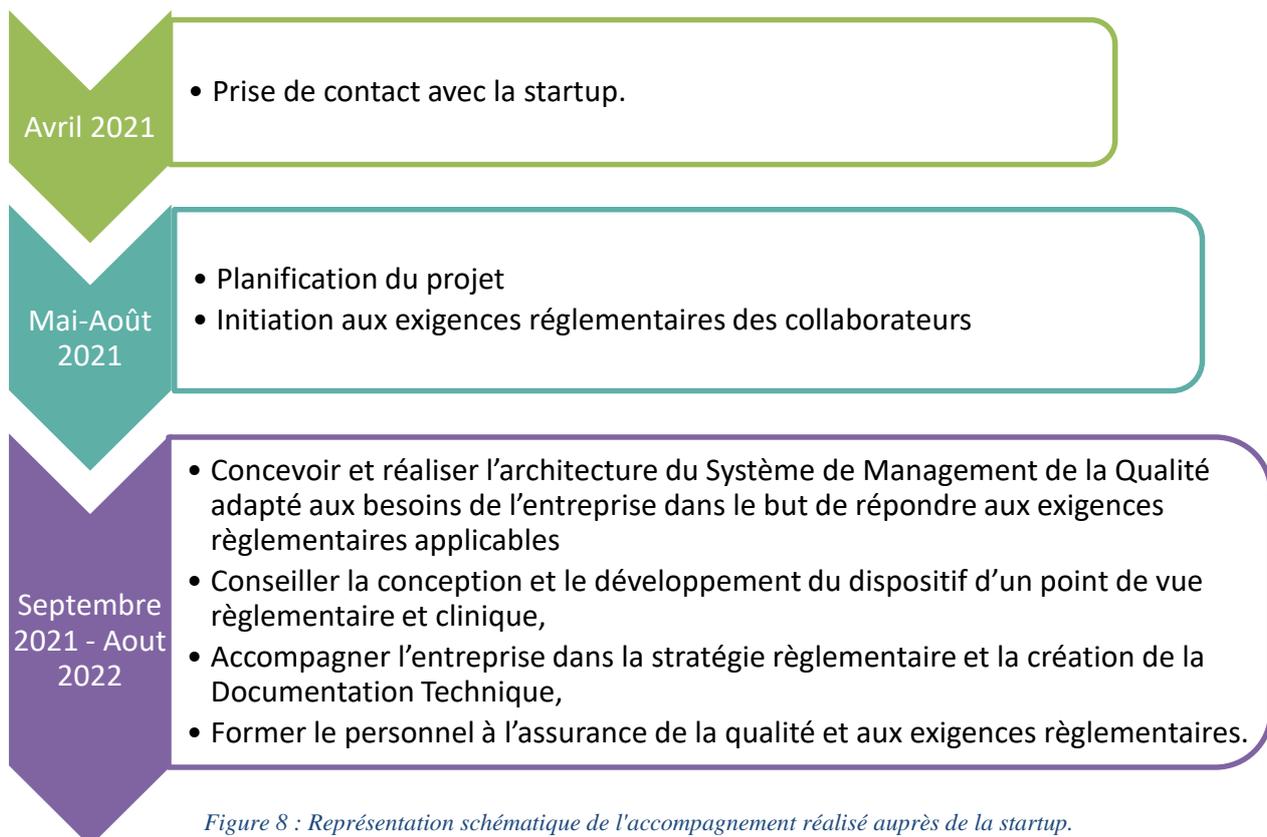


Figure 8 : Représentation schématique de l'accompagnement réalisé auprès de la startup.

Cette startup se positionne comme futur fabricant de DM. Elle conçoit et développe, en sous-traitant la production et une partie de la conception d'un dispositif de classe IIa et de son accessoire de classe I. La méthode d'évaluation de la conformité retenue lors de notre accompagnement est celle de l'assurance qualité totale, cette méthode correspondant aux besoins actuels et futurs de l'entreprise car elle prévoit de développer des variantes de ses dispositifs et de commercialiser d'autres dispositifs à l'avenir. C'est pourquoi ce travail se concentrera sur les exigences nécessaires à ce mode d'évaluation.

L'expérience professionnelle est complétée par la lecture de la littérature qualité / réglementaire / normative, des formations ou des webinaires qui m'ont permis d'acquérir les connaissances nécessaires à la bonne réussite de la mission réalisée sous la supervision de mon directeur de thèse.

La partie traitant du SMQ est inspirée à la fois du système documentaire mis en place par mon directeur de thèse lorsqu'il travaillait sur un site fabricant pharmaceutique et sur des modèles proposés par le site Qualitiso (39). La section consacrée à la gestion du rapport bénéfice/risque est tirée de la norme faisant référence, la NF EN ISO 14971 :2019, de son guide associé l'ISO/TR 24971 : 2020, d'une norme expérimentale XP S99-223 et d'une proposition d'approche de Guillaume Promé, ingénieur, consultant DM et gérant du site Qualitiso.

IV. Stratégie opérationnelle

a. Organisation générale du projet

La planification est un élément important du projet car elle conditionne toute la phase préparatoire du dit projet et permet d'évaluer l'avancée de ce dernier. Nous pouvons identifier cinq phases principales représentées schématiquement ci-dessous :



Figure 9 : Représentation schématique de l'organisation du projet de certification d'un dispositif.

- **Phase d'avant-projet** : cette phase constitue le tout début du projet. Elle consiste en la formalisation de l'idée ainsi que la réalisation de la preuve de concept et l'analyse du marché afin d'évaluer la faisabilité du projet de manière globale.
- **Phase de planification** : il s'agit ici de définir l'utilisation prévue du dispositif, les exigences clients ainsi que les exigences réglementaires et normatives applicables au futur DM dans le but de déterminer les spécifications initiales. L'ensemble permet de classer le dispositif selon la réglementation, de choisir la méthode d'évaluation la plus adaptée et de planifier la mise en conformité du dispositif et de l'entreprise.
- **Phase d'exécution du projet** : c'est la phase centrale du projet. L'entreprise va devoir créer son SMQ et débiter la rédaction de la DT afin d'assurer au mieux la conception, le développement, la vérification, la validation et la fabrication du DM en vue de pouvoir soumettre l'ensemble de ces processus à l'évaluation de l'ON.
- **Phase d'évaluation** : c'est la phase la plus critique du projet. Elle consiste en l'évaluation de la DT et de l'aptitude de l'entreprise à assurer les EGSP du dispositif. L'ON évalue la conformité de ces deux éléments ainsi que la balance B/R et émet un avis définitif sur la commercialisation ou non du dispositif.
- **Phase de commercialisation** : l'ON a rendu un avis favorable et le dispositif est commercialisé. L'entreprise est dorénavant responsable de surveiller le dispositif sur le marché. Il s'agit d'assurer la disponibilité du produit sur le

marché et de vérifier que le profil B/R du dispositif n'évolue pas défavorablement dans le temps.

La principale difficulté lors de l'organisation du projet est d'avancer continuellement vers la certification : ne jamais faire un pas devant puis deux en arrière. Durant notre accompagnement le dispositif a connu plusieurs versions principales et un accessoire y a été ajouté. Entre chaque version principale de nombreuses modifications de technologies ont eu lieu. Ces différentes versions ont impacté la planification générale à plusieurs reprises empêchant le projet de certification d'avancer. La force d'une startup est son agilité, sa capacité à facilement s'adapter aux besoins. Cependant, cette souplesse ne doit pas altérer l'avancée du projet. Des verrous doivent être mis en place progressivement pour permettre la progression du projet. C'est pourquoi dans cette thèse, j'ai décidé de définir 5 phases bien distinctes. Lorsque qu'une phase est terminée, il n'est plus possible de modifier des éléments de la phase précédente. De sorte que le projet avance continuellement. Il est alors nécessaire avant de passer d'une phase à l'autre de procéder à une revue complète des données. Au sein d'une même phase, les processus mis en place doivent aussi respecter cette règle.

b. Planification

La phase de planification consiste principalement à se poser les bonnes questions afin de définir les actions à mener pour se conformer à la réglementation. Le principe est de formaliser les données de sorties de la phase d'avant-projet et de déterminer les actions à mener en vue d'obtenir le marquage CE.

i. Définition du projet

1. Spécification de l'utilisation prévue

La spécification de l'utilisation prévue pose le cadre opérationnel du dispositif. L'utilisation prévue selon l'IEC 62366 regroupe à la fois :

- **L'indication du DM**, l'allégation médicale revendiquée par le dispositif, le bénéfice thérapeutique apporté au patient dû au dispositif. C'est ce qui définit le dispositif comme étant un DM.
- **La population de patients** : définition de la population qui bénéficie de l'effet du dispositif. Elle peut se définir par l'âge, le sexe, l'état de santé, une fourchette de poids, ...

- Le **profil de l'utilisateur** : synthèse des caractères mentaux, physiques et démographiques d'un groupe d'utilisateurs prévu ainsi que toutes les caractéristiques particulières, tels que les aptitudes professionnelles, les exigences du travail et les conditions de travail. Il existe 3 principaux groupes d'utilisateurs :
 - **Professionnel de santé** : le dispositif est mis en œuvre par une personne disposant des compétences professionnelles et possédant une expertise professionnelle.
 - **Patient utilisateur** : Pour certains dispositifs, l'utilisateur et le patient peuvent être confondus, c'est le cas par exemple des dispositifs qui sont prévus pour être utilisés directement par le patient tels que les auto-injecteurs, les dispositifs de suivi glycémique, ... Le patient possède une expertise de sa propre pathologie et le fabricant peut s'appuyer en partie dessus.
 - **Utilisateur profane** : certains dispositifs peuvent être mis en œuvre par des personnes sans expertise professionnelle ou par le patient, c'est le cas par exemple, des défibrillateurs autonomes où l'on considère que n'importe quelle personne doit être capable de l'utiliser. Dans ce cas extrême, on considère que la personne n'a aucune expertise et que chacune des étapes doivent être décrites en détails. De plus, on se placera dans le cas de l'utilisateur profane lors de la première utilisation : pathologie récemment diagnostiquée, dispositif innovant.
- L'**environnement d'utilisation** correspond à l'interaction entre le dispositif et les utilisateurs : température, conditions d'hygiène, humidité, lieu de stockage, conditions de travail, ...
- Le **principe de fonctionnement** : définition du fonctionnement global du dispositif (cf Spécifications initiales)

La spécification de l'utilisation prévue ne se limite pas à la mise en œuvre du dispositif sur le patient mais aussi, si applicable, à sa maintenance, son transport, son stockage, son installation, sa réparation et son élimination. L'aboutissement de l'utilisation

prévue est constitué par la création de scénarios relatifs aux utilisations. Un scénario est créé pour chaque utilisation prévue.

Un scénario est décomposé en plusieurs tâches, dont voici une représentation schématique :

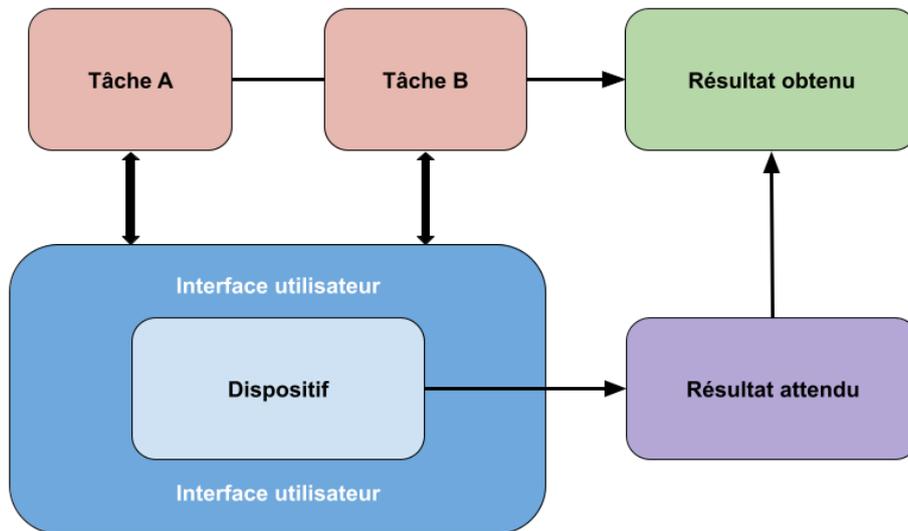


Figure 10 : Scénario d'utilisation prévue

Exemple non exhaustif d'un scénario de stockage d'un dispositif :

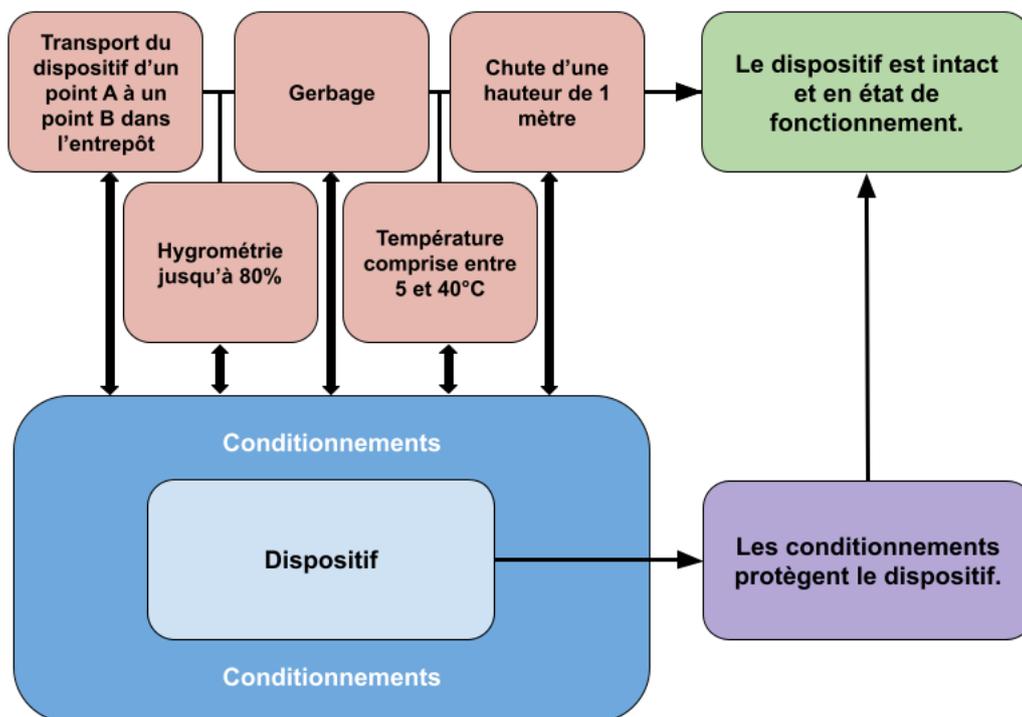


Figure 11 : Scénario d'utilisation prévue - Exemple du stockage

L'utilisation prévue sur le patient permet de justifier la définition de DM au dispositif, de déterminer les bénéfices attendus en fonction du profil d'utilisation ainsi que les risques inhérents à l'utilisation du dispositif. L'utilisation prévue d'une manière globale permet de poser les bases pour l'évaluation clinique, l'Ingénierie de l'Aptitude à l'Utilisation (IAU), les Informations Fournis aux Utilisateurs (IFU). La spécification de l'utilisation prévue est donc un requis fondamental à la suite du projet.

2. Exigences clients

Les exigences des clients représentent les caractéristiques particulières d'un bien ou d'un service telles que déterminées par le client. La définition des exigences clients est nécessaire pour s'assurer de la recevabilité du dispositif auprès de ceux qui l'utiliseront. L'utilisation prévue renseigne les principales données d'entrées que sont les utilisateurs et les patients ainsi que le fonctionnement de l'appareil. Il s'agit maintenant de recueillir les exigences de ces populations. L'organisme doit déterminer les :

- **Exigences explicites** : elles correspondent aux exigences formulées clairement par les clients :
 - L'utilisation prévue par le client du dispositif,
 - L'ergonomie, les fonctions et performances attendues,
 - Les attentes relatives à la livraison et au stockage,
 - Les attentes relatives au service après-vente,
 - Toutes autres exigences exprimées par le client.
- **Exigences implicites/non formulées** : il s'agit d'exigences attendues ou non par le client mais qui ne sont pas formulées :
 - Exigences fonctionnelles,
 - Exigences de performance,
 - Exigences de sécurité,
 - Exigences réglementaires et normatives applicables,
 - Besoins en formation des utilisateurs,
 - Toutes autres exigences pertinentes.

Le tableau suivant regroupe différentes méthodes d'acquisition des exigences clients :

Tableau 1 : Méthodes d'acquisition des exigences clients.

Technique	Résumé	Avantage	Inconvénient
Documentaire	Prise en compte de l'état de l'art et de la spécification du dispositif Brainstorming, idéalement en faisant intervenir des personnes externes pour obtenir des connaissances complémentaires	Simple	Limité à la documentation identifiée et aux connaissances.
Sondage / Enquête	Envoie d'un questionnaire à des utilisateurs.	Informations ciblées	Retours souvent incomplets, pas d'échanges pour éclaircir les questions et réponses
Interview	Discussions avec les utilisateurs / distributeurs / concurrents / ... autour du contexte d'utilisation	Point de vue externe	Limité par les personnes rencontrées

La constitution d'un groupe d'expert/client représentatif du profil utilisateur du dispositif en début de projet permet de pouvoir le consulter à tout moment afin de récolter leurs exigences mais aussi avoir un retour sur les différentes évolutions du dispositif. En effet, lors de la conception et développement, le fait de pouvoir recueillir l'avis des utilisateurs permettra d'orienter de façon pertinente les évolutions du dispositif et de s'assurer d'une adhésion complète de la clientèle au dispositif final.

Les données de sortie de la caractérisation des exigences clients sont les suivantes :

- **Spécification des exigences clients** : ce sont les exigences explicitement formulées par les clients,
- **Spécification des exigences produit** : cette spécification correspond à une consolidation des exigences explicites et implicites.

En fin de processus, une revue des spécifications des exigences produit est effectuée afin de les valider.

3. Spécifications initiales

Les spécifications initiales utilisent, en données d'entrée, les données de sortie de l'utilisation prévue, des exigences clients et de la preuve de concept. Ce sont les

premières spécifications techniques du dispositif et elles sont très généralistes. Il s'agit de définir les grandes caractéristiques du DM :

- **Principales technologies utilisées** : radio, doppler, ultrason, rayon X, laser, ...
- **Dispositif utilisé seul ou en association avec** :
 - Médicament (dont l'action est accessoire)
 - Tissus, cellules ou dérivés (dont l'action accessoire)
- **Sphère d'intervention** : oto-rhino-laryngologie, système nerveux central, peau, muqueuse, ...
- **Principales fonctions** : contrôle, diagnostique, protection, mesure ...
- **Matériaux utilisés** : nanomatériaux, plastiques, métaux, ...
- Le dispositif utilisera-t-il une **source d'énergie** que ce soit le secteur ou une batterie/pile ? Si oui, le dispositif sera dit actif.
- **Utilisation d'un logiciel** : logiciel incorporé dans un dispositif, logiciel indépendant.
- **Dispositif Invasif** : « *tout dispositif qui pénètre en totalité ou en partie à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps* »
- **Dispositif implantable** : « *tout dispositif, y compris ceux qui sont absorbés en partie ou en totalité, destiné : à être introduit intégralement dans le corps humain, ou à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil, par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention. Est également réputé être un dispositif implantable tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours.* »
- **Dispositif à usage unique** : « *tout dispositif destiné à être utilisé sur une personne physique au cours d'une procédure unique* »

- **Dispositif stérile** : le dispositif sera-t-il stérile à l'issue de la fabrication ou sera-t-il stérilisable par la suite ?
- **Durée d'utilisation du dispositif** :
 - Temporaire : « *signifie normalement destiné à une utilisation en continu pendant moins de soixante minutes.* »
 - Court terme : « *signifie normalement destiné à une utilisation en continu entre soixante minutes et trente jours.* »
 - Long terme : « *signifie normalement destiné à une utilisation en continu pendant plus de trente jours.* »

Les spécifications initiales sont les données d'entrée de la phase de conception et développement. Elles permettent aussi de pouvoir déterminer la classe réglementaire du DM.

ii. Définition de la classe DM

La définition de la classe de DM doit s'effectuer au regard de la spécification de l'utilisation prévue et des spécifications initiales du dispositif. Le règlement défini dans son annexe VIII, 4 classes majeures afin de catégoriser les dispositifs médicaux. L'annexe du règlement est complétée par le guide MDCG 2021-24. La classification est fondée sur la destination du dispositif et du risque que représente le dispositif pour le patient et les utilisateurs. Les classes de dispositifs rangées par ordre croissant de risque sont les suivantes :

- **Classe I** : Fauteuil roulant poussé à la main, stéthoscope, dispositifs utilisés pour immobiliser des parties du corps et/ou pour leur appliquer une force ou une compression (par exemple, pansements non stériles utilisés pour faciliter la guérison d'une entorse, plâtre de Paris, colliers cervicaux, dispositifs de traction par gravité, bas de contention), ...
- **Classe IIa** : Seringues pour pompes à perfusion, Pansements à base d'hydrogel pour les plaies ou les blessures qui n'ont pas ouvert de brèche dans le derme ou qui ne peuvent guérir que de manière secondaire, Fils orthodontiques, Électroencéphalographes, ...
- **Classe IIb** : Pansements destinés aux plaies ulcérées ayant percé le derme, Moniteurs de patients (utilisation prévue : Moniteur destiné à la surveillance

multiparamétrique des patients. L'appareil émettra des alarmes visuelles et sonores si l'un des paramètres physiologiques surveillés varie au-delà des limites prédéfinies et des enregistrements d'alarme temporisés seront produits), Préservatifs et femidoms, ...

- **Classe III** : Ciment osseux avec antibiotiques, Préservatifs avec spermicide, Prothèses, Implants mammaires, Défibrillateurs automatiques implantables (DAI), ...

Un niveau intermédiaire existe entre la classe I et IIa. Ce niveau est représenté par des DM de classe I ayant des fonctions particulières telles que : mesurage (thermomètre analogique), chirurgical réutilisable (bistouri réutilisable) et/ou stérile (compresse stérile).

Le règlement se base sur 22 règles permettant de ranger chaque dispositif dans une classe :

- Règles 1 à 4 à destination des DM non invasifs et non actifs,
- Règles 5 à 8 pour les DM invasifs et non actifs,
- Règle 9 à 13 concernant les DM actifs,
- Règles 14 à 22 sont applicables à des cas spécifiques.

Dans le cas où plusieurs règles sont applicables, il faut retenir celle qui catégorise le DM dans la classe de risque la plus élevée.

Afin de classer correctement son DM, il faut connaître les définitions du règlement, bien identifier les allégations de son dispositif et être capable d'extraire les caractéristiques principales : durée d'utilisation, type de dispositif, finalité, sphère d'intervention. Enfin, il ne faut surtout pas négliger les règles spécifiques.

Prenons l'exemple d'un tensiomètre. L'allégation de ce dispositif est de pouvoir mesurer la tension artérielle. Le dispositif est non-invasif et possède une fonction de mesurage. Cependant le dispositif peut être manuel ou automatique. Dans le premier cas, la règle n°1 s'applique, notre DM sera classe I avec fonction de mesurage car il est dit non-actif. Dans le second cas, le fait que le prise de tension se fasse automatiquement implique une source d'énergie rendant le DM actif. La règle 10 s'applique, le tensiomètre sera de classe IIa.

La détermination de la classe est primordiale pour la mise sur le marché du dispositif. De cette classe dépend notamment le processus de certification applicable (cf annexe A).

iii. Définition des exigences applicables

Le règlement énonce à l'annexe I les EGSP applicables aux dispositifs. Afin de planifier la phase d'exécution du projet, il est nécessaire d'évaluer quelles exigences sont applicables dans le but de pouvoir s'y conformer.

La définition des exigences applicables peut prendre la forme d'un tableau (exemple ci-dessous) dans lequel est listé chaque point de l'annexe I :

Tableau 2 : Exigences applicables

Paragraphe	Exigence	Applicable	Justification si non
2	L'exigence de la présente annexe prévoyant qu'il convient de réduire les risques autant que possible signifie réduire les risques autant que possible sans altérer le rapport bénéfice/risque.	OUI	NA
18	Dispositifs actifs et dispositifs raccordés à des dispositifs actif	NON	Le DM ne répond pas à la définition de dispositif actif et n'est pas raccordé à un dispositif actif.

iv. Définitions des spécifications communes et des normes applicables

Une fois les exigences applicables identifiées, il faut définir les moyens de se conformer à ces exigences. La façon la plus simple de se conformer aux exigences est d'appliquer l'état de l'art actuel. Pour se faire, suivre les normes ou les spécifications communes applicables aux dispositifs permet de tendre vers cet état de l'art. Cependant, si les normes harmonisées présument de la conformité, ce n'est pas le cas des normes « classiques ». Pour ces dernières, il faudra s'assurer que le champ qu'elles couvrent et les moyens qu'elles décrivent permettent bien de répondre aux attendus réglementaires. Si la réponse apportée par la norme n'est pas satisfaisante, il faudra la compléter par toute méthode appropriée.

La définition des spécifications communes et des normes applicables peut aussi prendre la forme d'un tableau, à l'image de celui de la définition des exigences applicables :

Tableau 3 : Spécifications communes et normes applicables

Paragraphe	Exigence	Norme/ Spécification	Commentaires
2	L'exigence de la présente annexe prévoyant qu'il convient de réduire les risques autant que possible signifie réduire les risques autant que possible sans altérer le rapport bénéfice/risque.	- ISO 14971 - XPS 99-223	L'iso 14971 n'aborde que la gestion des risques c'est pourquoi il est nécessaire de la compléter par une norme expérimentale couvrant la notion de balance B/R

c. Création du Système de Management de la Qualité (SMQ)

Le Système de Management de la Qualité (SMQ) est un ensemble de documents écrits qui régit les activités d'une entreprise grâce à une approche processus. Dans ces documents, l'organisme définit et met en œuvre ses objectifs et sa politique qualité.

Le SMQ est devenu obligatoire pour l'ensemble des classes de DM suite à la mise en application du règlement. Il définit les exigences minimales suivantes :

- *“ une stratégie de respect de la réglementation [...];*
- *[...] exigences générales en matière de sécurité et de performances [...];*
- *la responsabilité de la gestion;*
- *la gestion des ressources, [...] sélection et contrôle des fournisseurs et sous-traitants;*
- *la gestion des risques [...];*
- *l'évaluation clinique [...], y compris le Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC);*
- *la réalisation du produit [...] planification, conception, élaboration, production et fourniture de services;*
- *la vérification des attributions d'IUD [...];*

- *l'élaboration, la mise en œuvre et le maintien d'un système de surveillance après commercialisation [...];*
- *[...] la communication avec les autorités compétentes, les ON, autres opérateurs économiques, clients et/ou autres parties prenantes ;*
- *les processus de notification des incidents graves et des mesures correctives [...];*
- *la gestion des mesures correctives et préventives (CAPA) et la vérification de leur efficacité,*
- *les procédures de contrôle et de mesure des résultats, analyse des données et amélioration des produits.“*

i. Approche processus

L'approche processus décrite dans la partie contexte de cette thèse est appliquée à ce SMQ tel que requis par la norme ISO 13485. Cette même norme conçoit le SMQ autour d'exigences générales et des exigences relatives à la documentation. Le SMQ est piloté par 4 axes :

- La responsabilité de la direction,
- Le management des ressources,
- La réalisation du produit,
- Le mesurage, l'analyse et l'amélioration.

Dans la suite de ce travail, chacun des axes a été repris et remanié afin de faciliter la compréhension du SMQ pour des personnes n'ayant pas de connaissances qualité ou d'expériences professionnelles antérieures en rendant ces divers éléments plus concrets. De plus, certains éléments ont été ajoutés afin de respecter le code du travail et les exigences du règlement 2017/745.

1. Macro-processus

Le SMQ est décomposé en macro-processus permettant de mieux définir le périmètre de chaque processus. Ils sont au nombre de 4 :

- **Le Système Qualité** : ce macro-processus a vocation à décrire tous les processus qui sont transverses à l'entreprise par leur portée ou leurs connexions à plusieurs processus. L'ensemble des collaborateurs de

l'entreprise doit prendre connaissance des processus se trouvant dans cette partie du SMQ. De plus, il englobe le manuel qualité dans lequel la politique qualité est définie.

- **La Réalisation du Produit** : macro-processus comportant l'ensemble des processus participant à la création d'un dispositif, de la conception et développement à la production du dispositif en passant par l'analyse du rapport B/R.
- **Le Management des Ressources** : macro-processus décrivant les moyens mis en œuvre pour mettre à disposition en permanence les ressources humaines ou matérielles en adéquation avec les besoins de l'entreprise.
- **Mesurage, Analyse et Amélioration** : macro-processus regroupant les processus liés à l'évaluation, la surveillance et l'amélioration continue. Cette partie est axée sur 2 éléments : les dispositifs et les processus de l'entreprise.

2. Processus

Les macro-processus sont décomposés de la manière suivante en processus :

- Système qualité :
 - **Manuel qualité** : Le manuel qualité n'est pas un processus, néanmoins ce document est central pour l'entreprise. Il permet une première approche du fonctionnement global de cette dernière. L'entreprise y est décrite et la direction y exprime sa politique qualité et ses engagements.
 - **Transition réglementaire** : processus permettant de centraliser les connaissances acquises et les dispositions prises par l'entreprise pour appliquer les exigences du règlement.
 - **Gestion des Documents et des Enregistrements** : processus destiné à maîtriser la gestion documentaire de l'entreprise.
 - **Revue de la direction** : processus visant à établir un bilan global de l'efficacité des processus afin de détecter les opportunités d'amélioration ou les besoins en modification.
 - **Gestion des NC et des CAPA** : processus décrivant les dispositions prises pour assurer la gestion des non-conformités et des actions

correctives et préventives en vue de satisfaire aux exigences SMQ, produit ou client.

- **Gestion des Communications et des Enregistrements Réglementaires** : processus exposant les mesures prises vis-à-vis des exigences en matière de communication avec les différents interlocuteurs de l'entreprise, issues des normes et réglementations applicables.
- **Gestion des Exigences Normatives et Réglementaires** : processus permettant de s'assurer de l'application et de la mise à jour des normes et réglementations applicables aux dispositifs.
- **Gestion des risques** : processus visant à identifier, maîtriser et surveiller les risques liés aux dispositifs durant l'ensemble de son cycle de vie. Il est appelé par de nombreux autres processus.
- **Gestion des modifications** : processus évaluant l'impact, selon une analyse des risques, d'une modification sur le SMQ ou sur un dispositif vis-à-vis de la conformité aux exigences applicables.
- **Management des ressources** :
 - **Gestion des Ressources Humaines** : processus décrivant l'ensemble des mesures pour mettre à disposition les ressources humaines nécessaires aux projets en cours et à venir.
 - **Gestion des Locaux et des Équipements** : processus décrivant l'ensemble des mesures pour mettre à disposition les ressources matérielles nécessaires aux projets en cours et à venir.
 - **Gestion des Équipements de mesure et de contrôle** : ce processus est spécifiquement appliqué aux équipements effectuant des mesures métrologiques participant à l'établissement de la conformité d'un dispositif. Il a pour but de d'établir et de maintenir la conformité métrologique des équipements.
 - **Validation des logiciels de l'entreprise** : processus permettant d'assurer le bon fonctionnement des logiciels entrant en jeu dans le macroprocessus de réalisation du produit.

- **Validation et sauvegarde du système documentaire** : processus assurant une mise à disposition résiliente du système documentaire à l'ensemble des personnes concernées en fonction de leurs habilitations.
- **Document unique** : le document unique n'est pas un processus. Il s'agit d'un document requis par le code du travail. Il présente les dangers auxquels sont soumis les collaborateurs. Il détermine les risques associés et décrit les moyens mis en place par l'entreprise pour les maîtriser permettant ainsi de protéger le personnel.
- Réalisation du produit :
 - **Conception et développement** : processus décrivant les dispositions de l'entreprise pour satisfaire aux exigences réglementaires et normatives à partir de la conception jusqu'à l'obtention du marquage CE. Ce processus est étroitement lié aux autres processus contenus dans la réalisation du produit.
 - **Gestion des exigences clients** : processus permettant de déterminer et formaliser les exigences clients afin de les satisfaire.
 - **Identification et traçabilité** : processus visant à apporter une traçabilité du dispositif sur l'ensemble de son cycle de vie conformément aux exigences réglementaires.
 - **Production et Prestation de Service** : procédure assurant la planification de l'ensemble des éléments nécessaires à la production ou à la prestation de service.
 - **Validation de la production** : processus s'assurant de la qualification des équipements et de la validation des procédés entrant dans la fabrication d'un dispositif.
 - **Gestion des risques, des bénéfices, et du rapport B/R** : élément prolongeant le processus de gestion des risques, celui-ci s'applique uniquement à un dispositif et a pour but d'évaluer la pertinence de ce dernier en définissant l'apport thérapeutique nuancé par les risques liés à son utilisation.

- **Ingénierie de l’Aptitude à l’Utilisation** : processus par lequel sont maîtrisés les risques d'utilisation conformément à l'utilisation prévue du dispositif par son utilisateur.
- **Informations fournies aux utilisateurs** : processus par lequel est généré l'ensemble des informations fournies à l'utilisateur participant à la bonne utilisation du dispositif : notice, étiquetage, formation, ...
- **Sécurité Électrique** : processus de maîtrise des risques appliqué à la sécurité électrique en lien avec l'IEC 60601-1.
- **Cycle de vie du logiciel** : processus de maîtrise des risques appliqué au logiciel en lien avec l'IEC 62304.
- **Gestion de la cybersécurité** : processus de maîtrise des risques appliqué à la cybersécurité.
- Mesurage, analyse et amélioration :
 - **Mesure, Analyse et Amélioration** : processus assurant l'application de l'amélioration continue au sein de l'entreprise.
 - **Évaluation Biologique** : l'évaluation biologique est applicable lorsqu'un dispositif rentre en contact avec la peau d'un humain, ce processus a pour but d'assurer sa réalisation
 - **Évaluation Clinique** : processus visant à produire, collecter, analyser et évaluer les données cliniques dans le but d'apporter suffisamment de données permettant d'attester de l'intérêt clinique du dispositif.
 - **Investigation clinique** : processus visant à planifier, réaliser et rapporter une investigation clinique. Les données cliniques générées lors de l'investigation viennent compléter l'évaluation clinique du dispositif.
 - **Surveillance Après Commercialisation** : processus déterminant les éléments pertinents à surveiller après la commercialisation dans l'optique d'assurer le maintien de la sécurité et de la performance du dispositif sur le marché.

- **Suivi Clinique Après Commercialisation** : processus assurant la bonne gestion des données cliniques issues des dispositifs sur le marché permettant la mise à jour de l'évaluation clinique du dispositif.
- **Vigilance** : activité de surveillance des dispositifs mis sur le marché permettant la remontée de données cliniques. La matériovigilance a pour but principal le signalement d'incidents graves auprès des autorités compétentes.
- **Gestion des achats** : le processus de gestion des achats regroupe la gestion des activités en lien avec l'obtention d'éléments extérieurs à l'entreprise et participant à la création d'un produit ou d'un service.
- **Audits** : processus visant à planifier, réaliser et rapporter les audits. Ces derniers sont un moyen de contrôle pour l'entreprise afin d'assurer la conformité d'un produit, d'un processus ou d'un service. Cependant, l'entreprise est aussi susceptible de recevoir un audit, dans ce cas, il faut être capable de s'y préparer.
- **Marketing, vente et contact commercial avec les clients** : processus permettant d'encadrer les relations commerciales, de gérer les ventes, d'identifier les insatisfactions et les besoins clients. Ce processus a pour principal objectif de sensibiliser les personnes en relation avec les clients à ne pas rater d'éléments qui pourraient rentrer dans la SAC.
- **Gestion des réclamations** : processus permettant d'assurer l'enregistrement et le bon traitement des réclamations clients dans l'objectif d'améliorer la qualité des produits et services de l'entreprise.

3. Cartographie

L'ensemble des processus de l'entreprise ainsi que les principales interactions entre eux sont représentés dans la cartographie disponible en annexe B.

ii. Structure documentaire

1. Types documentaires

Le SMQ est composé de documents de types et de valeurs différents. Chacun des documents ayant son rôle au sein de la documentation. Les principaux types documentaires sont les suivants :

- **La procédure (SOP)** : document qui définit les grandes exigences appliquées à un processus. Elle doit être générale, résumant le processus de manière claire. Elle peut être illustrée de tableaux et de logigrammes. Chaque SOP et ses documents associés sont créés à la même période afin d'être applicables en même temps. Quand le processus est complexe et qu'il contient des thèmes très différents, une SOP générale est créée et des sous-SOP peuvent être initiées.
- **Le mode opératoire (MOP)** : document décrivant en détail la méthodologie à suivre pour une opération précise. Il doit être illustré (exemples : photographies, copies d'écran, présentation powerpoint, style didactique) et doit répondre aux questions «qui?», «quand?», «comment?» et «où?». Ce document est dynamique et opérationnel. Le MOP donne des instructions claires et précises des tâches à effectuer afin de répondre aux exigences formulées dans la procédure.
- **Le formulaire (FOR)** : document d'enregistrement lié à une procédure ou un mode opératoire, il constitue le niveau le plus opérationnel de documentation. Le cadre imposé par le formulaire est strict, il s'agit pour l'opérateur de n'avoir qu'à compléter la trame sans en dévier.
- **Les enregistrements** : document de sortie d'un processus contenant des données. Ils servent à apporter la preuve de la conformité aux exigences et du fonctionnement efficace du système de management de la qualité. Est considéré comme un enregistrement n'importe quelle donnée peu importe le format ou le support répondant à une de ces 3 catégories :
 - Enregistrements relatifs à la conception, au développement et aux processus de fabrication affectant un dispositif médical ;
 - Enregistrements relatifs à la fabrication et/ou à la distribution d'un dispositif médical ou d'un lot de dispositif médical ;
 - Enregistrements démontrant l'efficacité opérationnelle de l'ensemble du SMQ.

Les types documentaires cités ci-dessus font partie des documents classiquement retrouvés dans l'ensemble des systèmes documentaires des entreprises. A ces

principaux documents, d'autres types documentaires peuvent être ajoutés en fonction du besoin :

- **Le descriptif (DES)** : document facultatif permettant une visualisation facilitée de l'ensemble des documents et des processus de l'entreprise.
- **La liste (LIS)** : document permettant de fixer et approuver des données en rapport avec la procédure ou le mode opératoire dont elle dépend. La liste n'a pas vocation à devenir un enregistrement.
- **Le tableau (TAB)** : document dynamique permettant le suivi de données dans le temps et d'assurer la surveillance du processus dont il dépend. Ce tableur est exporté en PDF, daté, visé, signé à un rythme défini permettant de garantir l'intégrité des données.
- **Le modèle (MOD)** : document électronique pouvant évoluer lors de son utilisation selon les besoins du rédacteur. Il peut servir de base à la création d'un autre document (trame pour les procédures, les formulaires, ...). Il peut aussi devenir un enregistrement, le modèle guide son utilisateur comme pour le formulaire mais cette fois de manière plus souple. L'utilisateur doit respecter l'architecture du document mais il peut l'étoffer afin de l'adapter au mieux.

Nous avons ajouté ces types documentaires supplémentaires dans le but d'apporter plus de précisions quant à la finalité des documents. Ceci permettant de faciliter la prise en main du système documentaire à l'ensemble des collaborateurs de l'entreprise.

De manière schématique, les différents types documentaires peuvent être hiérarchisés de la sorte :

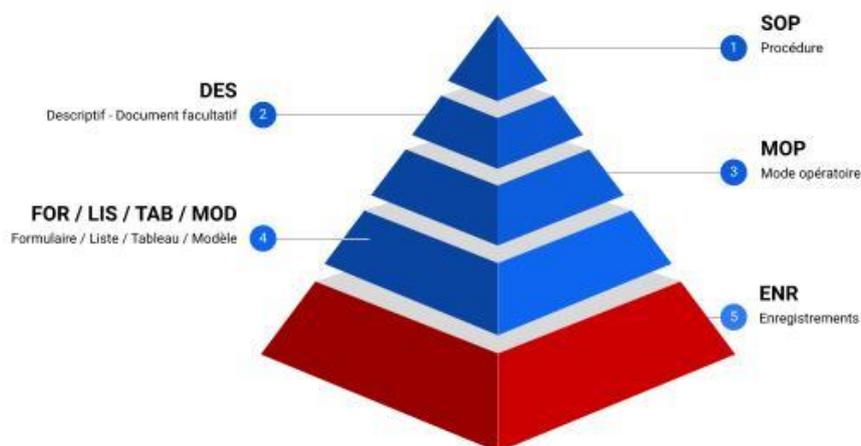


Figure 12 : Hiérarchie documentaire

Le schéma permet d'illustrer à la fois la hiérarchie mais aussi le volume de chaque type documentaire. Ainsi, une procédure chapote plusieurs documents qui lui sont liés. Une procédure correspondant généralement à un processus de l'entreprise.

2. Architecture documentaire

L'architecture documentaire correspond à l'agencement et aux interactions des documents entre eux. Elle peut être représenté schématiquement de la manière suivante :

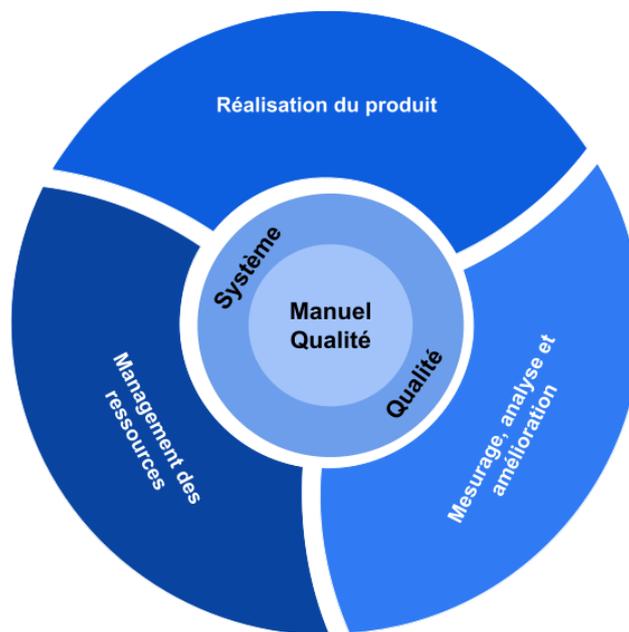


Figure 13 : Architecture documentaire

J'ai choisi de représenter le SMQ sous forme circulaire. Ceci ayant pour objectif de faire comprendre aux collaborateurs que le macro-processus transversal « système qualité » est au centre du SMQ et de l'entreprise. Les autres macro-processus plus spécifiques gravitant autour du central sont appliqués par des collaborateurs formés spécifiquement à ces derniers.

3. Nomenclature de la documentation

Chaque document, au moment de sa création, afin d'être facilement identifié par tous, est référencé. La difficulté majeure que nous avons rencontrée lors de la création de la nomenclature pour la documentation est de pouvoir faciliter la méthode d'archivage tout en étant capable de refléter son contenu et les liens entre documents.

Sur ces critères, nous avons mis en place la codification ci-dessous :

XX-YYY-WWW-00-v0

- **XX** : 2 lettres issues du macro-processus principal
- **YYY** : 3 lettres issue du processus
- **WWW-00** : Les 3 lettres correspondent à l'un des acronymes de type de document (SOP, MOP, ...), le numéro est incrémenté en fonction du nombre de documents du même type rattachés au sous processus.
- **v0** : La version est incrémentée à chaque modification.

Exemple : Le document "Gestion des documents et des enregistrements" est une procédure, c'est la seule procédure de gestion documentaire, elle se trouve dans le Système Qualité et en est à sa première version, son code est donc : SQ-GDE-SOP-01-v01.

Je reconnais que la codification proposée est plus complexe que celle que nous pouvons retrouver dans d'autres système qualités. Afin de comparer de façon non exhaustive les autres types de nomenclatures existants, un comparatif est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Comparaison entre différentes nomenclatures de SMQ

Nomenclature	Point fort	Point faible
Procédure de gestion des documents et des enregistrements	<ul style="list-style-type: none"> • Facilité d'appropriation 	<ul style="list-style-type: none"> • Nomenclature longue • Aucune traçabilité documentaire
PRO.2-Gestion des documents et des enregistrements-v01	<ul style="list-style-type: none"> • Facilité d'appropriation • Traçabilité documentaire partielle 	<ul style="list-style-type: none"> • Nomenclature Longue
SQ-GDE-SOP-01-v01	<ul style="list-style-type: none"> • Traçabilité documentaire complète facilitée • Polyvalence 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté d'appropriation

La codification que nous avons créée met en évidence une racine commune entre une SOP et ses documents associés, permettant de faire le lien entre les documents du SMQ. Par conséquent, la recherche d'un document associé à une SOP pour consultation ou utilisation est facilitée. La codification renseigne aussi le sujet principal

du document ainsi que son niveau de maturité grâce à son numéro de version. Cette codification est appliquée à l'ensemble du SMQ.

4. Nomenclature des enregistrements

Les enregistrements suivent une nomenclature dérivée de la nomenclature du SMQ. Notre préoccupation principale lors de la création de la codification est le risque de création de doublon. C'est pourquoi nous avons décidé de mettre en place une codification ayant pour première donnée d'entrée une notion temporelle. Chaque enregistrement est référencé par la codification suivante :

AAMM-XX-YYY-00

- **AAMM** : Date de la création du document
- **XX** : Numéro incrémental en fonction du nombre de documents de même YYY-00 édités le même mois et année.
- **YYY-00** : processus dont dépend l'enregistrement, ce code est unique et est attribué à la création du formulaire ou du modèle servant à l'enregistrement. La partie numérique est incrémentée en fonction du nombre de FOR ou MOD du même processus. C'est pourquoi, il est utile de créer une liste répertoriant l'ensemble des codes attribués.

Exemple : la quatrième analyse des risques du mois est effectuée le 3 mai 2022, le formulaire d'analyse est le deuxième document d'enregistrement rattaché au processus de gestion des risques (RIS) : la nomenclature de l'enregistrement est : 2205-04-RIS-02.

La nomenclature YYY-00 est rappelée dans le formulaire ou le modèle afin de faciliter son usage.

La codification met en évidence le lien entre le SMQ et les enregistrements. De plus, elle permet une traçabilité dans le temps et empêche les duplicatas de référence.

iii. Cycle de vie du SMQ

1. Étapes de création de la documentation

Les documents doivent suivre le circuit suivant avant d'être diffusés au sein de l'entreprise :

1. **Rédaction** : création du document par un opérationnel du processus ou par un membre du service qualité,
2. **Vérification** : il s'agit de s'assurer de la cohérence et de la pertinence du document,
3. **Approbation** : mise en application du document par le responsable du processus.

Les rôles ainsi que les compétences associées sont précisés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5: Rôle et compétences des acteurs du SMQ

Étape	Rôle	Compétence
Rédaction	Rédacteur	<ul style="list-style-type: none">- crée et modifie les documents du SMQ,- travaille en concertation avec les différentes personnes concernées par le document,- coordonne le cycle complet de la rédaction jusqu'à l'approbation, incluant sa mise à jour régulière.
Vérification	Vérificateur	<ul style="list-style-type: none">- est compétent pour assurer la vérification des informations du document,- ne peut être rédacteur du document,- peut être également approbateur du document.
Approbation	Approbateur	<ul style="list-style-type: none">- doit s'assurer que le document est cohérent avec le système qualité établi,- doit s'assurer que le document a été vérifié par les personnes appropriées,- autorise sa mise en application,- ne peut être rédacteur du document,- peut être également vérificateur du document.

2. Durée de vie et modification de la documentation

Les documents du SMQ doivent avoir une durée de vie limitée dans le temps à partir de leur approbation initiale. Ceci permettant de s'assurer de la pertinence du document

via une mise à jour régulière. L'état de l'art considère que tout document doit être revu au moins une fois tous les 3 ans par le rédacteur ou une personne désignée par le service qualité. Si au terme de ces 3 ans, le document est toujours valide, il peut être prolongé. Tout document ne peut être prolongé qu'une seule fois. La personne signant la prolongation s'engage à avoir relu le document. La prolongation est approuvée par une personne du service qualité. Pour les documents sous la responsabilité du service qualité, il est concevable dans une startup ou PME que la personne signant la prolongation soit la même que celle qui l'approuve. Toutefois, il est préférable que l'approbation soit effectuée par un tiers, dans ce cas, la direction.

La nouvelle validité prend effet à la date d'approbation de la prolongation, pour une durée de 3 ans, dans la mesure où le document est revu avant la date d'expiration de sa validité.

Cependant, rien n'empêche de revoir le document avant son échéance. Dans le cas où le document est modifié, la modification se fera sous couvert d'appliquer la procédure de gestion des modifications mis en place dans l'entreprise. Chaque modification d'un document du SMQ est évaluée quant à son incidence sur les autres documents du SMQ ou sur le fonctionnement des processus eux-mêmes ainsi que sur les dispositifs produits par l'entreprise. Le cas échéant, elle peut générer l'ouverture d'une demande de modification du DM selon la procédure gestion des modifications.

Dans le cas où le document est modifié, le numéro de version est incrémenté. Un historique des modifications permettant une traçabilité des versions est présent sur la page de garde (cf Annexe C). En revanche si le document est seulement prolongé, la version n'évolue pas.

3. Péremption et durée de conservation de la documentation

Lorsqu'un document est obsolète lors d'une révision, annulation ou remplacement, l'ancienne version est déplacée du dossier "APPLICABLE" vers le dossier "ARCHIVE". La mention "PER-" est ajoutée au début du nom du fichier (exemple : PER-SQ-GDE-SOP-01-v01).

Les documents périmés sont conservés pendant une durée au moins égale à la durée de conservation des enregistrements produits dans le cadre du document considéré, et à minima pendant 10 ans. Un cas particulier est à appliquer à la documentation

technique (dont les IUD attribués) qui doit être conservée au moins 10 ans à partir de la mise sur le marché du dernier DM. Dans le cas des dispositifs implantables, cette durée est portée à au moins 15 ans. (Article 10.8 du règlement).

Les enregistrements sont conservés la même durée que les documents.

4. **Bonnes pratiques documentaires et intégrité des données**

Les données des documents doivent répondre aux exigences ALCOA :

- **Attributable (Attribuable)** : il doit être possible d'identifier qui a généré ou modifié la donnée et quand cela a eu lieu. C'est pourquoi tous les documents sont visés et signés. Une liste des visas et des signatures existe afin de faciliter l'identification.
- **Legible (Lisible)** : la donnée doit être lisible, et ce, pendant toute sa durée de vie.
- **Contemporaneous (Contemporaine)** : la donnée est enregistrée au moment où elle est générée.
- **Original (Originale)** : la donnée est conservée dans son état original ou en copie certifiée.
- **Accurate (Exacte)** : la donnée doit être exacte et fiable. Elle est vérifiée si nécessaire et les modifications apportées sont expliquées.

Afin de répondre aux principes ALCOA, les bonnes pratiques documentaires à adopter sont les suivantes :

- Pour les **documents papiers** :
 - Imprimer les documents de façon extemporanée,
 - Écrire au stylo,
 - S'il y a une erreur ou une modification à apporter, ne jamais raturer, effacer ou utiliser du correcteur. Dans ce cas rayer proprement, justifier la rayure, la dater et la signer.
 - Dater, viser et signer chacun des documents.
 - Archiver les documents papiers.

- Pour les **documents informatiques** :
 - Utiliser les documents issus du réseau,
 - Exporter les documents au format PDF,
 - Date, viser, et signer les documents PDF,
 - Effectuer des sauvegardes régulières sur des supports différents de manière à garantir le moins de perte de données en cas de restauration.

d. Gestion des risques, des bénéfices et du rapport Bénéfice/Risques

La gestion des risques, des bénéfices et du rapport B/R est une notion clef du règlement. C'est l'obtention d'un rapport B/R le plus favorable possible et le maintien de ce dernier qui justifie la pertinence de l'accès au marché du dispositif via l'obtention du marquage CE.

Ce processus complexe peut-être représenté schématiquement de la manière suivante :

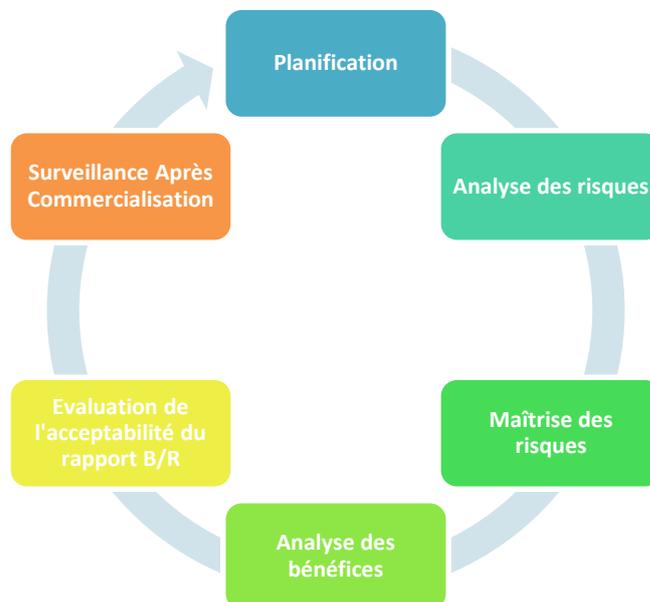


Figure 14: Représentation schématique du processus de gestion des risques, des bénéfices et du rapport B/R.

i. Plan de gestion des risques, des bénéfices et du rapport bénéfices/risques

Le plan de gestion des risques, des bénéfices et du rapport B/R permet d'établir pour chaque dispositif les moyens mis en place par l'entreprise afin d'assurer le processus de gestion du rapport B/R. Le plan de gestion du rapport B/R peut être un document

distinct ou être intégré à d'autres documents. Il peut se suffire à lui-même ou faire référence à d'autres documents, tels que les plans d'évaluation clinique, d'évaluation biologique et d'évaluation de l'aptitude à l'utilisation ou de SAC.

Le plan de gestions du rapport B/R doit faire référence à minima aux éléments suivants :

- **Informations sur le dispositif** : il s'agit de définir clairement sur quel dispositif porte le processus : dénomination commerciale, description du dispositif, schéma, IUD, identification du fabricant, éventuels accessoires, etc.
- **Identification du contexte** :
 - **Médicale** : alternatives (DM ou médicament), attentes et consensus des professions de santé, attentes des patients
 - **Etat de l'art** : identifier les possibilités et les limites techniques envisageables, identifier des produits similaires utilisant les mêmes technologies que ce soit un DM ou non.
 - **Vigilance et autorités** : identification des problèmes rencontrés par les dispositifs de générations précédentes, des dispositifs équivalents ou informations ressortant des avis émis par les ANC.
- **Identification des ressources** : ressources matérielles et humaines permettant d'assurer le bon déroulement du processus. Il est notamment attendu d'identifier la ou les personnes responsables du processus.
- **Prise en compte de l'opinion des patients** : Il est raisonnablement envisageable qu'une personne dont le pronostic vital est engagé ne conçoit pas le risque ou le bénéfice de la même manière qu'une personne en pleine santé. C'est pourquoi, il est important de prendre en compte la perception des patients dans la définition de bénéfice et de risque. Il est alors utile de fonctionner avec des groupes de patients représentatifs de l'utilisation prévue (sexe, âge, état de santé, niveau social, ...). Le but étant de déterminer : la perception des risques, des bénéfices et du rapport B/R par le patient.
- **Critères pour l'analyse et l'acceptabilité des risques, des bénéfices et du rapport B/R** : les critères d'analyses sont définis de manière à favoriser l'objectivité des estimations. Les critères d'acceptabilité sont déterminés en

fonction du contexte et de l'opinion du patient. Ces critères d'acceptations seront utiles afin de justifier de l'arrêt de la maîtrise d'un risque, l'acceptation du risque résiduel global et du rapport B/R. Des seuils seront aussi déterminés afin de discriminer les risques et les bénéfices devant être particulièrement suivis lors de la SAC.

- **Revues** : il s'agit de planifier une phase de revue complète du processus afin de s'assurer que l'ensemble des données de sorties sont cohérentes avant évaluation par l'ON.
- **Suivi après commercialisation** : à cette étape, il s'agit essentiellement de définir que l'entreprise s'engage à suivre des éléments issus du processus lors de la SAC.

Le plan de gestion du rapport B/R est un document évolutif qui doit être révisé et mis à jour tout au long du cycle de vie du dispositif médical à mesure que de nouvelles informations sont disponibles. Il convient de collecter des informations en continu, même une fois le dernier dispositif médical vendu et mis sur le marché. Les modifications apportées au plan de gestion des risques devront être tracées.

ii. Dossier de gestion des risques, des bénéfices et du rapport bénéfices/risques

Le dossier de gestion des risques, des bénéfices et du rapport B/R est un document central pour la DT du dispositif. Il regroupe de nombreuses informations transversales sur ce dernier. Le dossier du rapport B/R comprend l'ensemble des enregistrements créés au cours d'activités de gestion du rapport B/R sur le dispositif tout au long de son cycle de vie, de sa conception initiale à sa mise hors service et mise au rebut définitive. Il permet de statuer sur le rapport B/R du dispositif et de faciliter la prise de décision lors de l'évaluation par l'ON ou lors de modifications du dispositif.

Le dossier du rapport B/R doit contenir à minima les informations suivantes :

- **Plan de gestion des risques, des bénéfices et du rapport B/R** : cf IV.d.i
- **Spécifications du dispositif** : il s'agit de rentrer dans le détail de ce qu'est le dispositif : plans techniques, principe de fonctionnement, caractéristiques physico-chimique, processus de fabrication, degré d'innovation, informations réglementaires, cycle de vie, sécurité électrique, logiciel, compatibilité biologique ...

- **Utilisation prévue** : cf IV.b.i.1
- **Analyses des risques** : cf IV.d.iii.2
- **Maitrise des risques** : cf IV.d.iii.4
- **Analyse des bénéfiques** : cf IV.d.iv.2
- **Analyse du rapport B/R** : cf IV.d.v.2
- **Informations fournies à l'utilisateur** : il s'agit de faire le lien entre les exigences exprimées par l'analyse de risque lors de l'étape de maîtrise et leur intégration dans les IFU.
- **Conclusion sur les activités de gestion des risques** : cette conclusion correspond à la donnée de sortie de la revue du processus. Si le processus s'est déroulé correctement, dans la conclusion doit apparaître la notion d'acceptation du rapport B/R et être datée et signée par le responsable du processus.
- **Surveillance après commercialisation** : il convient de définir des indicateurs dans l'objectif d'affiner l'analyse du rapport B/R lorsque des doutes subsistent sur la véracité des estimations. La nécessité de suivre une donnée est établie en fonction du niveau de risque et des incertitudes autour de l'estimation.

Il n'est pas nécessaire que le dossier de gestion du rapport B/R contienne physiquement tous les enregistrements et documents connexes requis. Les enregistrements et les documents connexes peuvent faire partie de dossiers requis par d'autres systèmes, tels que le SMQ.

iii. Gestion des risques

Le risque se définit comme la combinaison des probabilités d'apparition d'un dommage et de la sévérité de celui-ci. La gestion des risques est une exigence réglementaire applicable à tous les dispositifs médicaux. Il s'agit d'identifier, de maîtriser et de surveiller les risques liés au dispositif durant tout son cycle de vie.

L'acceptation des risques est évaluée au regard du rapport B/R, la présente section inclut des moyens de gestion du rapport bénéfice/risque mais est accompagnée d'une partie spécifique (cf IV.d.v).

La gestion des risques telle que présentée dans cette partie est applicable de manière macroscopique à la mise sur le marché d'un dispositif. Elle est à distinguer de l'approche par les risques qui est une exigences réglementaire et normative s'appliquant à l'ensemble des processus de l'entreprise. Elle suit les mêmes règles que celle de la gestion des risques mais ne nécessite pas le même degré d'implication. A titre d'exemple, la réalisation d'une analyse de risque de l'impact d'une modification d'une procédure du SMQ se satisfera d'une analyse des risques simplifiée (plus simple que celle décrite dans les paragraphes suivants).

La gestion des risques tel que présentée dans les sections suivantes correspond à l'approche proposée par la norme ISO 14971 : 2019. Toutefois, la norme ne permettant pas de répondre à l'ensemble des exigences réglementaires certaines parties seront complétées et nuancées.

1. Généralités

La gestion des risques est un processus complexe. Elle peut être décomposée en 6 étapes principales :

- **Analyse des risques** : étape d'identification, de définitions, et de quantification des risques.
- **Évaluation des risques** : il s'agit d'évaluer si les risques analysés précédemment sont acceptables tels qu'ils sont ou s'ils doivent être maîtrisés.
- **Maitrise des risques** : processus consistant à réduire l'occurrence ou la gravité d'un risque autant que possible.
- **Evaluation du risque résiduel global** : phase de quantification des risques n'ayant pu être complètement maîtriser.
- **Examen de la gestion des risques** : il s'agit de prendre du recul et d'évaluer la bonne réalisation de l'ensemble des étapes précédentes
- **Activité de production et de postproduction** : surveillance des données afin de maintenir à jour la gestion des risques.

Les 6 étapes sont représentées dans le schéma ci-dessous :

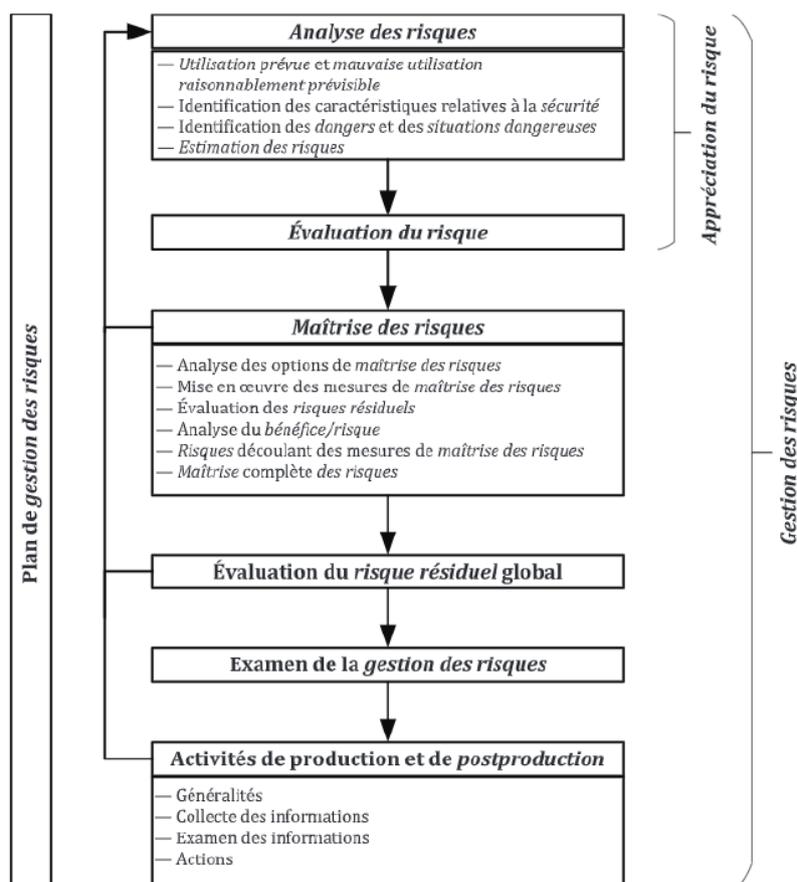


Figure 15 : Représentation schématique de la gestion des risques selon la NF EN ISO 14971:2019

2. Analyse des risques

a. Utilisation prévue et mauvaise utilisation raisonnablement prévisible

Il convient d'utiliser les données issues de l'utilisation prévue du dispositif afin de définir les risques inhérents à l'utilisation du dispositif à ses fins médicales. Les informations à prendre en compte sont :

- L'indication médicale prévue
- La population de patients
- La partie du corps ou le type de tissu avec lequel il entre en interaction
- Le profil de l'utilisateur,
- L'environnement d'utilisation
- Le principe de fonctionnement

L'utilisation prévue correspond à une combinaison de l'ensemble des informations. Pour un seul dispositif, plusieurs utilisations prévues peuvent exister. Dans ce cas, la gestion des risques se fera pour chaque utilisation prévue.

Suite à une définition holistique de l'ensemble des utilisations prévues, le fabricant peut anticiper la mauvaise utilisation raisonnablement prévisible du dispositif. Elle se définit comme l'utilisation du dispositif médical dans des conditions ou à des fins non prévues par le fabricant, mais pouvant résulter d'un comportement humain envisageable. Ces mauvaises utilisations peuvent être :

- Une erreur d'utilisation : inattention, chevauchement, erreur ;
- Une mauvaise utilisation intentionnelle ;
- Une utilisation intentionnelle du dispositif à des fins médicales autres que celles prévues par le fabricant.

Des scénarios de mauvaise utilisation raisonnablement prévisibles peuvent être identifiés grâce à des utilisations simulées lors du processus d'IAU ou par une analyse d'utilisation réelle après la production du dispositif définitif. Les mauvaises utilisations peuvent être identifiées tout au long du cycle de vie du dispositif. La mauvaise utilisation peut aussi être due à de mauvaises habitudes de travail, à une perception inadaptée du risque, à des connaissances limitées des conséquences ou à un manque de clarté des procédures de fonctionnement.

Exemple : Un dispositif à usage unique est conçu pour n'être utilisé qu'une seule fois. Il est vraisemblablement possible que des utilisateurs réutilisent le dispositif (erreur d'utilisation). C'est pourquoi il est nécessaire d'informer et d'avertir l'utilisateur quant au risque de réutiliser le dispositif. Le processus d'IAU démontrerait alors que l'éducation des utilisateurs permettrait de diminuer le risque d'erreur d'utilisation. Cependant, il n'est pas exclu que, malgré ces informations, l'utilisateur fasse une mauvaise utilisation intentionnelle du dispositif.

b. Identification des caractéristiques relatives à la sécurité.

Il est crucial d'identifier les éléments du dispositif pouvant nuire à la sécurité du patient et/ou de l'utilisateur. Le fabricant est responsable de définir ces caractéristiques quantitatives ou qualitatives et d'en définir les limites si applicables.

Exemple :

- Caractéristiques de sécurité qualitatives : utilisation d'un courant continue, absence d'arrêtes tranchantes, stérilité, ...
- Caractéristiques de sécurité quantitatives : utilisation d'un courant continu d'une tension minimale de X jusqu'à Y, émission d'ondes électromagnétiques ne dépassant pas les seuils W.

Ces caractéristiques de sécurité sont en lien direct avec les EGSP.

c. Identification des dangers, des situations dangereuses, et des dommages

Un risque est un danger qui lors d'une situation dangereuse entraîne un dommage sur le patient. Un risque est caractérisé par un couple gravité et probabilité. Que nous considérons l'apparition du danger, la survenue de la situation dangereuse en cas de danger ou l'apparition du dommage en cas de situation dangereuse, chacun des événements est porté par des probabilités qui lui son propre. Quant à la gravité elle, est portée par l'impact du dommage sur le patient.

Leurs interactions sont représentées dans le schéma ci-dessous :



Figure 16 : Interaction danger, situation dangereuse, dommage avec 2 exemples simplifiés.

Les dangers associés au dispositif médical peuvent être déterminés à partir de l'utilisation prévue et de la mauvaise utilisation raisonnablement prévisible, et des caractéristiques relatives à la sécurité, comme indiqué précédemment.

Les dispositifs peuvent provoquer des dommages que s'il survient une combinaison d'évènements entraînant une situation dangereuse. Cette séquence d'actions peut inclure une suite chronologique, des liens de causes à effet ou des évènements concomitants. Une situation dangereuse peut apparaître même en l'absence de

défaillance, c'est-à-dire dans le cadre de l'utilisation normale du dispositif (exemple : bistouri : élément tranchant → utilisation normale → coupure).

Dans les cas où une situation dangereuse survient uniquement à la suite d'une défaillance, la probabilité d'occurrence d'une défaillance n'est pas identique à la probabilité d'occurrence d'un dommage (probabilité de la défaillance > probabilité du dommage). Une défaillance n'entraîne pas nécessairement une situation dangereuse et une situation dangereuse ne provoque pas toujours de dommages. Les défaillances peuvent être caractérisés de la manière suivante :

- **Défaillance aléatoire** : Les défaillances aléatoires sont généralement dues à des causes physiques ou chimiques, telles que la corrosion, la contamination, la contrainte thermique et l'usure. Pour de nombreuses défaillances aléatoires, il est possible de donner une valeur numérique à la probabilité d'occurrence de la défaillance.
- **Défaillance systématique** : Une défaillance systématique peut être provoquée par une erreur au cours d'une activité (C&D, Fabrication, ...). Elle donnera systématiquement lieu à une défaillance dès lors qu'une combinaison particulière d'éléments d'entrée ou de conditions environnementales survient, mais restera latente dans d'autres circonstances. Quantifier la probabilité de ce type de défaillance est complexe, ceci étant dû à la difficulté de prévoir l'origine de la défaillance ou au manque de données.
- **Vulnérabilité de sûreté** : Les vulnérabilités de sûreté peuvent entraîner des pertes de données, la divulgation d'informations personnelles de santé, un accès non autorisé aux enregistrements des patients, etc. Ces situations peuvent déclencher des séquences d'événements, pouvant à terme provoquer un dommage (blessure du patient ou atteinte aux biens).

d. Estimation des risques

L'estimation des risques consiste à quantifier et/ou à qualifier la probabilité ainsi que la gravité d'un dommage. Lorsqu'il dispose d'une quantité suffisante de données pour estimer la probabilité d'apparition d'un dommage, le fabricant utilisera une méthode quantitative. Dans le cas contraire, il est préférable d'utiliser une méthode qualitative. C'est notamment le cas pour les nouveaux dispositifs qui ne bénéficient pas des données d'investigation clinique ou de SAC.

D'une manière générale, je conseillerai d'opter pour une méthode semi quantitative afin de pouvoir faire corrélérer des estimations qualitatives avec des estimations quantitatives. Pour cela, comme pour une approche qualitative, il faut décider d'un nombre de niveaux de probabilité appropriés, en fonction de la confiance attendue dans les estimations.

1. Estimation du Niveau de Probabilité (NP)

Voici une proposition sous forme de tableau de l'estimation de la probabilité d'occurrence d'un dommage :

Tableau 6 : Proposition d'estimation de la probabilité d'occurrence d'un dommage.

Niveau (NP)	Occurrence	Probabilité	Pourcentage
5	Systematique	1	100%
4	Possible à chaque utilisation	1/10	10%
3	Possible en conditions normales	1/100	1%
2	Possible en conditions anormales	1/1 000	0.1%
1	Possible en conditions exceptionnels	1/10 000	0.01%
0	Impossible dans aucune situation	1/100 000	0.001%
-1	Seuil de détection	1/1 000 000	0.0001%

L'utilisation d'une méthode semi-quantitative permet de faire correspondre des valeurs discrètes (estimation qualitative) avec des valeurs continue (estimation quantitative) :

$$P = \frac{1}{10^{5-NP}}, \text{ Exemple : si } P=0,16 \text{ alors } NP=4,2$$

Afin d'obtenir plus de finesse dans l'estimation de la probabilité d'occurrence d'un dommage, nous pouvons développer la probabilité de la manière suivante :

$$P = \frac{P1+P2+P3}{3}$$

P1 = Probabilité du danger

P2 = Probabilité de la situation dangereuse

P3 = Probabilité du dommage

Ainsi la probabilité d'un risque s'exprime mathématiquement comme la combinaison de l'ensemble des probabilités d'obtenir celui-ci. En fonction de notre capacité à

évaluer la probabilité d'occurrence du risque, on utilisera 1, 2 ou 3 facteurs (P1, P2, P3). Toutefois nous utiliserons préférentiellement le plus de facteurs possible afin d'obtenir les estimations les plus fiables.

L'utilisation de valeurs continues permet de faciliter la mise à jour des données de l'analyse de risques lors de la remontée des informations de SAC et apporte plus de précision que les valeurs discrètes.

2. Estimation du Niveau de Gravité (NG)

De façon symétrique, l'estimation de la gravité d'un dommage peut se faire de la manière suivante :

Tableau 7 : Proposition d'estimation de la gravité d'un dommage.

Niveau (NG)	Gravité	Cotation
5	Mort	100 000
4	Critique	10 000
3	Grave	1 000
2	Modéré	100
1	Gène	10
0	Négligeable	1
-1	Seuil de détection	0,1

Une échelle de niveau de gravité est disponible en annexe C.

La gravité est égale à $G = 10NG$

3. Estimation du Niveau de Risque (NR)

Le niveau de risque d'un dommage est obtenu en croisant la probabilité d'occurrence et la gravité. Chaque couple probabilité - gravité est associé à un niveau de risque parmi 6 niveaux. Les actions de maîtrise et de surveillance sont menées proportionnellement au niveau de risque.

L'estimation matricielle du niveau de risques est disponible dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Estimation matricielle du niveau de risque.

Niveau de probabilité (NP)							Niveau de risque (NR)	
-1	0	1	2	3	4	5		
-1	0	1	2	3	4	5	5	Niveau de gravité (NG)
-2	-1	0	1	2	3	4	4	
-3	-2	-1	0	1	2	3	3	
-4	-3	-2	-1	0	1	2	2	
-5	-4	-3	-2	-1	0	1	1	
-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	0	
-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	-1	

D'un point de vue quantitatif grâce à une relation log/log :

- Le risque s'exprime comme le produit de la probabilité et de la gravité :

$$R = P \times G$$

- Le niveau de risque s'exprime comme le logarithme de base 10 du risque :

$$NR = \text{Log}(R, 10)$$

- Exemple : NP = 4 & NG = 3

- $P = \frac{1}{10^{5-4}} = 0.1$
- $G = 10^3 = 1000$
- $R = 0.1 \times 1000 = 100$
- $NR = \log(100) = 2$

Le Niveau de Risque global (NRg) se définit comme la somme de l'ensemble des NR.

3. Evaluation

L'ISO 14971:2019 exige une évaluation des risques estimés et de déterminer s'ils sont acceptables ou non. Cependant, la norme ne spécifie pas de niveau de risque acceptable. La notion d'acceptabilité des risques est développée par le règlement 2017/745 dans l'annexe I chapitre 1 au point 1 « que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard des bénéfices pour le

patient ». C'est-à-dire, qu'aucun risque ne peut être acceptable en tant que tel. Les risques ne sont acceptables qu'au regard du bénéfice qu'apporte le dispositif. De ce fait, aucun seuil d'acceptabilité ne peut être établi à cette étape. De surcroît, le règlement précise aussi qu'il convient d'« *éliminer ou réduire les risques autant que possible* ». Le « autant que possible » faisant référence à l'état de l'art. Il n'est par conséquent pas convenable d'accepter un risque avant d'avoir mis en place des moyens de mesure pour le réduire.

4. Maîtrise

Plusieurs options permettent de réduire les risques associés à un dispositif médical. Elles peuvent être utilisées seules ou être combinées. Le fabricant peut étudier différentes options pour réduire les risques à des niveaux acceptables autant que raisonnablement atteignables.

A l'annexe 1 chapitre 1 point 4 le règlement expose ceci : « *Pour réduire les risques, les fabricants gèrent ceux-ci de sorte que le risque résiduel associé à chaque danger ainsi que le risque résiduel global soient jugés acceptables. Lorsqu'ils choisissent les solutions les plus appropriées, les fabricants appliquent les principes suivants, dans l'ordre de priorité suivant :*

*a) éliminer ou réduire les risques autant que possible grâce à une **conception** et une fabrication sûres ;*

*b) le cas échéant, prendre des mesures de **protection** adéquates, notamment au besoin sous la forme d'alarmes, pour les risques qui ne peuvent être éliminés ; et*

*c) fournir des **informations de sécurité** (mises en garde/précautions/contre-indications) et, le cas échéant, une formation aux utilisateurs. Les fabricants informent les utilisateurs concernant tout risque résiduel »*

L'étape de maîtrise des risques peut se représenter de la manière suivante :

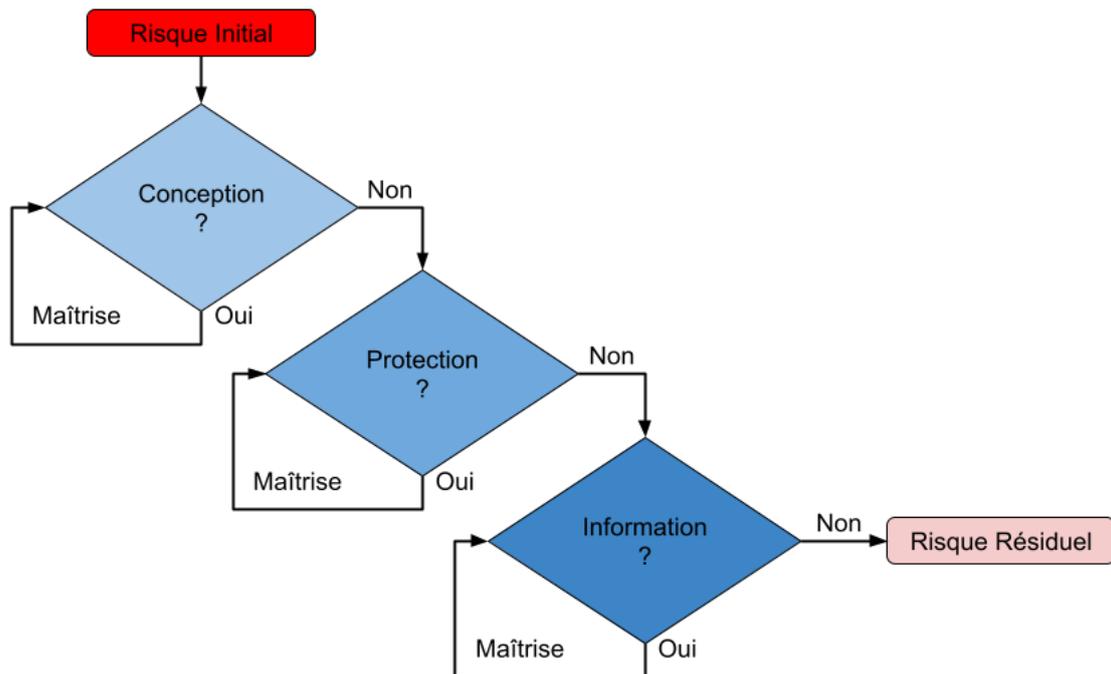


Figure 17 : Maîtrise des risques

L'état de l'art considère que la maîtrise des risques est terminée lorsque l'ensemble des moyens techniques disponibles ont été mis en place et que le dispositif n'est pas plus dangereux qu'un autre dispositif similaire. Une fois l'étape de maîtrise terminée, le fabricant procède à nouveau à une estimation du risque avec les moyens de maîtrise mis en place afin de quantifier la fraction de risque non maîtrisable que nous nommerons risque résiduel.

5. Evaluation du risque

Dans cette section, lorsque nous utiliserons le terme « accepter » cela signifie accepter que le risque ne peut être réduit d'avantage et non que nous acceptons le risque tel quel sans le confronter aux bénéfices du dispositif lors de l'utilisation prévue.

a. Evaluation du risque résiduel individuel

La gestion des risques s'effectuant pour chaque utilisation prévue, l'acceptabilité des risques se fait aussi pour chacune des utilisations. Dans un premier temps, il est nécessaire d'évaluer chaque risque résiduel individuellement. Un risque est acceptable si :

- Les possibilités techniques et les limites associées ont été prises en compte,
- Les différentes options de maîtrise ont été prises en compte,

- Les mesures de réduction sont conformes à l'état de l'art,
- Le niveau de risque est inférieur ou égal à celui présenté par les dispositifs déjà sur le marché utilisant les mêmes technologies,
- La réduction du risque n'altère pas le rapport bénéfice / risque global,
- Le rapport bénéfice/risque est favorable,
- Le cas échéant : les mesures de surveillance après commercialisation nécessaires sont identifiées.

Il est à noter que le règlement (annexe I, chapitre 1, point 4) exige que l'ensemble des risques résiduels identifiés doivent être mentionnés à l'utilisateur. Les risques résiduels doivent par conséquent apparaître dans les IFU.

Si l'ensemble des risques pris individuellement sont acceptables, il faut évaluer l'acceptabilité globale des risques résiduel.

b. Evaluation du risque résiduel global

De la même façon que pour les risques résiduels individuel, pour chaque utilisation prévue, les risques résiduels pris dans leur ensemble sont acceptables si :

- Tous les risques, pris individuellement, sont acceptés.
- Le rapport B/R est favorable.
- Le rapport B/R est supérieur ou égale à celui présenté par des alternatives médicales
- Le cas échéant : les mesures de surveillance après commercialisation nécessaires sont identifiées.

iv. Gestion des bénéfices

La notion de bénéfice clinique renvoie à l'incidence positive sur la santé d'une personne physique, se traduisant par :

- Des **résultats cliniques** significatifs, mesurables et pertinents pour le patient, y compris le(s) résultat(s) en matière de diagnostic,
- Une incidence positive sur la **prise en charge** de la santé du patient ou sur la **santé publique**.

De manière identique à la gestion des risques, le fabricant doit documenter l'ensembles des bénéfices

1. Identification des bénéfices

De manière tout à fait comparable au risque, le bénéfice correspond à un phénomène favorable, qui en cas d'utilisation prévue, conduit à une incidence favorable sur la santé du patient. Le bénéfice est aussi caractérisé par un couple, la probabilité et l'importance du bénéfice. Que nous considérons l'apparition du phénomène favorable, la survenue de l'utilisation prévue lors d'un phénomène favorable, ou l'apparition de l'incidence positive lors de l'utilisation prévue, chacun des évènements est porté par une probabilité qui lui est propre. Le bénéfice peut être de nature thérapeutique, peut permettre un diagnostic, ou peut améliorer la prise en charge du patient.

Le fabricant doit identifier les bénéfices en précisant pour chaque bénéfice :

- **Le phénomène favorable** : correspond à la ou les fonctions pour lesquelles le dispositif a été conçu,
- **L'utilisation prévue** : c'est-à-dire les indications médicales prévues pour le dispositif,
- **L'incidence positive pour le patient** : est la situation où le dispositif produit un résultat en lien avec le patient.

Leurs interactions sont représentées dans le schéma ci-dessous :

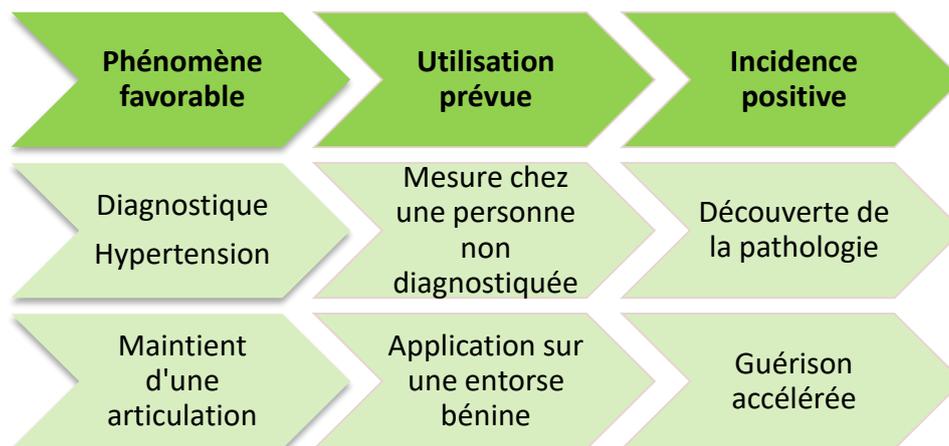


Figure 18: Interaction phénomène favorable, utilisation prévue et incidence positive avec 2 exemples simplifiés

2. Estimation des bénéfices

Le fabricant doit estimer la probabilité d'occurrence et l'importance pour la santé de chaque bénéfice, en tenant compte des données cliniques disponibles. Les données cliniques pertinentes étant en général issues de l'investigation clinique. Chaque bénéfice doit être estimé en fonction de son importance et de sa probabilité.

Dans le cas d'une finalité préventive (ex : chirurgie préventive, diagnostic), l'estimation d'un bénéfice tient compte du niveau de gravité du risque prévenu ou diagnostiqué. L'organisme doit estimer le bénéfice global pour chaque utilisation prévue.

La méthode d'estimation des bénéfices proposée ci-dessous est similaire à celle du risque.

a. Estimation du Niveau de Probabilité (NP)

Le niveau de probabilité pour le bénéfice s'exprime exactement de la même façon que pour le risque. (cf ci-dessus).

b. Estimation du Niveau d'Importance (NI)

De manière symétrique à celle de la probabilité, l'estimation du niveau d'importance d'un bénéfice peut se faire de la manière suivante :

Tableau 9 : Proposition d'estimation du niveau d'importance d'un bénéfice.

Niveau (NI)	Importance	Cotation
5	Vital	100 000
4	Nécessaire	10 000
3	Souhaitable	1 000
2	Modéré	100
1	Dispensable	10
0	Minime	1
-1	Seuil de détection	0,1

L'importance du niveau de bénéfice est égale à $I = 10NI$

c. Estimation du Niveau de Bénéfice (NB)

Le niveau de bénéfice est obtenu en croisant la probabilité d'occurrence et l'importance du bénéfice. Chaque couple probabilité - importance est associé à un niveau de risque parmi 6 niveaux :

Tableau 10 : Estimation matricielle du niveau de bénéfice.

Niveau de probabilité (NP)							Niveau de bénéfice (NB)	
-1	0	1	2	3	4	5		
-1	0	1	2	3	4	5	5	Niveau d'importance (NI)
-2	-1	0	1	2	3	4	4	
-3	-2	-1	0	1	2	3	3	
-4	-3	-2	-1	0	1	2	2	
-5	-4	-3	-2	-1	0	1	1	
-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	0	
-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	-1	

D'un point de vue quantitatif grâce à une relation log/log :

- Le bénéfice s'exprime comme le produit de la probabilité et de l'importance :

$$B = P \times I$$

- Le niveau de bénéfice s'exprime comme le logarithme de base 10 du bénéfice:

$$NB = \text{Log}(B, 10)$$

- Exemple : NP = 3 = & NI = 5

- $P = \frac{1}{10^{5-3}} = 0.01$
- $I = 10^5 = 100000$
- $B = 0.01 \times 100000 = 1000$
- $NB = \log(1000) = 3$

Le Niveau de Bénéfice global (NBg) se définit comme la somme de l'ensemble des NB.

v. Gestion de la balance Bénéfice/Risque

La gestion du rapport B/R doit être au centre des activités de l'entreprise. L'acceptabilité du rapport B/R est évaluée, pour chaque utilisation prévue :

- Pour chaque risque individuel, afin de pouvoir évaluer son acceptabilité, dans ce cas, il est question de comparer un risque au bénéfice global.

- Pour le risque global, afin d'évaluer l'acceptabilité de l'utilisation prévue, dans ce second temps, nous comparons l'ensemble des risques cumulés au bénéfice global.

Il n'y a pas un rapport B/R global pour un dispositif, mais un rapport B/R pour chacune des utilisations prévues pour le dispositif.

1. Généralités

a. Profils Bénéfices/Risques des utilisations prévues

En fonction de l'utilisation prévue un nombre limité et précis de risques/bénéfices existent. De ce fait, il faut déterminer les combinaisons de risques et bénéfices possibles, pour chaque utilisation prévue. Nous pouvons représenter cette combinaison de la manière suivante :

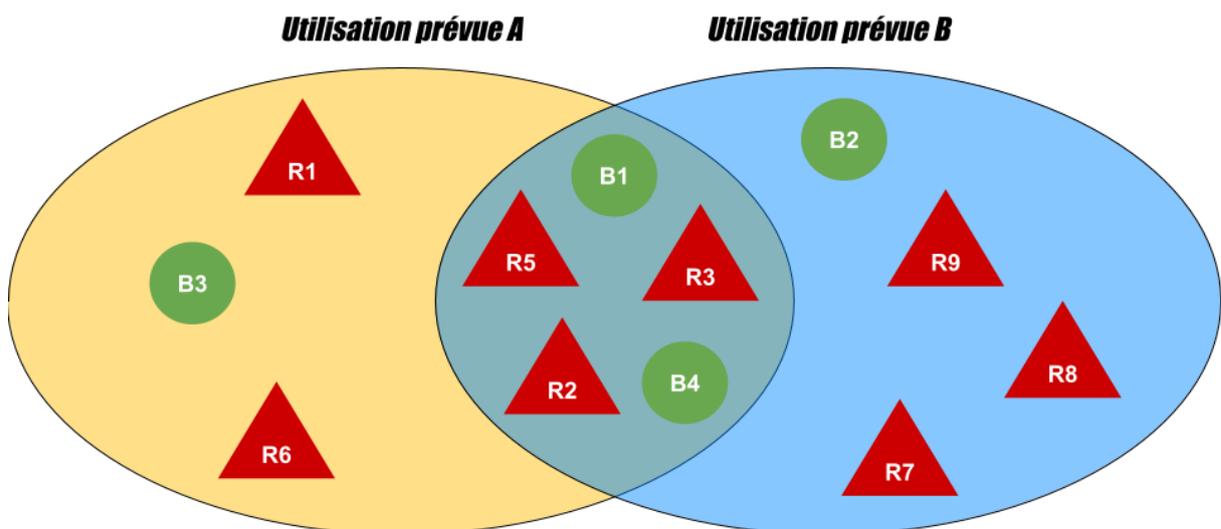


Figure 19 : Exemple de combinaisons bénéfiques / risques pour 2 utilisations prévues

Grâce à cette cartographie, nous pouvons constater aisément les bénéfices et les risques communs et spécifiques à chaque utilisation prévue. Il permet aussi de déterminer aisément le Niveau de Risque global (NRg) et le Niveau de Bénéfice global (NBg).

Dans le cas de l'exemple ci-dessous :

- Utilisation prévue A :
 - $NB_g = NB_1 + NB_3 + NB_4$

- $NRg = R1 + R2 + R3 + R5 + R6$
- Utilisation prévue B
 - $NB_g = NB2 + NB3 + NB4$
 - $NR_g = R2 + R3 + R5 + R7 + R8 + R9$

b. Multiple recours au dispositif pour obtenir un bénéfice

Certains dispositifs doivent être utilisés plusieurs fois avant de parvenir à produire un effet bénéfique. Dans ce cas, le patient et l'utilisateur sont exposés plusieurs fois aux risques liés à l'utilisation du dispositif avant d'obtenir le bénéfice. Nous pouvons citer comme exemple : les attelles ou les pansements qui sont portés plusieurs jours avant d'obtenir certains de leurs bénéfices.

Lors de la réalisation du rapport B/R, nous tiendrons compte de cette spécificité en multipliant le risque ou le NR par le nombre d'utilisations moyennes du dispositif avant d'obtenir le bénéfice. A titre d'exemple, une attelle de cheville dans le cas du traitement d'une entorse bénigne sera portée en moyenne 15 jours. Le NR sera donc multiplié par 15 afin de tenir compte de ce facteur.

c. Identification des bénéfices et risques clefs.

Lors de l'estimation du rapport bénéfice/risque pour chaque utilisation, de nombreux facteurs seront pris en compte. En règle générale, nous analyserons moins d'une dizaine de bénéfices par utilisation, mais pour les risques, ce nombre peut monter à plusieurs dizaines. Afin de faciliter le travail, il est utile de pouvoir identifier les bénéfices et les risques clefs, ceux impactant fortement le rapport B/R. Ces éléments clefs étant déterminant, ils seront à surveiller étroitement lors de la mise sur le marché.

Dans le cadre de la méthode proposé dans cette thèse, il est possible de déterminer les éléments clefs (NR ou NB (NX)) en fonctions du NR maximum et du NB maximum (NXm) :

- **Si $NX_m - NX > 2$** : il est possible de ne pas tenir compte de cet élément dans l'analyse du rapport B/R dans la mesure où ce dernier représente un risque ou bénéfice 100 fois plus faible comparé au plus important. Exemple : Si $NX_m = 4$ et $NX = 2$ le $NX_g = \log(10^4 + 10^2) = 4,004$. Le NX est donc négligeable d'un point de vue mathématique.

- **Si NXm-NX est compris entre 1 et 2** : d'un point de vue mathématique, l'impact du NX est faible comparé à celui NXm cependant il ne peut être écarté, en particulier, s'il présente une forte probabilité d'occurrence ou une gravité/importance haute. Ce risque ou bénéfice participe à l'analyse du rapport B/R. Il faudra réévaluer la pertinence de l'inclusion de cette donnée dans le rapport B/R grâce aux données de SAC.
- **Si NXm-Nx < 1** : nous considérerons que le risque ou le bénéfice est clef.

2. Estimation du rapport bénéfice/risque

La détermination du Niveau de Bénéfice/Risque (NBR) se déroule de manière similaire au NR et NB. Il correspond pour le rapport B/R individuelle au rapport entre le NR et le NBg, pour le rapport B/R global au rapport entre le NRg et NBg.

De manière matricielle le NBR est déterminé de la manière suivante :

Tableau 11 : Estimation matricielle du niveau du rapport B/R.

Niveau de bénéfice (NB)							Niveau B/R (NBR)	
-1	0	1	2	3	4	5		
0	1	2	3	4	5	6	-1	Niveau de Risque (NI)
-1	0	1	2	3	4	5	0	
-2	-1	0	1	2	3	4	1	
-3	-2	-1	0	1	2	3	2	
-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	
-5	-4	-3	-2	-1	0	1	4	
-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	5	

D'un point de vue quantitatif grâce à une relation log/log :

- Le rapport B/R s'exprime comme le rapport entre le bénéfice :
 - $BR = \frac{B}{R}$
 - Rapport B/R individuel : $BRi = \frac{Bg}{Ri}$
 - Rapport B/R global : $BRg = \frac{Bg}{Rg}$
- Le niveau de B/R se définit comme le logarithme du rapport B/R :
 - $NBR = \log(BR) = NB - NR$

- Exemple : Utilisation prévue A : $NRg = 1.9$ & $NB_g = 4.1$
 - $NBRg = 4.1 - 1.9 = 2.2$
 - $BRg = 10^{2.2} = 158$
 - De manière littérale, le dispositif dans le cadre de l'utilisation A présente 158 fois plus de chances de bénéfice que de risque.

3. Critères d'acceptabilité du rapport B/R

L'acceptabilité du rapport B/R se fait dans un premier temps sur les risques pris individuellement, puis dans un second temps, sur le risque global. L'acceptation du rapport B/R se fait pour chaque utilisation prévue.

a. Acceptabilité individuelle

L'acceptabilité du rapport B/R est évaluée pour chaque risque et pour chaque utilisation prévue :

1. L'état de l'art est-il appliqué ? Le dispositif est conforme aux exigences réglementaires en vigueur ?
2. Les options de maîtrise ont-elles été appliquées afin de réduire le risque autant que possible ?
3. L'ensemble des rapport B/R individuels est favorable ?

Si à l'ensemble des questions précédentes le fabricant peut répondre « oui » alors le rapport B/R individuel est accepté. Toutefois, il faudra porter une attention particulière aux risques pouvant entraîner un dommage mortel. Même si ces derniers sont portés par des probabilités faibles, ils peuvent ne pas être acceptable en fonction de l'indication médicale par exemple : diagnostique, prévention.

b. Acceptabilité globale

L'acceptabilité du rapport B/R est évaluée pour l'ensemble des risques pour chaque utilisation prévue :

1. Les rapports B/R individuels sont-ils acceptés ?
2. Le rapport B/R global est-il favorable ?
3. Le rapport B/R est-il au moins équivalent à d'autres dispositifs similaires ?
4. Les éléments devant être suivi lors de SAC sont-ils identifiés ?

Si à l'ensemble des questions précédentes le fabricant peut répondre « oui » alors le rapport B/R global est accepté.

Il est à noter que lors de l'acceptabilité du rapport BR global, le fabricant doit utiliser les seuils déterminés lors de la prise en compte des opinions patients. Ces derniers sont d'autant plus utiles lorsque le dispositif ne possède pas d'équivalent sur le marché.

Si nous pouvons aisément consentir qu'un NBRg favorable a une valeur positive, cela ne veut pas nécessairement dire que ce dernier est acceptable. Dans le cas d'un dispositif avec un NBRg favorable de 0,3, soit un rapport B/R de 1,99, il possède donc 1,99 fois plus de bénéfices que de risque. Si ce dispositif est indiqué dans de la prévention, celui-ci présentera un rapport B/R non acceptable car l'on ne consent pas de risque lorsque ce n'est « que » de la prévention. Par contre, si celui-ci permet de guérir une personne condamnée, dans ce cas, le dispositif présentera un rapport B/R acceptable.

vi. Surveillance Après Commercialisation

La surveillance a pour objectifs de lever les incertitudes, d'identifier de nouveaux risques ou bénéfices et de tenir compte de l'évolution du contexte dans lequel évolue le dispositif. La SAC comporte un sous processus dédié aux données cliniques dénommé Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC).

Un représentation schématique simplifiée des relations entre les différents éléments cités dans cette section est présentée ci-dessous :

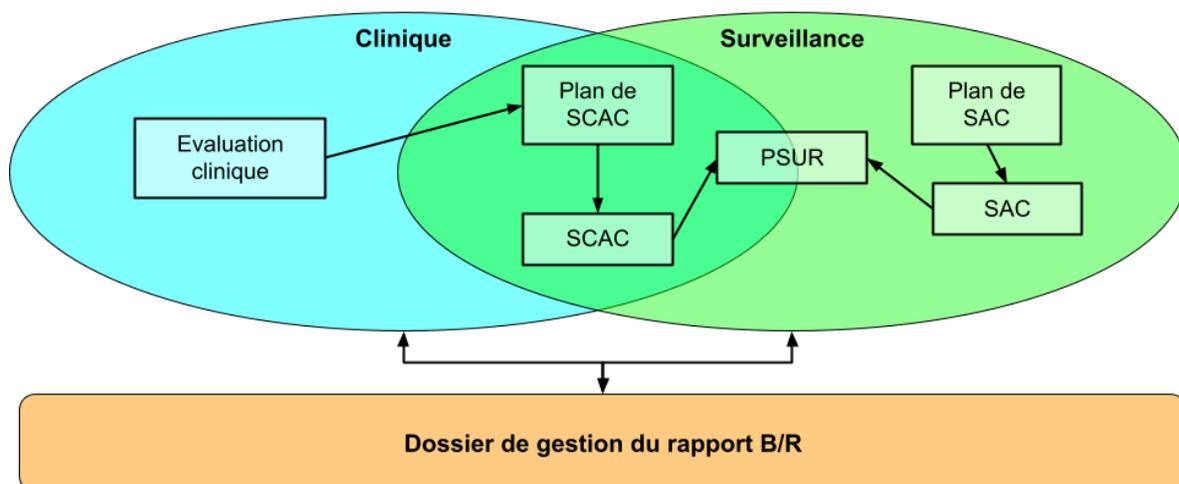


Figure 20 : Représentation schématique simplifiée du processus de SAC appliqué à la gestion du rapport B/R.

Le fabricant doit mettre en place dans ses processus des moyens de réception de l'information (processus passif) mais aussi de collecte de données (processus proactif).

La définition d'indicateurs permet de faciliter la démarche proactive. Les indicateurs sont définis pour les bénéfices et les risques clefs, ceux qui ont participé à la balance B/R. Ces derniers ayant un impact sur ce rapport, il est important de les surveiller activement en interrogeant régulièrement les utilisateurs ou les patients. En ce qui concerne les risques et les bénéfices non retenus pour l'évaluation du profil B/R ainsi que ceux non identifiés, le processus de matériovigilance permettra la remontée d'informations de manière passive.

De manière continue, la SAC permet d'actualiser le dossier de gestion du rapport B/R, car toutes les informations recueillies doivent être enregistrées. De manière périodique (intervalle en fonction de la classe du dispositif), une revue des données de SAC doit être effectuée. La réalisation d'un *Periodic Safety Update Report* (PSUR) permet de synthétiser toutes les données de SAC, de réactualiser le profil B/R du dispositif et de redéfinir les indicateurs. Au fur et à mesure des années de commercialisation du dispositif, les estimations s'affinent.

V. Discussion

La partie contexte économique de ce travail se concentre principalement sur l'environnement français. Etant entendu que le règlement est européen, les nouvelles exigences s'appliquent à l'ensemble de l'UE. Une étude publiée par Medtech Europe, une association européenne similaire au SNITEM, permet d'établir la situation après un an d'application du nouveau règlement (40). L'étude réalisée couvre 60-70% du chiffre d'affaires européen du domaine des DM grâce à la participation de 475 entreprises : 102 grandes entreprises et 373 PME dont 94% sont basées en Europe. Les principaux éléments qui ressortent de l'enquête sont les suivants :

- La majorité (85%) des dispositifs sur le marché n'a pas effectué leur transition vers le règlement. Ceci étant en partie lié à l'insuffisance des capacités d'évaluation de la conformité au règlement des ON. En avril 2022, plus de 85% des 500 000 dispositifs (DM et DMDIV) certifiés sous les directives n'ont pas obtenu de certificat sous règlement, 70% des dossiers soumis aux ON sont en cours d'évaluation, et la durée du processus d'évaluation est en moyenne de 13 à 18 mois. Cet aspect contribue à un risque de pénurie ce qui amènera à une réduction de l'arsenal thérapeutique puisqu'il semble peu probable que la totalité des dispositifs soit certifiée sous règlement avant la fin de la période de transition. La planification proposée dans cette thèse, doit alors intégrer ces délais afin de les anticiper au mieux. La prise de contact auprès des ON doit se faire le plus tôt possible pour anticiper les capacités et entrevoir la date de certification. Le choix de l'ON a aussi un impact concernant la structure de la DT et la langue dans laquelle elle doit être fournie. Dans le cas d'une startup, le choix d'un ON acceptant le dépôt de la documentation dans la langue maternelle de l'entreprise permet de gagner en temps et en ressources.
- Les PME sont plus impactées par le nouveau règlement que les grandes entreprises. D'une part, 30% d'entre-elles n'ont pas d'ON ou n'ont pas d'ON désigné pour le règlement. Et d'autre part, elles ont moins de ressources pour répondre aux exigences réglementaires. Ces dernières ont souvent recours au consulting afin de compenser le manque de compétences en interne ce qui a un impact économique fort. La proposition du SMQ effectuée dans ce travail permet de faciliter la compréhension des attendus réglementaires. Le but étant de permettre aux dirigeants de PME de pouvoir identifier et affecter les bonnes

ressources en autonomie pour faciliter le processus de mise en conformité et gagner du temps. Un SMQ bien structuré dès le début du projet permet de récolter les données et créer la DT pendant la phase de C&D plutôt que de l'effectuer de façon rétrospective. D'autant plus que la réglementation exige (annexe II au point 3.a) de pouvoir identifier et justifier toutes les étapes de C&D dans la DT.

- L'accès à l'innovation en Europe est menacé et à minima retardé. En effet, il ressort de l'étude que 45% des sondés ne considèrent plus l'Europe comme premier marché pour leurs nouveaux dispositifs. Lors de la planification que nous avons mise en place pendant l'accompagnement de la startup suivie tout au long de ce travail, nous nous demandions quel premier marché choisir. Il avait alors été évoqué la possibilité de choisir le marché américain (Etats-Unis d'Amérique) en se conformant au 21 CFR-Part-820 pour le SMQ et d'effectuer une équivalence avec un dossier 510K pour la DT. La réglementation proposée par la *Food and Drug Administration* (FDA), étant plus mature et les exigences moins complexes, permettait potentiellement de mieux maîtriser l'aspect économique et temporel du projet. Cette solution a été écartée car l'entreprise avait une volonté de produire en France et aussi de proposer son produit dans son pays d'origine. Par ailleurs, il est aujourd'hui possible grâce au *Medical Device Single Audit Program* (MDSAP) (41) de procéder à une évaluation de conformité de son SMQ dans les cadres réglementaires de 5 pays en même temps : Australie, Brésil, Canada, Etats-Unis et Japon. De plus, l'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) (42) œuvre pour la convergence des réglementations. Ils proposent notamment une table des matières (43) pour la DT. Les pays adhérents de cette organisation proposent une matrice afin de préciser et compléter la table en fonction des exigences réglementaires locaux, ce qui permet de faciliter la construction de la DT. Ces 2 derniers éléments permettent de simplifier l'accès à certains marchés internationaux mais participent eux aussi à ne pas favoriser l'innovation pour le marché européen.
- La moitié des entreprises ayant répondu a prévu de réduire leur portefeuille de dispositifs de 33%. Ceci impliquera que l'offre de soin diminuera entraînant une perte de chance pour les patients. La réduction du nombre de DM est en

lien direct avec les coûts de mise en conformité par rapport à la rentabilité des dispositifs. Les principaux coûts sont liés à la mise à jour de la DT. Toutefois, cette actualisation aurait pu être en partie anticipée dès la publication du règlement en 2017 par des processus proactifs de surveillance afin de collecter les données nécessaires, en particulier, celles concernant le rapport B/R.

Le travail présent dans ce document prend place un an et demi après la mise en application du règlement. A l'initiation de ce travail, en juin 2021, nous n'avions pas accès aux données chiffrées tel que l'étude de Medtech Europe. Le règlement ayant été voté en 2017, certains acteurs DM avaient pressenti que les nouvelles exigences réglementaires représenteraient un réel challenge pour la profession et que ces exigences pourraient potentiellement entraîner des pénuries, diminuer la variété des dispositifs sur le marché ou retarder l'innovation (44) (45).

La complexification des exigences était requise à la fois pour encadrer les nouvelles technologies, offrir plus de transparence et surtout pour commercialiser des produits de santé plus performant, efficace et sûr. Au contact de plusieurs startups, nous avons ressenti l'incompréhension de ces sociétés qui possédaient une idée innovante. Elles comprenaient ou avaient entendu dire que le règlement était exigeant mais elles ne percevaient pas ce qu'impliquaient les exigences et comment s'y conformer.

Il m'est alors apparu utile de proposer un travail qui permettrait de mieux appréhender la législation actuelle et de fournir un guide pour aborder la mise en conformité de l'entreprise et du dispositif. L'objectif initial était de développer un guide complet présentant l'ensemble des aspects nécessitant d'être abordé et pris en compte dans la gestion d'un projet de marquage CE d'un dispositif afin d'apporter une aide aux startups. Toutefois l'état actuel de la réglementation a considérablement compliqué l'accès au marché des dispositifs. Au point qu'aujourd'hui, il est devenu extrêmement ardu pour une seule personne de regrouper l'ensemble des compétences nécessaires pour maîtriser la totalité des exigences réglementaires. De plus, la réglementation est régulièrement mise à jour ou éclaircie par les guides MDCG voir d'éventuels nouveaux décrets, ce qui nécessite d'être en constante veille.

Afin de respecter l'esprit initial de ce travail, celui-ci s'est concentré sur les 2 aspects qui sont apparus les plus structurants pour le projet et pour l'entreprise : la création

d'un SMQ et la gestion du rapport B/R. La création d'un SMQ permet de structurer l'ensemble de l'entreprise autour de processus robustes permettant d'atteindre une certaine maturité et un niveau de conformité suffisant pour se conformer aux exigences réglementaires et normatives. La gestion du rapport B/R est un ajout important de la nouvelle réglementation. C'est un processus qui permet d'atteindre un produit apportant un bénéfice tangible avec un risque limité et maîtrisé. La gestion du rapport B/R permet de guider la C&D tel un fil d'Ariane. Il est important de garder à l'esprit que cette thèse se contente d'apporter les bases permettant la mise en place d'un SMQ et le processus de gestion du rapport B/R afin de guider avec succès la démarche de certification de l'entreprise et du dispositif.

En ce qui concerne la création du SMQ sont énoncés ici l'ensemble des processus permettant de se conformer à la réglementation et une proposition d'organisation est présente. Toutefois le niveau de détail et le volume documentaire sont insuffisants pour constituer un SMQ complet. Un tel système regroupe autant de procédures que de processus et de nombreux documents rattachés à ces procédures. Un SMQ complet contient au minimum une centaine de documents. Aucun chiffre pertinent ne saurait être donné, un système documentaire trop volumineux est inefficace au même titre qu'un système documentaire trop léger possèdera des lacunes et ne sera pas conforme. De plus, la création d'un SMQ ne constitue que la partie émergée de l'iceberg. Un SMQ est un système vivant qui doit évoluer, vivre au grès du rythme de l'entreprise, des exigences et des progrès. De surcroît, lors de l'évaluation, ce qui a le plus de valeur, ce ne sont pas les documents contenus dans le SMQ mais les enregistrements qu'il génère, ce sont eux qui font preuve de conformité. Ainsi, la réelle difficulté pour l'entreprise consiste en l'application au quotidien de l'ensemble des processus. Il y a donc nécessité que les processus soient compris, acceptés et appliqués par tous. La création d'une culture d'entreprise et d'une culture qualité auront un impact majeur dans la démarche de certification.

A propos de la gestion du rapport B/R, il faut voir ce processus comme un guide. Il est à initier dès le début de la phase d'exécution du projet. Il doit prendre place à côté de la C&D afin de la guider. Le but est de pouvoir baser la C&D sur une approche par les risques afin que ces derniers soient identifiés puis maîtrisés au mieux. C'est donc un processus itératif ardu et complexe qui suivra l'ensemble du cycle de vie du dispositif.

Cette thèse ne couvre donc que la mise en place des éléments permettant d'aller vers la certification sans s'attarder sur les éléments permettant de faire perdurer les actions instaurées. D'autre part, elle ne couvre pas les exigences spécifiques supplémentaires appliquées aux dispositifs de classe III et aux dispositifs implantables.

VI. Conclusion

Les DM sont des produits de santé qui présentent, de par leur nature, un certain niveau de risques pour les patients et les utilisateurs. Leur mise sur le marché est un processus long et complexe. Les DM sont catégorisés en fonction du risque qu'ils représentent et de cette catégorie sont déterminées les exigences applicables. Pour assurer leur qualité optimale et leur sécurité d'utilisation, la réglementation européenne via le règlement 2017/745 encadre les activités des industriels tout au long du cycle de vie des dispositifs en définissant ces exigences. L'évolution du contexte réglementaire représente un challenge pour l'ensemble des acteurs économiques afin de fournir des dispositifs toujours plus sûrs pour les utilisateurs et les patients. A ceci, s'ajoute un contexte économique difficile apportant d'autres contraintes telles que des difficultés de recrutement, une augmentation des frais globaux, et un allongement des durées de certification.

La planification doit être au centre des préoccupations de l'entreprise en début de projet. La société pour se conformer à la réglementation doit s'organiser. La création d'un SMQ et l'application des processus au quotidien, sont un moyen de se structurer efficacement afin de se conformer aux exigences réglementaires. Ce travail propose la structure globale d'un SMQ ainsi que l'ensemble des processus permettant à la fois de se conformer aux exigences normatives de l'ISO 13485 et aux exigences réglementaires. Un développement plus important est effectué pour le processus de gestion du rapport B/R. Ce dernier étant un ajout important de la réglementation, il représente un processus essentiel pour le projet de certification de l'entreprise. Une proposition de méthode semi-quantitative est développée afin de pouvoir générer un rapport B/R précis et objectif.

Cette thèse permet d'apporter une connaissance globale des requis pour se conformer à la réglementation. Cependant, elle ne suffit pas pour se conformer en détails à l'ensemble des exigences formulées par le règlement. Afin de compléter mon travail, il serait intéressant de pouvoir développer spécifiquement chacun des processus abordés dans la cartographie, dans le but d'apporter une vision plus précise de chacune des actions à mener, pour combler les attentes réglementaires afin d'obtenir le marquage CE.

Bibliographie

1. 7_Evolution_organismes_recherche_MAS.pdf [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: https://quares.fr/images/ecoles_precedentes/EQ2012/7_Evolution_organismes_recherche_MAS.pdf
2. Mimouni J. Dispositifs médicaux : réglementation et approche par les risques. Application à une industrie de la santé. 7 mars 2018;126.
3. Mennrath L. Évolution de l'ISO 13485: 2016: enjeux et application pratique de mise en conformité d'un système de management de la qualité. :104.
4. Philip Crosby [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://3dc.asso-web.com/30+philip-crosby.html>
5. ISO/TC 176. ISO 9001:2015. ISO; 2015.
6. P-D-C-A : Plan-Do-Check-Act [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.einarconsulting.com/details-p-d-c-a+plan-do-check-act-67.html>
7. Fichier:Qualite-diagramme-causes-effets-ishikawa-vector.svg — Wikipédia [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Qualite-diagramme-causes-effets-ishikawa-vector.svg>
8. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE. :175.
9. Titre Ier : Dispositifs médicaux (Articles L5211-1 à L5214-2) - Légifrance [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006155090/#LEGISCTA000006155090
10. Le marquage « CE » | entreprises.gouv.fr [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/libre-circulation-des-produits/la-libre-circulation-des-marchandises-europe/marquage>
11. Le marquage « CE » | entreprises.gouv.fr [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/libre-circulation-des-produits/la-libre-circulation-des-marchandises-europe/marquage>
12. GHISLAIN JC. Colloque nouveau règlement DM, où en est-on? - Ouverture regard croisé - Président LNE GMED. 2022 mars 14; SNITEM.
13. Medical Device Coordination Group Working Groups [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-dialogue-between-interested-parties/medical-device-coordination-group-working-groups_en
14. Rôle des organismes notifiés [Internet]. GMED Medical Device Certification. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://lne-gmed.com/fr/notified-bodies-role>
15. EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34
16. RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2017/ 2185 DE LA COMMISSION - du 23 novembre 2017 - concernant la liste des codes et des types correspondants de dispositifs établie à des fins de précision du champ couvert par la désignation en tant qu'organisme notifié dans le domaine des dispositifs médicaux au titre du règlement (UE) 2017/ 745 du Parlement européen et du

- Conseil et dans celui des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro au titre du règlement (UE) 2017/ 746 du Parlement européen et du Conseil. :11.
17. Guide_GMED-Demande_de_certification_Marquage_CE_RDM.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: https://ine-gmed.com/wp-content/uploads/2021/09/Guide_GMED-Demande_de_certification_Marquage_CE_RDM.pdf
 18. Formation Règlement (UE) 2017/745 : partie 2.2 - Évaluation de la conformité • Qualitiso [Internet]. Qualitiso. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/consultator/formations-en-ligne/reglement-2017-745/formation-reglement-ue-2017-745-evaluation-de-la-conformite/>
 19. 2021-1_guidance-administrative-practices_en_0.pdf [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-05/2021-1_guidance-administrative-practices_en_0.pdf
 20. md_eudamed_timeline_en.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-07/md_eudamed_timeline_en.pdf
 21. MDCG 2018-1 v3 Guidance on basic UDI-DI and changes to UDI-DI (1).pdf.
 22. Romain - 2017 - Parcours du dispositif médical en France.pdf [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf
 23. Identifiant unique des dispositifs (IUD) [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/medical-devices-topics-interest/unique-device-identifier-udi_fr
 24. Guidance-on-Article-15-MDR-IVDR-Person-responsible-for-Regulatory-Compliance.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.medical-device-regulation.eu/wp-content/uploads/2019/12/Guidance-on-Article-15-MDR-IVDR-Person-responsible-for-Regulatory-Compliance.pdf>
 25. Snitem-Panorama-DM-2022.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2022/02/Snitem-Panorama-DM-2022.pdf>
 26. Panorama-etude_DM-2017.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2017/04/Panorama-etude_DM-2017.pdf
 27. Garier-Reboul C. Panorama de la filière DM 2021 - Table ronde - Président BBraun France. 2022 févr 14; SNITEM.
 28. EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34
 29. Schlemmer F. Colloque nouveau règlement DM, où en est-on? - Présentation de la situation - Directrice Team NB. 2022 mars 14; SNITEM.
 30. SNITEM-BVMED-POSITION-PAPER-15032022.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2022/03/SNITEM-BVMED-POSITION-PAPER-15032022.pdf>
 31. COMMUNIQUE-DM-ET-DMI-AnM-AnP-AnC-1.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2022/06/COMMUNIQUE-DM-ET-DMI-AnM-AnP-AnC-1.pdf>
 32. Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council du 14/06/22 [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://video.consilium.europa.eu/event/en/25910>
 33. Les normes d'application obligatoire [Internet]. France Normalisation. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.francenormalisation.fr/les-acteurs-de-la-normalisation/normes-obligatoires/>

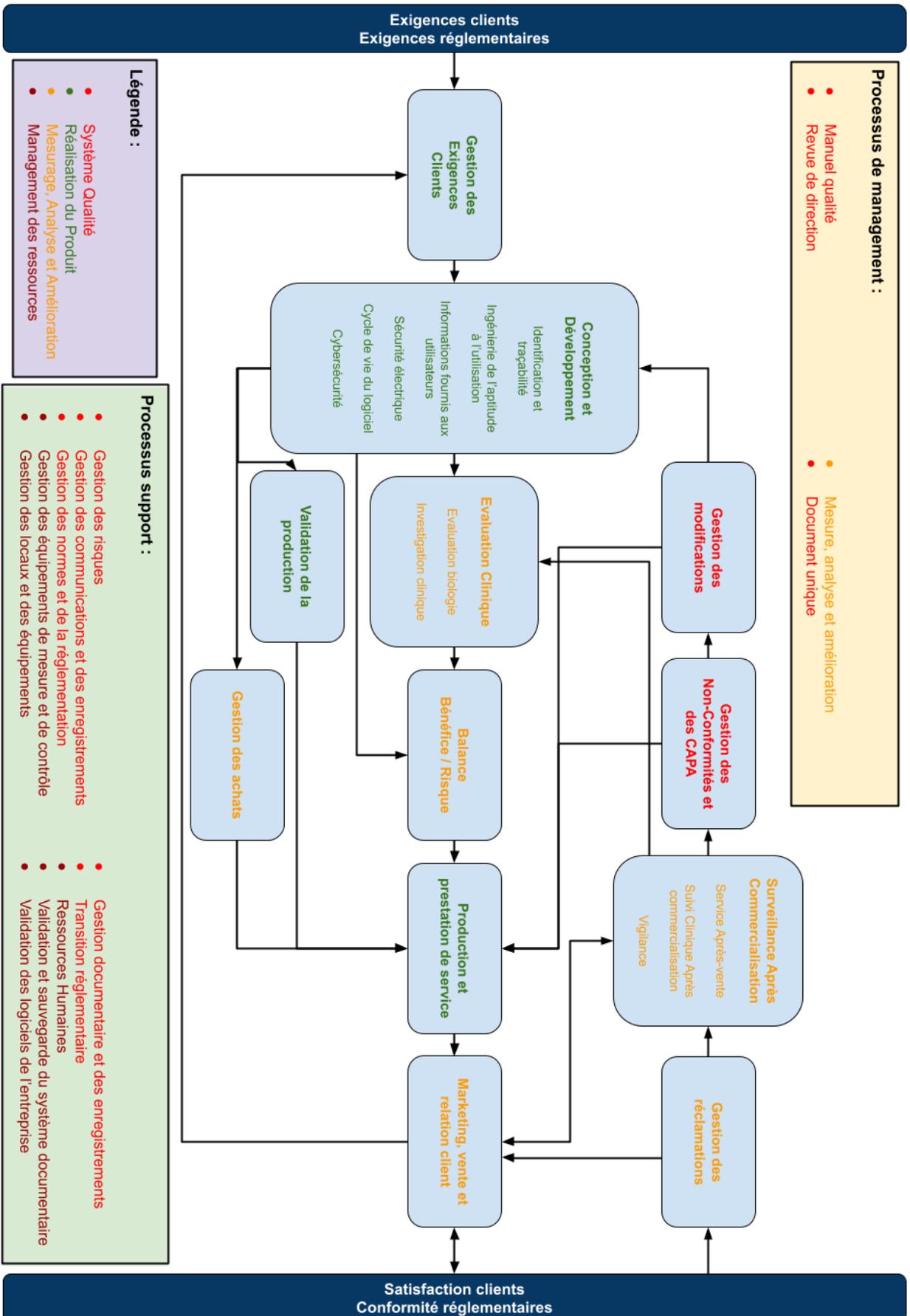
34. DÉCISION D'EXÉCUTION (UE) 2022/757 [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022D0757&from=FR>
35. M575 FR-DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION du 14.4.2021 relative à une demande de normalisation adressée au Comité européen de normalisation et au Comité européen de normalisation électrotechnique en ce qui concerne les dispositifs médicaux à l'appui du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro à l'appui du règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil. 14 avr 2021;46.
36. Draft - Spécifications communes -dispositifs annexe XVI. [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=PI_COM:Ares\(2022\)271416&qid=1642491836774&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=PI_COM:Ares(2022)271416&qid=1642491836774&from=EN)
37. COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) .../... laying down common specifications for the groups of products without an intended medical purpose listed in Annex XVI to Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council on medical devices [Internet]. res(. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=PI_COM%3AAres%282022%29271416&qid=1653402324415
38. Cycle en V en gestion de projet : définition et méthode [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/cycle-en-v.htm>
39. Qualitiso • Le site des Dispositifs Médicaux • Le site des Dispositifs Médicaux ! [Internet]. Qualitiso. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/>
40. medtech-europe-survey-report-analysing-the-availability-of-medical-devices-in-2022-in-connection-to-the-medical-device-regulation-mdr-implementation.pdf [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2022/07/medtech-europe-survey-report-analysing-the-availability-of-medical-devices-in-2022-in-connection-to-the-medical-device-regulation-mdr-implementation.pdf>
41. MDSAP [Internet]. GMED Medical Device Certification. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://lne-gmed.com/fr/certification/mdsap>
42. International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) [Internet]. International Medical Device Regulators Forum. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.imdrf.org/international-medical-device-regulators-forum-imdrf>
43. Regulated Product Submission - Assembly and Technical Guide for IMDRF Table of Contents (ToC) Submissions [Internet]. International Medical Device Regulators Forum. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.imdrf.org/consultations/regulated-product-submission-assembly-and-technical-guide-imdrf-table-contents-toc-submissions>
44. Panorama-etude_DM-2017.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2017/04/Panorama-etude_DM-2017.pdf
45. Snitem-Panorama-chiffre-des-DM-2019.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2020/01/Snitem-Panorama-chiffre-des-DM-2019.pdf>

Annexes

Annexe A – Évaluation de la conformité en fonction de la classe du DM

PROCÉDURES D'ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ CLASSE ET TYPE DE DISPOSITIF	ANNEXE IX CHAPITRES I, II ET III	ANNEXE X + ANNEXE XI PARTIE A	ANNEXE X + ANNEXE XI PARTIE B	ANNEXE IX CHAPITRES I ET III AVEC ÉVALUATION DE LA DT* PAR ÉCHANTILLONNAGE SELON LA SECTION 4 DE L'ANNEXE IX	ANNEXE IX CHAPITRES I ET III	ANNEXE XI – PARTIE A – SECTION 10 INCLUSE (ÉVALUATION DE LA DT* PAR ÉCHANTILLONNAGE)	ANNEXE XI – PARTIE A	ANNEXE XI – PARTIE B – SECTION 18 INCLUSE	ANNEXE IX CHAPITRE I + ANNEXE XIII	ANNEXE XI – PARTIE A + ANNEXE XIII
III NON IMPLANTABLE	●	●	●							
III IMPLANTABLE	●	●	●							
III IMPLANTABLE SUR MESURE									●	●
IIb IMPLANTABLE	●	●	●							
IIb NON IMPLANTABLE		●	●	● (Groupe Générique)						
IIb IMPLANTABLE : SUTURE, AGRAFE, PRODUIT D'OBTURATION DENTAIRE, APPAREIL ORTHODONTIQUE, COURONNE DENTAIRE, VIS, CALE, PLAQUE, GUIDE, BROCHE, CLIP ET DISPOSITIF DE CONNEXION		●	●	● (Groupe Générique)						
IIb ACTIF (SELON LA RÉGLE 12 DE L'ANNEXE VIII DU RÈGLEMENT (UE) 2017/745)		●	●	● (Groupe Générique)						
IIa				● (Catégorie)		● (Catégorie)		●		
IIa IMPLANTABLE				● (Catégorie)		● (Catégorie)		●		
I (S – M – RII)					●		●			

Annexe B – Cartographie des processus du SMQ



Annexe C – Exemple de page de garde d'un document du SMQ.

Logo entreprise	TYPE DE DOCUMENT - Nom du document	Référence :	XX-YYY-WWW-00-v0
		Révision :	0
		Date d'application :	JJ/MM/AAAA
		À réviser avant :	JJ/MM/AAAA
		Page :	1 sur 3

Validation du document

	Fonction	Nom	Prénom	Date et Signature
Rédaction				
Vérification				
Approbation				

Historique des modifications

Révision	Date d'application	Historique des modifications	Impact

Annexe D – Echelle de gravité issue de la norme XP S 99-223.

NG	description	douleur	handicap / perte de fonction	durée	état	vécu	médication induite	prise en charge
5	mort				mort			
4,9					mort cérébrale			
4,8			paralysie totale		catastrophique			
4,7					grabataire			
4,6	extrême				conserve qq fonctions			1 an hospi
4,5					vie en danger, complication ou séquelle invalidante			multi interventions
4,4			majeur		très critique			rééducation prolongée
4,3	très fort				difficilement récupérable			6 mois hospi
4,2		10 : maximale	sévère			supervision permanente		2 mois hospi
4,1								6 mois rééduc
4	critique		perte ≥90 %	permanent	critique	important	vitale	plusieurs interventions
3,9		9 : très très forte						1 an traitement
3,8	majeur				grave	perte autonomie		2 mois immobilisation
3,7	très intense							5j hospi
3,6		8	appareillage nécessaire					6 semaines immo
3,5					altération sévère d'un organe ou d'une fonction			6 mois traitement
3,4						entrave le quotidien		3 semaines immo
3,3	intense	7 : très forte	restrictions				auto prise en charge systématique	5-10 séances rééduc
3,2								qq semaine traitement
3,1								immobilisation courte
3	majeur	6	perte ≥50 %			symptômes sévères	injection	hospitalisation / petit geste / invasif
2,9			modéré					
2,8								
2,7		5 : forte		transitoire				
2,6	moyen				altération modérée d'un organe ou d'une fonction			soin nécessaire
2,5			appareillage de confort			impact minime		
2,4		4 : un peu forte			lésions mineures			prise en charge nécessaire
2,3					signes d'atteintes			
2,2							orale : antibio, antiviraux	prise en charge de la cause possible
2,1		3 : modérée						surveillance
2	Modéré		perte ≥10 %	temporaire		symptômes modérés		

1,9				
1,8	Mineur	2 : légère		
1,7	Bénin			
1,6				
1,5		1 : très légère	symptômes très légers	prise en charge symptômes possible
1,4	faible			
1,3				
1,2		très très légère		
1,1				
1			normal	début symptômes
0,9		0 : pas de douleur		simple observation clinique
0,8	très faible			
0,7	minime			gêne
0,6				
0,5				inconfort
0,4	négligeable			
0,3				
0,2				désagrément
0,1				
0				



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé
Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

CREATION D'UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE ET GESTION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE POUR L'OBTENTION DU MARQUAGE CE DES DISPOSITIFS MEDICAUX.

Résumé

Après une mise en contexte qualité, réglementaire, économique et normative du domaine des dispositifs médicaux, cette thèse développe des stratégies qualité afin de se conformer aux exigences réglementaires. Ce travail aborde l'organisation générale du projet de certification d'un DM, de la phase d'avant-projet jusqu'à la phase de commercialisation. Il développe plus spécifiquement l'étape de planification et d'exécution. La réalisation avec succès de la mise en conformité de l'entreprise et en particulier de son DM réside dans la mise en place de processus qualités robustes. Dans cette thèse est présentée la création d'un système de management de la qualité (SMQ) accompagné d'une cartographie de l'ensemble des processus y prenant part. De plus, un moyen de se conformer aux exigences en lien avec la gestion du rapport Bénéfice/Risque est proposé.

TITLE

CREATION OF A QUALITY MANAGEMENT SYSTEM AND MANAGEMENT OF THE BENEFIT/RISK RATIO FOR OBTAINING THE CE MARKING FOR MEDICAL DEVICES.

Summary

After a contextualization of the quality, regulatory, economic and normative aspects of the medical device field, this thesis develops quality strategies in order to comply with regulatory requirements. This work covers the general organization of the certification project of a medical device, from the pre-project phase to the marketing phase. More specifically, it develops the planning and execution phase. The successful realization of the compliance of the company and in particular of its DM lies in the implementation of robust quality processes. In this thesis, the creation of a quality management system (QMS) is presented along with a mapping of all the processes involved. In addition, a way to comply with the requirements related to the management of the benefit/risk ratio is proposed.

Mots-clés

Marquage CE, Planification, Règlement UE 2017/745, SMQ, Système de Management de la Qualité, Dispositif Médical, DM, Gestion du rapport Bénéfice/Risque
