



HAL
open science

Contributions of simulation in the clinical evaluation of medical devices under the new european regulation 2017/745: proposed evaluation methodology and clinical applications

Cordélia Salomez-Ihl

► To cite this version:

Cordélia Salomez-Ihl. Contributions of simulation in the clinical evaluation of medical devices under the new european regulation 2017/745: proposed evaluation methodology and clinical applications. Pharmaceutical sciences. 2023. dumas-04663678

HAL Id: dumas-04663678

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04663678v1>

Submitted on 29 Jul 2024

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

**APPORTS DE LA SIMULATION DANS L'ÉVALUATION CLINIQUE
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX SELON LE NOUVEAU
RÈGLEMENT EUROPÉEN 2017/745 : PROPOSITION D'UNE
MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION ET APPLICATIONS
CLINIQUES**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE
TENANT LIEU DE
THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 13/10/2023

Par Mme Cordélia SALOMEZ-IHL

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Pierrick BEDOUCHE

Membres :

Mme le Dr Claire CHAPUIS (directrice de thèse)

M. le Dr Julien PICARD (co-directeur de thèse)

Mme le Pr Valérie SAUTOU

M. le Dr Rémy COLLOMP

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

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÎT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Aux membres du jury

Au Professeur Pierrick Bedouch : C'est en toute logique que j'ai souhaité que tu présides ce jury de thèse. Merci pour tes conseils, toujours avisés. Merci aussi pour ton écoute et ton empathie. Merci pour avoir accepté de me confier des missions stimulantes, qui m'ont permis de découvrir le milieu de la recherche. Merci pour ton aide tout au long de mon parcours et pour avoir cru en moi. Vivement la suite !

Au Docteur Claire Chapuis : Je te remercie avec la plus grande sincérité qui soit de l'encadrement que tu m'as offert pour ce travail de thèse. Merci beaucoup d'avoir toujours trouvé les mots justes et les conseils appropriés. Grâce à la qualité de tes analyses, tu m'as toujours énormément apporté. Merci pour ta profonde gentillesse et pour ton empathie. J'ai vraiment de la chance que tu aies accepté de m'encadrer. Sache que je compte bien trouver un projet qui nous permette de continuer à travailler ensemble.

Au Professeur Julien Picard : Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et pour la qualité de ton encadrement. Merci aussi pour toutes les opportunités que tu m'as offertes, et pour m'avoir fait découvrir l'univers de la simulation. Et puis finalement, merci de m'avoir fait confiance. J'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble à l'avenir (mais je n'en doute pas).

Au Professeur Valérie Sautou : Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci d'avoir pris le temps de suivre mon travail et de me donner des conseils, ils ont été très précieux !

Au Professeur Rémy Collomp : Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous assure

ma profonde reconnaissance pour l'intérêt porté à mon travail, ainsi que mon profond respect.

Et finalement, au Professeur Pierre Albaladejo : Absent officiellement de ce jury de thèse, mais réellement présent tout au long de ce travail. Merci pour ton accompagnement et tes conseils. Merci aussi d'avoir pris le temps de me faire découvrir pour la première fois l'univers du bloc opératoire il y a quelques années de cela.

A mes collègues

Merci à tous les professionnels que j'ai rencontrés et qui m'ont tant appris. Merci aux pharmaciens et aux pharmaciennes qui m'ont conseillée et soutenue, et qui se reconnaîtront. Merci à tous les internes que j'ai eu la chance de côtoyer et qui m'ont permis de passer de super moments au cours de cet internat !

A ma famille

A mon irremplaçable Ariane. Merci pour tout ce que tu m'as appris sans n'avoir jamais eu nul besoin de parler. Merci pour ta force, pour ton courage et surtout pour toute cette joie. Merci pour tout l'amour dont tu nous as inondés, il est en moi pour toujours.

A mon frère, que j'aime infiniment, et que j'aimerai toujours. Cette vie n'aurait pas eu le même sens sans toi. Merci de me faire autant rire, mais aussi réfléchir, merci d'exister toujours quelque part, c'est rassurant. Parce que la vie ne serait pas la même sans quelques « Low Quick » matinaux ...

A Marianne, pour l'honneur d'être ta petite fille, pour avoir été un modèle aussi bien de caractère que de bienveillance dès mon plus jeune âge. Merci de m'avoir appris à ouvrir mon cœur toujours plus grand, je crois que je n'en aurais jamais été capable sans toi.

A mes parents, Sophie et Olivier. Pour les valeurs que vous portez et qui m'ont permis de me construire. Pour un amour si grand qu'il m'a appris à nager et à faire du vélo (alors que ce n'était pas gagné gagné...). Pour m'avoir toujours encouragée, soutenue, écoutée, faite rire et appris à oser. Pour n'avoir jamais remis en question la personne que j'étais ni ce que je faisais, du moment que je faisais de mon mieux. Pour savoir que vous êtes toujours là, quoi qu'il arrive. J'espère faire aussi bien que vous plus tard. (Sauf côté conduite, j'espère être meilleure que vous deux réunis !)

A Dominique : pour être une deuxième maman depuis plus de onze ans. Pour avoir toujours pris soin de moi durant mes courtes études. Nos repas et moments ensemble étaient toujours une motivation pour moi. Merci pour toute la bonté qui vous anime mais aussi pour le modèle de force que vous êtes. J'ai beaucoup de chance de vous avoir dans ma vie.

A Philippe : Même si tu as un petit coffre de voiture... Merci pour ton humour, ta gentillesse et ton esprit d'initiative qui nous pousse à faire des trucs chouettes (sauf pour les douze heures de rando).

A Mellie : Merci pour ta créativité et ta douceur, merci pour tous ces bons moments ensemble, je n'aurais pas pu rêver meilleure belle-sœur !

A Laurent : Merci de m'avoir appris à couper une bûche mais surtout merci pour tous les bons moments ensemble !

A Claudine, pour tous ces bons moments de rigolade, et pour ta positivité constante. Votre association, avec Marianne, est définitivement la pire qui soit, mais sans nul doute également la meilleure.

A Quentin

Pour cette indescriptible manière d'être qui tu es. Pour me donner à toi seul le sentiment profond d'être à ma place où que nous soyons tant que tu es là. Pour le mystère de ton humour qui rencontre toujours cet incompréhensible chemin jusqu'à mes rires. Et surtout, pour tout ce que tu caches derrière lui. Pour avoir toujours cru en moi, bien plus que moi-même, et pour ton soutien inconditionnel (ce n'est pas la moitié d'un job). Pour la chance infinie qui m'a été donnée d'avoir croisé ton chemin. Et pour être devenu le mien. Je crois que tu ne vas pas te débarrasser si tôt de moi, alors un conseil, cache bien ton blob... Et prépare deux, trois outils pour le Scénic, sinon je vais te Stathammer. Plus sérieusement, je t'aime.

A ma famille hydrogène

Merci de m'avoir autant apporté depuis maintenant trois ans, que ce soit humainement ou scientifiquement. Ce n'est pas pour rien que je tiens tant à commencer chacune de mes journées par un café avec vous.

Je n'aurais pas pu rêver mieux (sauf quand JP oublie ses clefs, que François raconte sa life, que Philippe et moi on passe plusieurs appels à raccrocher mutuellement avec nos oreilles, que Stéphane perd ses lunettes, et que Victor dort. Ah bah si, finalement, c'est justement pour ça que c'est bien je crois).

A mes ami(e)s

A Daria : Pour ce genre d'amitiés qu'on rencontre une seule fois dans une vie, et encore, quand on a de la chance. Pour être comme une sœur pour moi depuis bientôt 25 ans. Pour ton oreille attentive, mais aussi pour savoir me faire rire et me changer les idées quand j'en ai besoin (#SauvezCordiche). Pour tellement de choses en réalité. Mais surtout pour m'avoir enseigné la différence entre un tibia et un mollet. Je t'aime (et je te respecte).

A Milorad : Pour ton imagination sans limite, nos moments de rire, mais aussi pour nos 15 ans d'amitié à pouvoir compter l'un sur l'autre. Pour être qui tu es, tout simplement. Notre salon d'esthétique n'a pas encore pu ouvrir, mais je suis certaine que tu seras un super agent d'accueil. Je t'aime (et je te respecte).

A mes amies dites « de pharmacie » : sachez que je vous aime et que vous êtes pour moi comme une famille.

- Aziza : Blonde, Rouge ou Brune, Diva, Drama ou Dame Pancakes, merci de toujours

prendre soin de moi en me surveillant du coin de l'œil en toutes circonstances (oui, oui, je te vois). Sache que mes taquineries, parfois maladroitement, sont proportionnelles à l'amitié que j'éprouve pour toi.

- Emmanuelle : Merci d'être toujours là, que ce soit pour rire ou bien pour m'écouter. Heureusement que tu existes. Ça me fait mal de l'admettre mais je crois que la vie serait bien fade sinon. Merci pour notre amitié si importante à mes yeux. Tu as remarqué que j'insiste sur le mot amitié... ça ne marchera jamais entre nous, mais continue d'essayer (mais fais gaffe aux coups de genoux).
- Lucie : Preuve que l'amitié n'atteint pas la taille sur un marchepied, merci pour ta douceur et pour la finesse de tes analyses. Tu n'es pas un tank, ni un baracouda, mais tu es vraiment une personne en or et tu ne devrais jamais en douter. Moi je n'en doute jamais en tout cas.
- Marion : A toi mon amie, pour me donner l'impression qu'entre nous tout est absolument évident sans n'avoir jamais besoin de dire quoi que ce soit. Pour tout ce sur quoi tu m'as faite avancer et pour tout ce qu'on a partagé, et surtout pour tout ce qui nous attend. (Promis les prochaines années n'impliqueront pas de surimis) J'ai toujours pu compter sur toi, sache que la réciprocité était, est et sera toujours vraie.
- Meriem : Pour ta folie et ton sourire, qui camouflent une grandeur d'âme comme j'en ai rarement rencontré (c'est premier degré, mais ne prends pas pour autant la grosse tête, quelques centimètres seulement nous séparent je te rappelle). Merci pour tout ce que je te dois depuis toutes ces années, tu as souvent été un exemple pour moi (ça fera un peu pour ce que je te dois quand même...). Sache que je serais prête à passer au travers de nombreuses portes pour toi (mais ça fait un peu mal au dos donc sinon laisse juste la porte ouverte, ça marche aussi...)

- Virginie : Notre petit soleil. Parce que tu nous manques malheureusement souvent, mais que c'est toujours le même bonheur de te retrouver (sauf pour une descente en rappel), et que tu es toujours avec nous même quand tu n'es pas là. Essaie de ne planter personne d'ici 2050 et on sera déjà pas mal.
- Valentine : Depuis le premier jour et maintenant, je crois qu'on peut se le dire, jusqu'au dernier. Cette aventure n'aurait jamais valu le coup sans toi, d'ailleurs je crois qu'elle n'aurait pas eu lieu. Merci pour tellement de choses (y compris la coupe d'Hillary et le Tamagotchi), mais surtout pour une : merci d'être l'incroyable personne que tu es, je suis vraiment très fière de toi. Merci d'avoir fait de moi ton acolyte, je n'aurais pas pu rêver meilleur binôme. (Sauf au Jungle Speed... Ou au Lynx ...)

A Dylan : Parce que même si on est loin, tu n'en restes pas moins un de mes meilleurs amis. Merci d'avoir su m'aider à progresser avec plus de douceur et de bienveillance que tu ne le soupçonnes.

A Ayoub : Pour avoir accompagné ces études de pharmacie avec brio, merci pour ton humour et ta gentillesse.

A la Paulélia team et tous les bons moments passés ensemble. Merci d'être là les amies. Merci d'accepter autant mes maladresses que mes blagues pourries. Hâte qu'on aille au spa avec Luce (Antoine, ça te fera une occasion d'aller réparer des bielles avec Quentin).

A Romane : Parce que même si tu fais beauuuuuuuucoup trop d'erreurs, tu n'en restes pas moins une amie sur laquelle je peux compter et qui me fait beaucoup trop rire (mais ça restera entre nous, officiellement je te déteste).

A Zac : Pour tous les bons moments partagés ensemble, pour n'être toujours qu'à un coup de téléphone, et pour toutes tes actions improbables qui n'ont de cesse de me surprendre !

**« La science n'est pas infallible.
Elle se trompe parfois.
Et c'est parce qu'elle se trompe qu'elle est la science.
Elle se met en question.
Il n'y a que l'opinion qui ne se trompe pas. »**

Michel Serres

Résumé

Les dispositifs médicaux (DM) sont aussi variés qu'omniprésents en pratique clinique. Récemment, la réglementation qui les concerne a évolué avec la mise en place du nouveau *Medical Device Regulation* (MDR) 2017/745 à l'échelle de l'Union Européenne (UE). Les exigences relatives à leur efficacité et à leur sécurité ont été renforcées, notamment en ce qui concerne l'évaluation clinique et la maîtrise des risques. La simulation en santé est un outil reconnu pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients. L'objectif de ce travail est de définir les apports potentiels de la simulation dans le cadre de l'évaluation clinique des DM, de proposer une méthodologie d'évaluation et de l'illustrer par des exemples d'application clinique.

La première étape a consisté en une analyse exhaustive de la réglementation autour des termes « évaluation clinique », « risques », « maîtrise des risques » et « investigation clinique » afin de décrire les évolutions réglementaires et les étapes du cycle de vie des DM auxquelles la simulation peut apporter des réponses. Dans un second temps, une analyse bibliographique a permis de dresser un état des lieux des expérimentations ayant déjà été menées dans le cadre de l'évaluation de dispositifs à l'échelle internationale, notamment d'un point de vue méthodologique. Sur la base de ces données, une méthodologie spécifique d'évaluation des DM par la simulation a été proposée, après une concertation en équipe pluridisciplinaire. Cette méthodologie a été illustrée par plusieurs exemples pratiques. Deux d'entre eux ont particulièrement été détaillés : l'un relatif à l'évaluation de seringues pré-remplies d'adrénaline dans le contexte d'un arrêt cardio-respiratoire en milieu intra-hospitalier et l'autre portant sur l'évaluation d'un changement de référence de capteurs de pression artérielle. Ces deux expérimentations se sont déroulées dans des services de réanimation auprès de soignants utilisateurs.

La simulation peut être utile aux stades de conception, d'évaluation clinique et de suivi clinique post-commercialisation. Soixante-quinze études ont été étudiées. La majorité d'entre

elles avaient eu lieu en soins critiques et impliquaient des DM dans des contextes d'intubation ou de prise en charge d'arrêt cardio-respiratoire. La méthodologie proposée s'articule autour de six étapes :

Elle a pu être illustrée par deux exemples en pré-marquage CE (ceinture de protection respiratoire dans le contexte du COVID et masque de protection respiratoire) et un en post-marquage CE (bouchons adaptateurs de flacon). L'évaluation des seringues d'adrénaline a montré un gain de temps entre la prescription et l'administration pour les 22 soignants recrutés ($P\text{-value} = 0,04$), sans variation statistiquement significative des autres critères de jugement. L'évaluation de l'utilisation des nouveaux Capteurs de Pression Artérielle (CPA) par 66 soignants a démontré la nécessité d'accompagnement face à ce changement de référence (diminution statistiquement significative du nombre d'erreurs moyen par soignant dans le groupe formé vs le groupe non formé). La formation associant simulation et briefing a été préférée à un briefing seul. Les soignants ont globalement apprécié le nouveau CPA tout en détectant des erreurs systématiques intrinsèquement liées à l'ergonomie du dispositif. L'analyse de ces erreurs et des retours des soignants pourront mener à des optimisations du design du DM et permettront de prévenir des utilisations non conformes.

La simulation répond à une partie des enjeux actuels de l'évaluation clinique des DM dans un environnement réglementaire en pleine évolution. Elle permet aussi d'accompagner les équipes et de les replacer au cœur du processus de développement de dispositifs adaptés à leurs pratiques et besoins. La méthodologie proposée ici s'inscrit dans cet accompagnement. L'évolution de son utilisation dépendra également des avancées technologiques, permettant de mimer avec un haut niveau de précision les processus physiopathologiques.

Table des matières

Abréviations	18
Liste des figures.....	20
Liste des tableaux	22
Introduction	24
Que sont les dispositifs médicaux ?	24
Quel contexte a contribué aux évolutions réglementaires ?	25
Quelles sont ces évolutions réglementaires ?	27
Plus précisément, qu'appelle-t-on évaluation clinique ?	31
Comment définir la simulation ?	34
Et en santé ?	35
Quels sont les objectifs du travail ?	37
Partie 1 - Analyse de la place de la simulation dans l'évaluation des DMselon le MDR 2017/745	38
Abstract	38
Introduction:.....	39
Material and method:	40
Results:.....	42
Discussion:	45
Conclusion:	47
Bibliography:	48
Partie 2: Revue de la littérature	52
Abstract:	52
Introduction.....	53
Material and method:	55
Results:.....	57

Discussion:	72
Conclusion:	74
Bibliography:	75
Partie 3 – Proposition d’une méthodologie d’évaluation et exemples cliniques.....	93
Sous-partie A : Construction d’une méthodologie d’évaluation clinique des dispositifs médicaux grâce aux outils de simulation et illustration à travers trois études	93
Abstract :	93
Introduction:.....	94
Matériel et Méthodes :	95
Résultats :	98
Discussion :	106
Conclusion :	107
Bibliographie :.....	108
Sous-partie B: Evaluation de seringues pré-remplies dans le cadre d’un arrêt cardio-respiratoire	112
Bibliography:	116
Sous-partie C : Evaluation d’une nouvelle référence de capteur artérielle dans le cadre d’un changement de marché en réanimation.....	118
Abstract:	118
Introduction:.....	119
Materials and Method:	120
Results:.....	122
Discussion:	130
Conclusion:	132
Bibliography:	133
Discussion générale:.....	139
Nouvelles exigences relatives aux DM.....	139

Apports de la simulation dans ce contexte.....	141
Aspects méthodologiques liés à la simulation dans le cadre de l'évaluation des DM	143
Perspectives.....	146
Conclusion.....	147
Bibliographie.....	149

Abréviations

ABPS	<i>Arterial blood pressure sensors</i>
ACS	<i>Acute coronary syndrome</i>
ANSM	Agence nationale de la sécurité du médicament
AU	Aptitude à l'utilisation
BPS	<i>Blood pressure sensors</i>
BP	<i>Blood pressure</i>
CJP	Critère de jugement principal
CPA	Capteur de pression artérielle
DE	Directives européennes
DM	Dispositif médical (<i>MD, medical device</i>)
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro (<i>IVDD, In vitro diagnostic medical device</i>)
DMI	Dispositifs médicaux implantables
EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
EM	Etat membre
GSPR	<i>General safety and performance requirements</i>
HAS	Haute autorité de santé
IADÉ	Infirmier anesthésiste diplômé d'état
IDE	Infirmier diplômé d'état
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IVDR	<i>In vitro device regulation</i>
LAGC	Lymphomes anaplasiques à grandes cellules
MDR	<i>Medical device regulation</i>
OLP	<i>Oropharyngeal leak pressure</i>

OMS	Organisation mondiale de la santé
ON	Organisme notifié
PIP	Poly implant prothèse
PME	Petites et moyennes entreprises
PMM	<i>Post marketing monitoring</i>
SCAC	Suivi clinique après commercialisation
SPR	Seringues pré-Remplies (<i>PFS, Pre-filled syringe</i>)
STD	<i>Standard of care</i>
UE	Union européenne

Liste des figures

Introduction:

Figure 1 : Les différentes classes de risques relatives aux DM selon le MDR

2017/745

Figure 2 : Calendrier des principales dates de mise en place du MDR

2017/745 et de l'IVDR

Figure 3 : Mise à jour du calendrier d'application du MDR 2017/745 selon le

règlement 2023/607

Partie 1 :

Figure 1: Summary diagram of the MD life cycle process, with identification of the main requirements and the contribution of simulation

Partie 2:

Figure 1: PRISMA diagram

Figure 2: Cumulated number of studies depending on years

Partie 3:

Figure 1: Proposition d'une méthodologie d'évaluation clinique des DM par la simulation

Figure 2: Dispositif RDL

Figure 3 : Instructions d'utilisation

Figure 4: Masque OCOV

Figure 5: Schéma de conception du dispositif

Figure 6: Mesure et optimisation du dispositif sur un mannequin haute-fidélité

Figure 6: Mesure et optimisation du dispositif sur un mannequin haute fidélité

Figure 7: Simulation d'intubation *via* le dispositif sur un patient factice

Figure 8: Vérification de l'utilisation du dispositif *via* la simulation

Partie 4:

Figure 1: Time between the prescription and the administratio of the first dose of adrenaline depending on the group

Partie 5:

Figure 1: Number of mistakes according to groups of randomization

Figure 2: Time to BP measurement and to biological samples according to groups of randomization

Figure 3: Perceived difficulties in use according to groups of randomization

Figure 4: Declared level of comfort using the old version of the ABPS

Discussion:

Figure 1: Cycle de vie d'un DM selon la réglementation MDR 2017/745

Liste des tableaux

Introduction :

Tableau 1 : Principales difficultés méthodologiques dans le cadre de l'évaluation clinique des DM selon la HAS

Partie 1:

Table 1: Summary of the clinical evaluation of MD according to MDR 2017/745

Partie 2:

Table 1: Simulation studies characteristics

Table 2: Countries of included studies

Table 3: Type of participants and number of studies associated

Table 4 : Studies indications

Partie 3 :

Tableau 1: Points appréciés et points d'optimisation du prototype de RDL et de VA selon les soignants

Tableau 2: Temps de manipulation des RDL et VA

Tableau 3 : Synthèse des retours des soignants

Partie 4:

Table 1: Secondary outcome description and analysis depending on the group

Partie 5:

Table 1: Characteristics of participants

Table 2: Glove management according to groups of randomization

Table 3: Proportion of different types of error according to groups of randomization

Table 4: Elements that would be transmitted to a colleague in an emergency situation according to groups of randomization

Table 5 : Benefits of the ICU ABPS compared to the Edward IPBS accorded to caregivers :

Table 6 : Limitations of the ICU ABPS compared to the Edward IPBS accorded to caregivers

Introduction

Que sont les dispositifs médicaux ?

Les dispositifs médicaux (DM) constituent une classe de produits de santé aussi essentielle qu'hétérogène. S'il paraît relativement évident qu'une prothèse de hanche constitue un DM, qu'en est-il en revanche d'un produit pour désinfecter des lentilles de vue ou encore d'un logiciel d'aide à la prescription ? Cette différence de perception s'explique probablement en partie par la définition elle-même de ce qu'est un DM. Le nouveau règlement européen Medical Device Regulation (MDR) 2017/745 [1] a récemment actualisé, et élargi, cette définition selon ces termes : « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:*

- *diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,*
- *diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,*
- *investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,*

communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

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

- *les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,*

- *les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs visés à l'article 1er, paragraphe 4, et de ceux visés au premier alinéa du présent point; »*

La diversité des différents DM existants peut d'ailleurs s'illustrer en quelques chiffres : selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on compte aujourd'hui environ 10 000 catégories de DM, c'est-à-dire entre 90 000 et 1,5 millions de références différentes [2]. En ce qui concerne les entreprises du DM, on en comptait 1440 en 2021, pour un chiffre d'affaires estimé alors à 30.7 milliards d'euros [3]. La majorité d'entre elles (93%) sont des Petites ou Moyennes Entreprises (PME) et fabriquent exclusivement des DM (91%), ce qui diffère notablement du marché du médicament, dans lequel la majorité des entreprises sont au contraire des multinationales.

Quel contexte a contribué aux évolutions réglementaires ?

Les évolutions de la réglementation que nous allons détailler ont vu le jour dans un contexte marqué par plusieurs scandales sanitaires. Ces derniers ont mis en évidence, notamment aux yeux du grand public, la nécessité d'accroître les exigences relatives aux DM. Parmi les plus marquants, on retiendra notamment celui des prothèses « PIP » (Poly Implant Prothèse) [4,5]. En effet, le 29 mars 2010, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) a suspendu la mise sur le marché et l'utilisation des implants mammaires à base de gel de silicone fabriqués par la société Poly Implant Prothèse [6]. Cette décision faisait suite au constat effectué fin 2009 d'une augmentation du nombre de ruptures de ces prothèses mammaires et aux conclusions de l'inspection conduite par l'Agence dans les locaux de la société. Cette inspection avait mis en évidence l'utilisation par la société PIP d'un gel de remplissage différent de celui qui avait été déclaré dans le dossier de conception et de fabrication de ces implants. Un autre exemple est celui de la société Allergan [7]. En effet, cette dernière a aussi été mise en cause dans le contexte de la commercialisation de ses implants mammaires texturés (Microcell et Biocell). Après un refus de renouvellement de marquage

CE par le G-MED (organisme notifié français), l'ANSM avait opéré un retrait de produits afin d'investiguer le risque de Lymphomes Anaplasiques à Grandes Cellules (LAGC) associé à ces implants [8]. L'ANSM avait alors notamment réuni un groupe d'experts qui avait auditionné des patientes, des professionnels de santé, des autorités sanitaires européennes et internationales et des fabricants, afin d'émettre un avis sur la place de ces implants en chirurgie esthétique et reconstructrice. Sur la base de leurs recommandations, l'ANSM avait pris la décision, par mesure de précaution, de retirer du marché certains implants macrotecturés afin de réduire l'exposition des femmes au risque de LAGC sans recommander d'explantation préventive.

Autre exemple, dans une autre aire thérapeutique : le DM implantable Essure [9]. Utilisé pour la stérilisation féminine définitive, il était commercialisé en France entre 2002 et 2013 par la société Conceptus, puis par la société Bayer Pharma AG jusqu'en août 2017. A la suite de signalements survenus lors de la pose et après la pose de l'implant, l'ANSM avait mis en place une surveillance renforcée de ce dispositif en France. Ces différents éléments ont mené à un arrêt d'utilisation de l'implant depuis août 2017 et même à un arrêt de commercialisation dans l'ensemble du pays depuis fin 2018 [10]. Un dernier exemple de scandale sanitaire impliquant des DM est celui des bandelettes sous-urétrales, également appelés « MESH », utilisées pour traiter l'incontinence mais aussi les prolapsus des organes pelviens [11, 12]. Une première étude menée en 2005 avait recensé 94 patientes ayant présenté des complications à la suite de la pose de bandelettes ou d'implants de renfort pelvien. Les experts avaient estimé que la fréquence des complications était comparable à celle observée dans la littérature. La seconde enquête avait été menée en 2016 auprès de 811 établissements de santé ayant posé au moins un dispositif pour la prise en charge de l'incontinence urinaire ou prolapsus entre 2013 et 2015. Parallèlement, une campagne d'inspections avait été conduite chez des fabricants mettant sur le marché ces dispositifs en France afin de vérifier la conformité des processus de fabrication et des produits. Onze fabricants avaient ainsi été inspectés en France et dans le monde entre 2018 et 2019.

Plusieurs non-conformités réglementaires avaient été observées chez plusieurs fabricants. Les opérateurs inspectés s'étaient donc engagés à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires [13].

Quelles sont ces évolutions réglementaires ?

Ces exemples témoignent de la nécessité disposer d'une réglementation harmonisée entre les différents pays de l'Union Européenne (UE), permettant de garantir des exigences à la fois de sécurité et de performance pour les utilisateurs et destinataires finaux de ces produits de santé.

Des systèmes de surveillance spécifiques et adaptés doivent aussi exister. Dans le cas contraire, et comme cela a été illustré précédemment, il est possible d'aboutir à des situations dans lesquelles des risques non maîtrisés engendrent des situations cliniques dommageables. Si le risque zéro n'existe pas, et ne peut être garanti par aucune réglementation dans aucun secteur [14], il est en revanche légitime de souhaiter disposer de référentiels garantissant une maîtrise maximale des risques. C'est dans cet objectif que les réglementations n'ont cessé d'évoluer pour aboutir au règlement européen MDR 2017/745 [1]. La réglementation relative aux DM est relativement récente [15] puisque c'est dans les années 1990 qu'une première directive sur les DM implantables actifs a été publiée à l'échelle de l'Union Européenne [16]. C'est ensuite à partir de 1993 que la directive 93/42/CE a rendu obligatoire le marquage CE pour qu'un DM puisse être commercialisé sur le sol européen [17]. Dès les années 2000, cette réglementation a été amenée à être révisée avec la nouvelle directive 2007/47/CE [18], et c'est finalement un nouveau règlement européen qui a été adopté en 2017 (MDR 2017/745). Le passage de directives à un règlement est loin d'être anecdotique : le règlement est directement applicable dans l'ensemble des états membres (EM), contrairement aux directives qui sont transposées et laissent plus de liberté quant à la manière d'aboutir aux exigences énoncées.

Au-delà des scandales sanitaires et de l'impact qu'elles ont eu à la fois sur les professionnels et sur le grand public [19], les différentes évolutions de la réglementation sont

à mettre en lien avec les évolutions de la pratique clinique. Les DM constituent une classe de produits de santé innovants, avec des enjeux majeurs autour de la recherche et du développement [20]. Il est donc d'autant plus difficile d'aboutir à une unicité au sein d'un seul référentiel régissant des DM avec un potentiel d'évolutivité marqué.

Puisque les DM sont extrêmement variés, il convient d'adapter le niveau de preuves nécessaire pour répondre aux exigences en fonction des différentes classes de risques [21].

De cette diversité émerge la nécessité de classer les DM selon différentes classes de risques. Il en existe quatre, comme en témoigne la Figure 1. Le risque potentiel augmente de la classe I à la classe III.

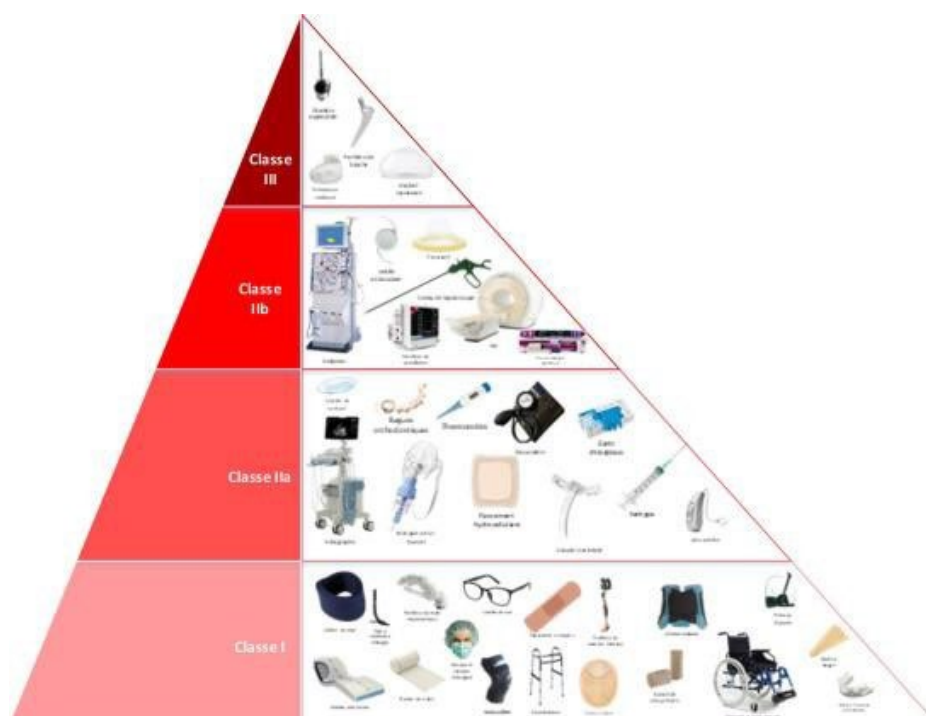


Figure 1 : Les différentes classes de risques relatives aux DM selon le MDR 2017/745

Source : <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/12/nouvelle-reglementation-des-DM-snitem.pdf>, consultée le 02/09/2023

Une confusion peut alors exister : ce n'est pas le niveau d'exigences qui est adapté, puisque l'ensemble des DM doivent répondre à un certain niveau minimal d'exigences mais bien la nature et la quantité des données nécessaires pour atteindre cet objectif de démonstration. Une fois atteint, un marquage CE viendra attester de la réponse du DM aux

exigences essentielles dans une indication données. Ce marquage CE peut être obtenu en auto-certification pour les DM de classe I. Il est en revanche délivré par un organisme notifié pour les DM de toutes autres classes de risques. Cette attestation se fait sur la base d'une documentation technique démontrant la qualité et la sécurité du dispositif. Le marquage CE est ensuite apposé sur le dispositif, avec une durée de validité limitée. Le processus ne s'arrête pas là : des vérifications périodiques d'efficacité et de sécurité seront réalisées par le fabricant (surveillance post-commercialisation). L'ensemble des données relatives au dispositif seront collectées et conservées dans le dossier relatif au DM. Le marquage CE devra ensuite être renouvelé à l'issue de sa période de validité.

Les règles de classification, les exigences ainsi que les référentiels pour l'obtention du marquage CE sont définis par la réglementation en vigueur. Globalement, le MDR 2017/745 a revu l'ensemble des règles de classification et en a aussi défini de nouvelles. La tendance a été à une reclassification vers un niveau de risque plus élevé. La mise en application de ce règlement s'accompagne aussi de challenges. Les arrêts de commercialisation et ruptures associées à la mise en place de ce texte sont nombreux [22]. En effet, les fabricants doivent se mettre en conformité avec les nouvelles exigences, ce qui constitue un processus long et coûteux [23, 24]. Certains décident donc de l'arrêt de la mise sur le marché de certaines références. Les délais pour obtenir un marquage CE ont été considérablement augmentées (autour de 18 mois actuellement [25]), du fait d'un nombre constant d'organisme notifié pour un nombre plus important de demandes, et une exhaustivité accrue des dossiers. Les académies nationales de médecine et de pharmacie ont d'ailleurs émis des recommandations par rapport à l'application de ce texte, et notamment « *Trois propositions de recommandations : une prolongation d'au minimum 2 ans de la période transitoire, une augmentation des moyens mis à disposition des Organismes Notifiés (ON), et enfin une réelle évaluation du risque pour certains patients d'être privés de ces DM ou DM Implantables (DMI) essentiels à leur santé.* » [26].

La mise en place du MDR 2017/745 et de l'*In Vitro Device Regulation* (IVDR) 2017/746 texte a été échelonnée dans le temps. Le calendrier initial des principales dates sont résumées au niveau de la Figure 2 :

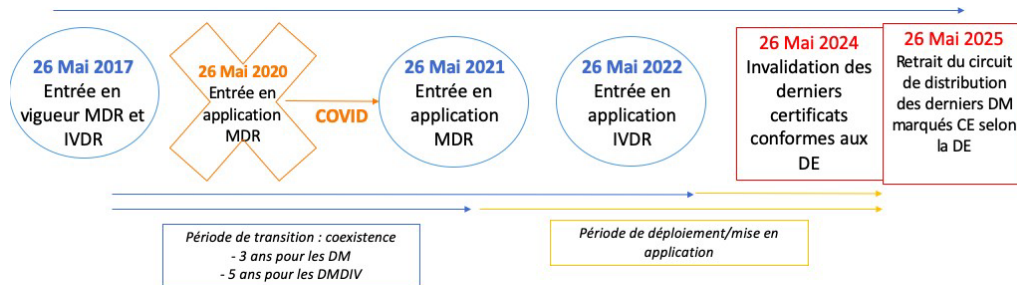


Figure 2 : Calendrier initial des principales dates de mise en place du MDR 2017/745 et de l'IVDR

Légende : IVDR : *In Vitro Device Regulation*; DE : *Directives Européennes*; DMDIV : *DM de Diagnostic In Vitro*

Finalement, une extension de validité des certificats a été récemment actée par le règlement 2023/607 du 15 mars 2023 [27]. Ce texte fait suite au risque important de pénurie et de frein à l'innovation liés à l'insuffisance globale de capacité des ON. L'actualisation du calendrier est présentée en Figure 3.

Classe selon la directive 93/42/CEE (DDM) et la directive 90/385/CEE (DDMIA)	Classe selon RDM	Date de fin de mise sur le marché du legacy device
Dispositifs dont l'intervention de l'ON n'était pas nécessaire (i.e. dispositifs ne répondant plus à la définition de « dispositif sur mesure » selon le RDM, Classe I, ...)	Ir, IIa, IIb, WET, IIb implantable et III	31/12/2028
Is, Im, IIa IIb, III	Is, Im, Ism IIa IIb non implantable WET	31/12/2028
	III et IIb implantable	31/12/2027
Dispositifs sur mesure de classe IIa IIb, III	III sur mesure	31/12/2026

Figure 3 : Mise à jour du calendrier d'application du MDR 2017/745 selon le règlement 2023/607

Source : <https://lne-gmed.com/fr/news/la-prolongation>, consultée le 02/09/2023

Plus précisément, qu'appelle-t-on évaluation clinique ?

Le règlement MDR 2017/745 renforce les exigences en matière de démonstration de l'évaluation clinique [28, 29]. Tous les DM doivent fournir une évaluation clinique exhaustive et critique, qui s'appuie à minima sur une analyse de la littérature, mais aussi sur des investigations cliniques, rendues obligatoires pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III. Il est important de bien différencier ces deux termes, qui ne sont pas du tout équivalents. En effet, l'évaluation clinique est définie par le MDR comme « *un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif afin de vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques, de celui-ci lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant.* » [1]. L'investigation clinique, elle, est « *toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif.* » [1].

L'une des options pour l'évaluation clinique reste celle de la démonstration d'équivalence, néanmoins cela est plus difficile qu'auparavant puisque cela suppose une mise à disposition du fabricant concepteur de ses données au fabricant cherchant à démontrer cette équivalence. De plus, la démonstration de l'équivalence doit être particulièrement rigoureuse. Plusieurs critères visent à s'assurer de la qualité de cette démonstration et contraignent notablement la réalisation de cette démonstration [30].

Dans tous les cas, l'évaluation clinique doit être réalisée par des personnes qualifiées, justifiant d'un niveau d'expérience suffisant aussi bien en recherche méthodologique, médicale, en gestion de l'information et en exigences réglementaires. Il peut y avoir des circonstances où le niveau d'expertise de l'évaluateur peut être moindre ou différent ; ceci doit être documenté et dûment justifié. Pour les dispositifs au potentiel de risque le plus élevé, un groupe d'experts européens peut être nommé par la Commission Européenne et doit être consulté afin qu'il rende un avis consultatif et puisse émettre des recommandations. Cette consultation peut

également être volontaire, à l'initiative du fabricant, lorsqu'il juge cela nécessaire compte tenu de la nature de son DM.

L'évaluation clinique ne prend pas fin avec le marquage CE puisqu'un Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC) est impératif pour l'ensemble des DM. Il s'agit d'un « processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique qui s'inscrit dans le plan de surveillance après commercialisation établi par le fabricant. ». Le fabricant collecte pro-activement des données cliniques relatives à l'utilisation du DM pour confirmer la sécurité et la performance de celui-ci tout au long de son cycle de vie [21].

En 2021, la Haute Autorité de Santé (HAS) a proposé une méthodologie pour le développement clinique des DM [31]. Dans ce texte, les principales méthodes permettant de répondre aux exigences de la réglementation européenne sont détaillées. Ce document permet d'intégrer la spécificité des DM au domaine de l'évaluation clinique. En effet, il peut être méthodologiquement plus problématique d'évaluer cliniquement un DM si l'on se réfère aux standards attendus dans le cadre d'une évaluation clinique médicamenteuse. Les essais contrôlés randomisés en double aveugle peuvent être difficile à mettre en place, tout comme la réalisation d'une évaluation « en insu » par exemple. La HAS a synthétisé les principales raisons expliquant ces difficultés dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Principales difficultés méthodologique dans le cadre de l'évaluation clinique des DM selon la HAS

Aveugle du patient	Aveugle de l'opérateur	Aveugle de l'équipe assurant le suivi	Évaluation en aveugle
-Aspect ou perception du dispositif -Cicatrice qui révèle le type d'intervention (ex. : chirurgie versus traitement non	-Intervention chirurgicale -Aspect ou manipulation du dispositif	-Effets indésirables spécifiques et caractéristiques d'un des traitements administrés -Coloration ou traces caractéristiques laissées	-Organisation pratique : nombre excessif de visites ou de consultations, limitant l'acceptabilité pour le patient

Aveugle du patient	Aveugle de l'opérateur	Aveugle de l'équipe assurant le suivi	Évaluation en aveugle
interventionnel, laparotomie <i>versus</i> coelioscopie...)		par le dispositif -Aspect en imagerie échographique ou radiologique évocateur d'un des traitements reçus -Cicatrice qui révèle le type d'intervention	-Problème d'acceptabilité pour le chirurgien, et également pour le patient, si la consultation est uniquement réalisée par une personne extérieure

Une étude *vs standard of care* peut également être souhaitable car intégrée à la réalité de la pratique et représentative des enjeux. Une plus grande maîtrise de la technique de référence par le praticien utilisateur constitue potentiellement un biais en faveur du *standard of care* [32-33]. La courbe d'apprentissage de l'opérateur doit donc être intégrée à l'analyse puisqu'elle peut induire une forte variabilité de l'effet démontré du DM [34, 35]. Le facteur humain est majeur dans l'évaluation clinique des DM [36]. L'utilisateur a une importance cruciale dans le fonctionnement du DM, et donc dans ses caractéristiques de performance et de sécurité [37]. L'environnement dans lequel ce dernier évolue exerce aussi une forte influence [38] puisque le DM est rarement utilisé seul, mais plutôt en interconnexion avec de nombreux autres dispositifs, eux même partie intégrante d'environnements organisationnels et cliniques complexes. Par exemple, de nombreuses publications s'intéressent aux alarmes d'alerte, que ce soit en soins critiques ou au bloc opératoire [39]. Lee *et al.* ont par exemple fait la preuve que de fréquentes « fausses alarmes » entraînaient une réduction de l'attention ou de la réponse aux alarmes chez les soignants [40]. D'autres études mettent en avant une « fatigue liée aux alarmes » avec des conséquences négatives sur la sécurité des patients pouvant mettre leur vie en danger [41]. La perception des utilisateurs face à ces technologies, initialement conçues pour augmenter la sécurité des patients, modifie donc les effets réels finaux de ces DM.

Leur utilisation dans ce contexte est nécessairement différente de celle initialement analysée dans l'analyse de risques ou dans des études en services de soins classiques. Dans les analyses de risques et évaluations cliniques des DM, il faut donc définir avec précision et anticiper au maximum les contextes d'utilisation et spécificités des utilisateurs.

L'un des outils disponibles dans le cadre de cette appréciation est l'Aptitude à l'Utilisation (AU), qui vise à prévenir les dangers liés aux erreurs d'utilisation. Il s'agit d'un processus itératif, intégré dans le système de management de la qualité. La norme qui s'applique est la norme IEC 62366 [42]. L'objectif est d'optimiser l'ergonomie du DM pour minimiser les risques d'usage non anticipés. Ce concept s'intègre donc dans le processus d'évaluation clinique et de gestion des risques.

Comment définir la simulation ?

Le verbe « simuler » renvoie étymologiquement à la notion « d'imiter l'apparence » ou encore « de faire paraître comme réel ce qui ne l'est pas ». Son utilisation dans les sociétés humaines en tant qu'outil éducatif remonte à l'Antiquité. Des jouets pour enfants à visée pédagogique datant de cette période ont été retrouvés par des équipes d'archéologues [43]. Par la suite, durant l'Empire Romain ou au cours du Moyen Age, la simulation permettait de s'entraîner à la guerre, en simulant des adversaires fictifs [44]. Plus récemment, c'est dans les domaines de l'aviation [45] ou militaires [46] que la simulation s'est notablement développée. Un exemple bien connu est par exemple le simulateur de vol développé en 1929 par Edwin Link [47]. Utilisé jusque dans les années 70, il a été développé dans le contexte de plusieurs accidents tragiques dans l'aviation militaire lors des vols sans visibilité. Actuellement, les simulateurs de vol sont toujours utilisés, notamment pour l'analyse des accidents ou dans des objectifs de formation [48]. Ils sont même accessibles au grand public, à des fins de loisirs.

Les outils de simulation s'adaptent donc à plusieurs objectifs : professionnels, éducatifs, ludiques, ou bien à des approches les combinant entre eux, comme par exemple

l'acquisition de connaissances *via* le jeu. L'utilisation de la simulation est également en plein essor dans le milieu militaire [49] : outil de simulation capacitaire, caisse à sable numérique, système d'entraînement à l'interprétation d'images collectées par des drones, simulateur de tirs virtuels, outil d'aide à la décision de recherche et de sauvetage au combat, système d'entraînement des contrôleurs aérien [50]. Son développement est intrinsèquement lié au perfectionnement technologique. Par exemple, dans le contexte militaire, s'ils se battaient contre des adversaires en bois il y a quelques siècles, les utilisateurs ont désormais la possibilité d'utiliser des casques de réalité virtuelle pour s'entraîner au combat. L'arrivée de l'intelligence artificielle a bien évidemment contribué à développer considérablement les outils de simulation et à banaliser leur utilisation en pratique courante [51, 52]. La simulation numérique, plus spécifiquement, « désigne le procédé selon lequel on exécute un (des) programme(s) sur un (des) ordinateur(s) en vue de représenter un phénomène physique » [53]. Développée la première fois pour les besoins du projet Manhattan pendant la seconde guerre mondiale [54], elle est aujourd'hui omniprésente pour prédire des phénomènes physiques complexes dans différents domaines scientifiques : physique, chimie, biologie, médecine, sciences économiques et sociales. Son utilisation spécifique ne sera pas étudiée dans la suite de ce travail de thèse.

Et en santé ?

La HAS définit la simulation comme « *une méthode pédagogique, basée sur l'apprentissage expérientiel et la pratique réflexive, qui s'adresse à tous les professionnels de santé. La simulation intègre des objectifs de formation, d'analyse des pratiques et/ ou de gestion des risques.* » [55].

Elle existe déjà depuis plusieurs siècles. Des vestiges de modèles antiques permettant de présenter les caractéristiques cliniques de diverses maladies ont été retrouvés à travers le monde. En France, dès le XVIII^{ème} siècle, Madame du Coudray a développé un mannequin

pour enseigner l'art des accouchements. Cette maîtresse sage-femme de Paris a parcouru la France et a formé plus de 5 000 sage-femmes avec ses ingénieuses « machines » [56]. Depuis, les techniques n'ont cessé de se perfectionner. En 1960, Asmund et Laerdal, créent le premier mannequin (Resusci Anne) pour enseigner les techniques de réanimation [57]. La simulation en santé peut toujours être pratiquée sur des mannequins, mais ceux-ci sont désormais dits « haute-fidélité » [58]. Ils intègrent de nombreux paramètres biologiques et cliniques afin de reproduire avec des hauts niveaux de similitude les réactions humaines, que ce soit dans des contextes physiologiques ou pathologiques. Des modèles synthétiques chirurgicaux peuvent aussi être utilisés pour réaliser des essais sur des procédures. Les comportements humains peuvent aussi être mimés *via* des jeux de rôles. Ces derniers constituent un type de simulation en eux-mêmes : la technique n'est plus synthétique (mannequin, modèle chirurgicale), mais humaine. Le « *serious game* » est une technique électronique : il s'agit de formats vidéo/informatique ludique (basés sur « le jeu ») ayant pour objectif l'intégration de contenus, qu'ils soient d'entraînement, théoriques ou informatifs (avec une intention « sérieuse »). Ces *serious games* peuvent être utilisés pour former des professionnels [59, 60], des étudiants [61] ou encore des patients [62] à des compétences nouvelles. Ils peuvent aussi devenir des outils thérapeutiques, comme par exemple dans le domaine de la psychiatrie [63]. La simulation électronique peut aussi s'appuyer sur des technologies encore plus récentes, telles que la réalité augmentée ou la réalité virtuelle. Celles-ci peuvent également être utilisées dans de nombreuses spécialités médicales [64], chirurgicales [65], y compris intégrant des situations d'urgence [66].

Ces différentes techniques sont représentées au niveau de la Figure 4, issue de la classification de la HAS sur la simulation en santé.

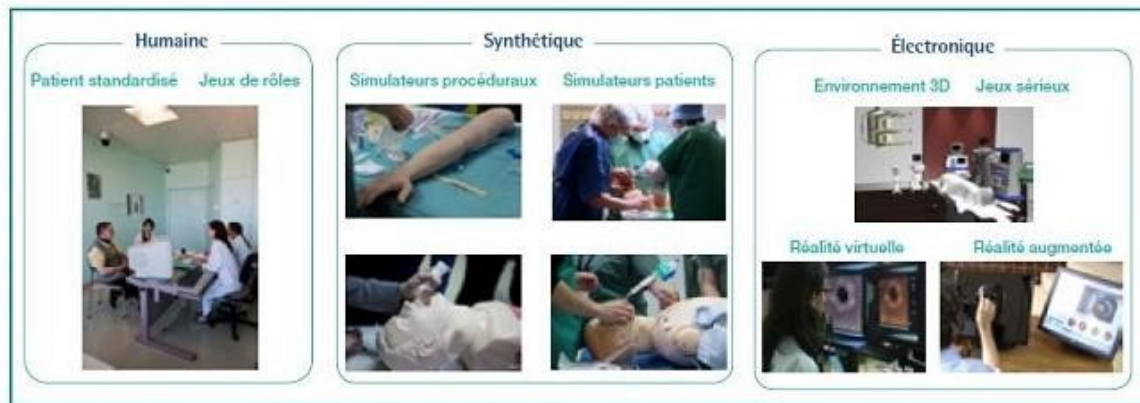


Figure 4 : Techniques de simulation en santé

Source : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807140/fr/simulation-en-sante, consultée le 02/09/2023

Quels sont les objectifs du travail ?

Les objectifs de ce travail consistent à définir les apports de la simulation dans le contexte de l'évaluation clinique des DM selon la nouvelle réglementation européenne MDR 2017/745, à proposer une méthodologie d'évaluation spécifique des DM par la simulation, sur la base d'une réflexion pluri-professionnelle et d'une analyse de la littérature, et à illustrer la mise en application de cette méthodologie par la réalisation d'évaluation de DM par simulation. L'ensemble de ces travaux ont été réalisés en lien avec le Centre d'Evaluation et de Simulation Alpes Recherche (CESAR), spécialisé dans l'enseignement et la recherche en pédagogie en santé et gestion du risque lié aux soins et dans la formation initiale et continue médicale et paramédicale. Le Centre d'Investigation Clinique- Innovation Technologique (CIC-IT) de Grenoble a également été impliqué.

Partie 1 - Analyse de la place de la simulation dans l'évaluation des DM selon le MDR 2017/745

PLACE OF SIMULATION IN THE EVALUATION OF MEDICAL DEVICES

FOLLOWING THE EUROPEAN REGULATORY EVOLUTION

Abstract

Introduction:

The European Medical Device Regulation (MDR) reinforces the safety and performance requirements. Simulation is a recognized educational tool. We aimed to explore its usefulness in MD lifecycle.

Material and Method:

A comprehensive analysis of the regulation was performed. The MD process was represented, with a particular focus on the stages at which simulation can be useful. Results and discussion: Risk management, clinical evaluation and clinical investigation requirements are considerably reinforced. The majority of the requirements falls on the manufacturers but clinicians and patients must be major actors of the process. Our analysis shows that the steps to focus on with simulation are the optimization of the prototype, the clinical evaluation and the post-market follow up. Simulation is involved in the evaluation of the suitability for use.

Conclusion:

An exhaustive analysis of the new MDR has allowed us to define new requirements involving clinicians and patients and to understand how simulation can help to meet these requirements.

Introduction:

Medical devices (MD) are a very diverse category of healthcare products [1]. Their definition has been updated by the new European regulation "Medical Device Regulation (MDR) 2017/745" [2]. The creation of this text is part of a situation with several health scandals [3], which have highlighted the need to strengthen the regulation at the European Union (EU) level [4].

Healthcare simulation is defined as a technique that creates a situation or environment to allow participants to experience a representation of a real healthcare event for the purpose of practice, learning, evaluation, testing or to gain understanding of systems or human actions [5-7].

It improves the quality of patient care through the identification of risk situations and a systemic analysis of errors [8-9]. This approach is in line with the MD universe, whose entire life cycle process is marked by risk management [10]. Since simulation is already a recognized educational tool [11-12], in high risk and crisis situations, we are interested to explore its usefulness in the risk management of MD in the context of the new MDR2017/745.

Here, we present an exhaustive synthesis of the European regulation 2017/745 regarding risk management, clinical evaluation and clinical investigation. We also question the place of users, and the contribution of simulation in the life cycle of the MD.

Material and method:

Regulation 2017/745 was published on May 26, 2017, and has been in application since May 26, 2021 (due to the COVID pandemic).

- Comprehensive analysis of the regulation:

This analysis is a narrative reading including analysis of the MDR 2017/745 regulation and rewording in the form of a mapping with the goal of achieving greater regulatory ownership. As a first step, we conducted an analysis of the regulatory text through the prism of changing requirements.

A search was conducted throughout the regulation using the terms:

- "Risk"
- "Risk management"
- "Clinical evaluation"
- "Clinical Investigation"

These terms were chosen by the team as the general terms most likely to reflect the changing requirements for these health products. Each regulatory extract containing the identified terms was integrated into a two-entry table. It contained the exact regulatory extract on the one hand, and the reformulation corresponding to this extract on the other hand. This reformulation was proposed by a first reviewer, then read and validated by a second reviewer. In the event of disagreement, a reformulation agreeing with both reviewers was adopted. In this case, the opinion of a third reviewer could be asked. The reviewers were careful not to include any subjectivity or interpretation in the reformulations, in order to ensure the accuracy of the synthesis. Otherwise, to identify the main actors of the process, a search was conducted throughout the regulation using the terms: "Manufacturer", "Notified bodies", "Competent authorities" and "Health institution".

- Construction of the analysis and process mapping:

A synthesis was drawn from the whole interpretation grid.

The main requirements were organized according to a process approach: they were classified according to the moment in the process in which they occur. Then, a summary of each stage of the process concerned was drawn up, considering all the requirements concerned.

Following this, a mapping of the life cycle process was proposed.

The stages at which simulation can help meet the challenges and requirements raised by the regulation were identified and represented. They were identified in a multidisciplinary team, with professionals trained in health simulation (n=2) and naïve professionals (n=2). These professionals were two anesthesiologists, a pharmacist, and a pharmacy resident. In case of disagreement, consensus building was promoted through dialogue.

Regulation 2017/746 on In Vitro Diagnostic Medical Devices (IVDD) was excluded from the analysis. The results presented are therefore valid for Medical Devices as a whole but are not all transposable to the specific case of IVDD.

Results:

The MD life cycle process is represented in Figure 1.

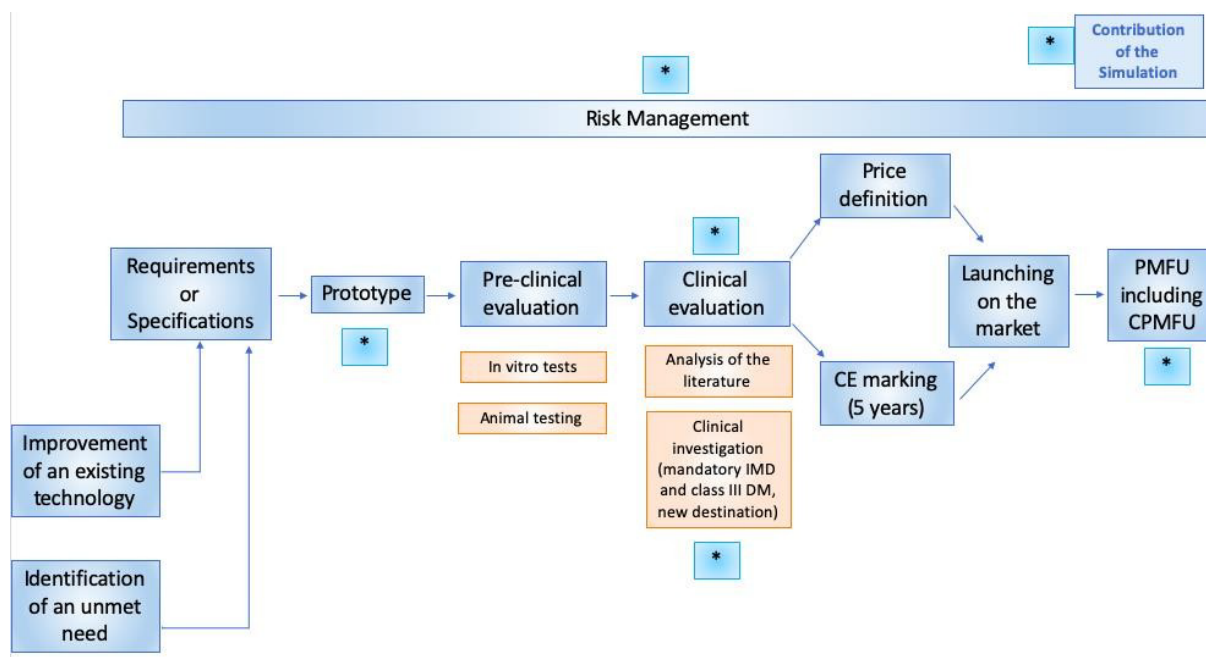


Figure 1: Summary diagram of the MD life cycle process, with identification of the main requirements and the contribution of simulation

Legend: PMFU: Post-Marketing Follow-Up; CPMFU: Clinical Post-Marketing Follow-Up

The life cycle of a medical device begins with the identification of unmet medical needs, or the will to improve an existing technique. From there, a specification is built: it corresponds to the expression of needs of users. The prototype consists of a first version of the MD, allowing initial tests to be carried out. It is intended to be perfected, in order to achieve a final version of the device. The prototype stage is not compulsory, particularly in the case of improvements to existing technology. A pre-clinical evaluation then takes place, and includes a biological, chemical, physicochemical and ergonomic evaluation of the device, with a particular attention to the biocompatibility of the materials that make up the MD.

A clinical assessment then takes place. It is detailed in Table 1. This clinical assessment is interdependent with the risk management process.

Table 1: Summary of the clinical evaluation of MD according to MDR 2017/745

Clinical Evaluation Mandatory for all MD and for non-MD devices with similar functional and/or safety profiles	
By whom?	A notified body with a sufficient level of expertise External experts may be called upon by the notified body if necessary. The regulation requires that the Notified Body employs a large number of experts with sufficient experience Expert groups can give their opinion on the NB assessment report for high risk M The NB assessment report is evaluated by the competent authorities
On what basis?	General Safety and Performance Requirements (Annex I - Chapter 1)
How ?	A critical analysis of all available data. This analysis can be based on: - An analysis of the literature - Equivalence with marketed MD (only for non-innovative MD) - A clinical investigation Mandatory for IMDs and class III MD, mandatory for any new destination This analysis is carried out for a specific destination, but also for "any rationally foreseeable use". This analysis can be done following : - Advice from the NB/independent evaluators - - Within the framework of formal consultation of expert groups (IMDs/Class III)
What is evaluated?	- Data relevance (using a relevance score) - MD performance - Safety - Risks and their impacts - The means of risk control implemented, and the associated residual risks - Information provided in the package insert / CPHL - All of these elements make it possible to evaluate the benefit/risk ratio of the MD
What follow-up?	This clinical evaluation must be continuously updated through the Post-Marketing Surveillance (PMS), and more specifically the Post- Marketing Clinical Surveillance (PMCS) Deadlines are set by the NB There is an updated clinical evaluation plan, with procedures, that describes how this follow-up will be carried out (protocol/timelines) The results of the clinical evaluation are publicly available for IMDs and class III MD

Risk management is based both on recognized harmonized standards (such as ISO 13485, related to the quality management system, or ISO 14971, related to risk management) and on common specifications. The latter are defined by the regulation as meeting general safety and performance requirements when harmonized standards do not apply, or are not sufficient, or for devices that do not have a medical specification but are similar to MDs in terms of their function or risk profile. Risk management must also take into account the suitability for use. It is a continuous iterative process that aims to integrate the user experience, the user environment and reasonably foreseeable errors. The goal is to continuously improve the usability of the device.

Throughout the pre-market development of the MD, the manufacturer updates the MD's technical file. This file includes descriptive information about the MD, its design and manufacturing conditions, the general and specific requirements applying to the MD (including the standards used, whether horizontal or vertical), the benefit/risk analysis, and the clinical and pre-clinical data used to certify the product's compliance with the General Safety and Performance Requirements (GSPR).

As regards to the post-marketing stages of the MD, regulations have been improved. Indeed, it formalizes the notion of Post-Marketing Monitoring (PMM). The ACS can be reactive (material vigilance) or proactive (updating of trends or state of the art) There is both a PMFU and a CPMFU report, but also a PSUR report (Periodic Safety Update Report).

Simulation has been identified as a tool for the clinical evaluation, in particular clinical investigation and post-marketing follow-up stages. It can also be used throughout the process *via* its contribution to risk management with suitability for use. It can also be used to improve the prototype and anticipate the specifications of the device.

Discussion:

This analysis of the MDR 2017/745 helps to clarify the new general safety and performance requirements defined by the text aimed to prevent health scandals [13] that have marked the public opinion [14-15]. The lack of clinical hindsight before marketing has led the competent authorities of EU countries to strengthen safety and harmonize regulations. The level of requirements is not the same depending on the MD's risk class [16]. Different elements are considered to qualify the level of risk, not only technical characteristics. The users and the environment of use must be analyzed, including the context of use [17], the user's level of stress [18] and the level of understanding [19]. The joint use of different devices can be iatrogenic, even in intrinsically low risk MD. It explains the obligation set by the MDR to implement ergonomic data into risk analysis with the suitability for use [20].

Our analysis highlights that the majority of requirements concern manufacturers. Caregivers and patients are not associated with the requirements in the text. Their role is however important: they are the main generators of needs, but also the main evaluators in real life. Their expectations must be defined precisely and objectively, to avoid producing high-performance devices that do not meet their real needs. Effective communication between manufacturers and end-users is therefore essential [21]. Models are being developed to facilitate interactions between them. Patients seem to agree with this type of collaboration [22].

Simulation is a valuable tool at several stages of the process (Figure 1). It is really important to meet the requirements of suitability for use because it can integrate complex situations and environments [23, 24]. It is one of the only methodologically validated tools to meet this new requirement of anticipating "rationally foreseeable misuse" [10]. Needs unknown by users themselves can emerge by analyzing simulated situations. Some risks may be difficult to anticipate without simulation scenarios. Simulation can also be used in material safety assessments and for real-life use [25, 26] even if it is not a substitute for a precise and

exhaustive analysis, which remains both mandatory and desirable [27]. Beyond the aspects related to the development of MD, simulation is of interest for training [28], which is essential for an optimal and safe use of MD [29]. This training has been described as insufficient by some teams [30] while the lack of training generates stress in the caregivers and patients, and can be associated with iatrogenic events or a non-optimal efficiency. The regulatory and methodologic aspects of the use of this new tool must be clarified in order to prevent certain limitations. The simulation scenarios must be established with clinicians because they must reproduce real conditions of use. The results must be interpreted according to a rigorous methodology: they must all be critically analyzed by the notified body, and by the various experts. Compensation for healthcare professionals taking part in this process should be anticipated. Construction and validation of scientifically scenarios requires a significant investment. The conditions for this collaboration must be established at the beginning of the process, to ensure that the expectations and opportunities are appropriate. Rather than each center conducting isolated evaluations, this may be a new activity for simulation centers to develop specific expertise in these approaches. Indeed, they master the general methodology of simulation and have environments that they know how to adapt to this experimentation context. It is important to elaborate good simulation practices specific to the MD domain (even if the scenarios may differ significantly depending on the nature of the MD) and to standardize methodology.

A great deal of work remains to be done by all stakeholders to achieve the objectives defined by the MDR, involving both financial and human resources. In particular, it increases the costs for manufacturers [31]. Competent Authorities and Notified Bodies will have to further strengthen the expertise of their evaluations, with an increasing number of devices and expected evidence. As MD are very heterogeneous health products, there will be different ways of meeting the requirements, with non-equivalent methodologies, by integrating the specific methodological characteristics of the clinical investigation of MD [32].

Making information available to the public *via* the EUDAMED database will increase transparency. The information must be made understandable to the general public, since the ultimate objective of this entire process remains the patient's best interest. Its implementation will include significant support for the various actors, in order to ensure the reality of the execution and the quality of undertaken actions [33].

Conclusion:

An exhaustive analysis of the MDR has allowed us to define new requirements involving clinicians and patients. More and better clinical data are required to obtain the CE mark, attesting the conformity of the MD to essential safety and performance requirements. Most of the requirements are the responsibility of the manufacturer and involve the notified bodies. However, the involvement of users is necessary for the development and evaluation of these MD. Simulation, which is already widely used in the healthcare field to improve the quality of care, fits naturally into this continuous evaluation process. It should be developed with great rigor to meet the challenges of the new regulation, and to bring added value to the process.

Bibliography:

- [1] Ministère des Solidarités et de la Santé *Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...)*
[En ligne] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses> [Consulté le 02/09/2023]
- [2] European Parliament *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* [Online] Available on : EUR-Lex - 32017R0745 - EN - EUR-Lex (europa.eu) [Consulted on : 24/08/2023]
- [3] Martindale V, Menache A. The PIP scandal: an analysis of the process of quality control that failed to safeguard women from the health risks. *J R Soc Med.* 2013 May;106(5):173-7.
- [4] Zhang, Chunqing, Liangbin Zhou, Yue Wang, et al. « [Analysis of Changes in Medical Device Classification Concept of the New EU Regulations] ». *Chinese Journal of Medical Instrumentation* 42,no 3, 2020 : 202-5.
- [5] Lawsinder, Healthcare simulation : <https://www.lawinsider.com/dictionary/healthcare-simulation> Accessed 01.11.22.
- [6] Kuhn, Sebastian, Florentine Huettl, Kim Deutsch et al. « [Surgical Education in the Digital Age - Virtual Reality, Augmented Reality and Robotics in the Medical School] ». *Zentralblatt Fur Chirurgie* 146, no 1, 2021: 37-43.
- [7] Haute Autorité de Santé. *Simulation en santé* [Online] Available on : https://www.has-sante.fr/jcms/c_930641/fr/simulation-en-sante [Consulted on : 24/08/2023]
- [8] « Gestion du risque et compétences non techniques en santé : apport de la simulation - TEL -Thèses en ligne ». <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03246680> [Consulted on : 24/08/2023]
- [9] Xie, Qiong. « [Research on the application of risk management to medical device] ».

Chinese Journal of Medical Instrumentation 38, no 6 (2014): 451-53.

[10] Haute Autorité de Santé Simulation en santé et gestion des risques [Online] Available on : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2905932/fr/simulation-en-sante-et-gestion-des-risques

[Consulted on: 24/08/2023]

[11] Alessandra Rezende Mesquita... (2013). Assessment of pharmacist's recommendation of non-prescription medicines in Brazil: a simulated patient study. , 35(4), 647–655.

[12] Scherer, Kimberly, Ronald S. Winokur. « Multidisciplinary Team Training Simulation in Interventional Radiology ». *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 22, no 1 (2019):32-34.

[13] European Union *EUR-Lex - Official Journal of the European Union* [Online]

Available on : <https://eur-lex.europa.eu/TodayOJ/> [Consulted on : 24/08/2023]

[14] Wazir U, Kasem A, Mokbel K. The clinical implications of poly implant prothèse breast implants: an overview. *Arch Plast Surg*. 2015 Jan;42(1):4-10. doi: 10.5999/aps.2015.42.1.4. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25606483; PMCID: PMC4297804.

[15] Robinson D, Araklitis G. Vaginal mesh: What lessons have we learnt? *Case Rep Womens Health*. 2020 Oct 5;28:e00258.

[16] Liu, B. L., J. Y. Xie, Y. F. Wang, et al. « [Exploration of the high-risk factors of catheter-related thrombosis in breast cancer] ». *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Chinese Journal of Oncology]* 43, no 8 (2021): 838-42.

[17] Jeong, Yu Jin, Hyunjung Kim. « Critical Care Nurses' Perceptions and Practices towards Clinical Alarms ». *Nursing in Critical Care*, 2022.

[18] Kwon, Yong Eun, Miyoung Kim, et al. « Degree of Interruptions Experienced by Emergency Department Nurses and Interruption Related Factors ». *International Emergency Nursing* 58 (2021):101036.

[19] Massey, Debbie, Alison Craswell, et al. « Undergraduate Nursing Students' Perceptions of the Current Content and Pedagogical Approaches Used in PIVC Education. A Qualitative, Descriptive Study ». *Nurse Education Today* 94: 104577.

- [20] International Organization for Standardization *IEC 62366-1:2015* [Online]
Available on:<https://www.iso.org/fr/standard/63179.html> [Consulted on: 24/08/2023]
- [21] Brand, Darren. « Education and Medical Device Usage in Collaboration ». *Journal of Perioperative Practice* 23, no 3 (2013): 04, 06.
- [22] Khan, Mustafa H., Joon Y. Lee, et al. « The Surgeon as a Consultant for Medical Device Manufacturers: What Do Our Patients Think? » *Spine* 32, no 23 (2007): 2616-18; discussion 2619.
- [23] Kabil, J., L. Belguerras, S. Trattnig, et al. « A Review of Numerical Simulation and Analytical Modeling for Medical Devices Safety in MRI ». *Yearbook of Medical Informatics*, no 1 (2016): 152-58.
- [24] Devers, Veffa. « Use of Simulation-Based Training to Aid in Implementing Complex Health Technology ». *Biomedical Instrumentation & Technology* 52, no 1 (2018): 44-48.
- [25] Barsuk JH, Cohen ER, Feinglass J, McGaghie WC, Wayne DB. Use of simulation-based education to reduce catheter-related bloodstream infections. *Arch Intern Med*. 2009 Aug 10;169(15):1420-3. doi: 10.1001/archinternmed.2009.215. PMID: 19667306.
- [26] Carroll, John D., et John C. Messenger. « Medical Simulation: The New Tool for Training and Skill Assessment ». *Perspectives in Biology and Medicine* 51, no 1 (2008): 47-60., <https://doi.org/10.1353/pbm.2008.003>.
- [27] Patel, Vishal, Henry Lee, et al. « Virtual Worlds Are an Innovative Tool for Medical Device Training in a Simulated Environment ». *Studies in Health Technology and Informatics* 173 (2012):338-43.
- [28] McConnell, E. A., J. Fletcher, J. H. Nissen. « A Comparison of Australian and American Registered Nurses' Use of Life-Sustaining Medical Devices in Critical Care and High-Dependency Units ». *Heart & Lung: The Journal of Critical Care* 22, no 5 (1993):

421-27.

[29] Shields, Rachel, Karine Latter. « Improving the Uptake of Medical Device Training to Promote Patient Safety ». *Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain): 1987)* 35, no 1 (2019):31-34.

[30] Brand, Darren. « Education and Medical Device Usage in Collaboration ». *Journal of Perioperative Practice* 23, no 3 (2013): 04, 06.

[31] Bayrak, Tuncay, Esra Safak Yilmaz. « What Will Be the Economic Impact of the New Medical Device Regulation? An Interrupted Time-Series Analysis of Foreign Trade Data ». *Value in Health Regional Issues* 29 (2021): 1-7.

[32] Zannad, Faiez, Wendy Gattis Stough, et al. « Current Challenges for Clinical Trials of Cardiovascular Medical Devices ». *International Journal of Cardiology* 175, no 1 (2014): 30-37.

[33] Ezaldein, Harib H., Jeffrey F. et al. « Transparency and Dermatologic Device Approval by the US Food and Drug Administration ». *JAMA Dermatology* 154, no 3 (2018): 273-80.

Partie 2 : Revue de la littérature

PLACE OF SIMULATION IN THE EVALUATION OF MEDICAL DEVICES:

A SYSTEMATIC REVIEW AND PERSPECTIVES

Abstract:

Healthcare simulation is a valuable tool, especially in training. Our aim is to identify its use in the clinical evaluation of medical devices (MD). We conducted this analysis on MEDLINE, EMBASE and COCHRANE library. The search concepts included "medical device" and "simulation". All studies, published at any date, in English or French, on simulation in the field of MD evaluation were eligible for inclusion. We selected 75 articles out of the 452 reviewed articles. The majority of studies included already on the market MD. Most were comparative, randomized, prospective and cross-over designed. They involved an average of 60 users/study and 1.52 scenarios/study. They mainly concerned intubation and cardiopulmonary resuscitation.

They demonstrate that simulation can help meet the challenges of new regulations concerning MD. In particular, they enable us to meet the challenges of representing complex situations and organizations. They also address ethical issues.

Introduction

Medical devices (MD) are a very diverse category of healthcare products [1]. They are at the heart of the care process in all sectors (inpatient, outpatient and homecare) whether for patient treatment, prevention, diagnosis or monitoring. The diversity of the various MD can easily be summed up in a few figures: according to estimates by the World Health Organization (WHO), today there are no fewer than 10,000 categories of MD, i.e. between 90,000 and 1.5 million different references [2]. In recent years, the requirements for these health products have stepped up internationally [3,4]. Indeed, in a health context marked by several scandals involving manufacturers of MD and undesirable effects linked to their use [5,6], the need to strengthen regulations and vigilance around these devices clearly appeared. Safety and efficiency requirements are more stringent as for example in the new European Medical Device Regulation (MDR) 2017/745 [7]. In particular, manufacturers must demonstrate the completeness and relevance of a rigorous clinical evaluation, based on clinical studies with validated methodologies [8]. They must also demonstrate the suitability of their devices for use by users, both in the intended indication and in any rationally foreseeable misuse [9].

Healthcare simulation can improve the quality of patient care in adult and pediatric areas [10]. In particular, simulation can help answer a key challenge in the clinical evaluation of MD: the human factor [11,12]. Indeed, the MD user is of crucial importance in its operation, and therefore in its performance and safety characteristics. The environment in which the user evolves also has a strong influence, since the MD is rarely used alone, but rather in inter-connection with numerous other devices, themselves an integral part of complex organizational [13] and specific clinical environments [14,15]. An example of this influence is the numerous publications on alert alarms, whether in critical care or in the operating theatre [16, 17]. Users' perceptions of techniques initially designed to enhance patient safety may well have a considerable impact on the actual final effects of MD [18-20].

Simulation is a recognized educational tool [21, 22], especially in acute care [23]. We were interested in exploring its usefulness in the risk management by clinical evaluation of MD in the context of new regulations. This is all the more important as it can be methodologically more problematic to clinically evaluate a MD by the standards expected of a clinical drug evaluation [24]. Double-blind, randomized controlled trials can be difficult to set up, as can a "blinded" evaluation, for example [25, 26]. The operator's learning curve must also be factored into the analysis, as it can have a significant impact on the variability of the MD's demonstrated effect [27]. We sought to understand how simulation in healthcare could help address emerging regulatory and methodologic issues. We also questioned the methodology according to which it seems interesting to use it in this context of medical devices clinical evaluation. The objective of this study was to analyze all the simulation studies that have been carried out to assess the performance and safety of a medical device in order to study the chosen methodology and the main conclusions drawn.

Material and method:

- **Search strategy:**

We conducted a systematic review of the literature, following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Our approach is summarized in Figure 1 (Prisma diagram). The terms we used were: “simulation” (in the title only) AND “medical device” (in the title or in the abstract). No date filter was applied. No type of document restriction was applied and no methodology filters were used. We conducted this analysis on MEDLINE, EMBASE and COCHRANE library, on February 2023. The search included all English and French language articles. Two different reviewers were implied in the screening process: one with simulation experience and the other with medical devices experience. They both screened independently and blindly titles and abstracts, with the help of a professional librarian. The two review authors rated each citation using a “relevant”, “irrelevant” or “unsure” designation. Only full- text articles that received a “relevant” or “unsure” classification from at least one of the two review authors were retrieved for citations. In case of disagreement, a third reviewer, with a clinical experience made the final decision. If insufficient or unclear data were documented, the authors were contacted to clarify details or obtain data.

- **Eligibility criteria :**

We searched for studies designed to evaluate the use of a MD or a surgical procedure involving simulation tools representative of the reality of clinical practice. These studies represent clinical evaluation or comparison between MD.

Inclusion criteria were:

- Adult or pediatric studies
- Participants: Any health professional
- Any Simulation model on any kind of medical devices
- Outcome measures: Efficacy or safety outcomes concerning medical devices.

Any studies not meeting the following inclusion criteria were excluded in this review. Exclusion criteria were: literature reviews, pre-clinical evaluation, formation objective only, studies not using simulation and simulation not involving human use of the device. Only English-language publications or articles in other languages with full English translation were included in this review. Abstracts were not included.

- **Data collection:**

The following data were collected for each study eligible when available: title, country, year of publication, journal of publication, randomization (yes/no), prospective study (yes/no), crossover design (yes/no), comparison of devices or evaluation of one medical device, type of simulation (manikin, objective of the study, number of participants, number of simulation tests actually carried out, primary clinical outcome (if non available : outcome used for study conclusion), methodology (as described in abstract), conclusion (as summarized in abstract) and the therapeutic area to which the medical device under study belongs. A table centralizing all the data collected was constructed by two reviewers. The data was then pooled. In the event of a discrepancy, a third reviewer was called in.

- **Statistical analysis:**

The results were reported as numbers and percentages for categorical variables and means and standard deviations or minimum and maximum values for continuous variables.

Results:

- **General information on included studies and methodology**

After analysis, we decided to include 75 scientific articles. Their characteristics are presented in Table 1.

The results of our analysis are shown in Figure 1.

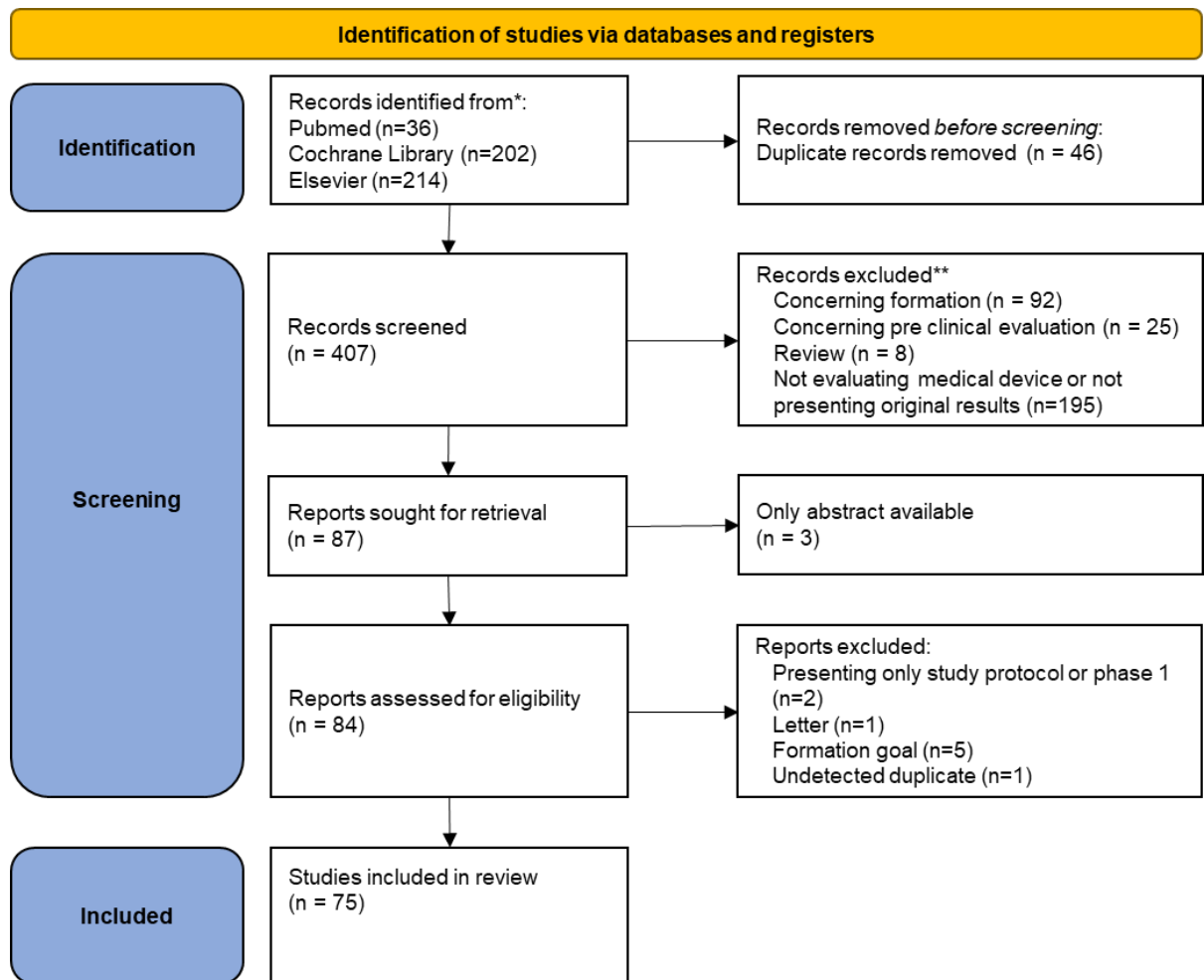


Figure 1: PRISMA diagram

Table 1 : Simulation studies characteristics

Citation	Scenario	Type of study	Number of participants	Number of tests actually performed	Primary endpoint	Type of Medical Device
Abdullah H. et al. ²⁸ (2013)	Difficult airway	Patient with adjustable cervical collar to imitate difficult airway n(n=60)	Unknown	60	Relative rate of successful tracheal intubation	Intubation
Ahn C. et al. ²⁹ (2017)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	40	40	Proportion of accurate chest compression depth (≥ 5 cm and ≤ 6 cm)	Cardiopulmonary Resuscitation
Ali Q. et al. ³⁰ (2014)	Difficult airway	Patient with adjustable cervical collar to imitate difficult airway n(n=60)	1	60	Intubation times	Intubation
Alparslan et al. ³¹ (2014)	Difficult airway	Patients with simulated difficult airway	2	59	Oropharyngeal leak pressure	Intubation
Beckers S. et al. ³² (2007)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	202	404	Compression rate (90-110/min) and compression depth (40-50mm)	Cardiopulmonary Resuscitation
Bennett C. et al. ³³ (2019)	Exposition to alarms	Simulated ICU settings	123	246	Minimum sound level to reach audibility threshold in the presence of background clinical noise	Alarm

Blomberg H. et al. ³⁴ (2011)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	21	42	Time to first defibrillation	Cardiopulmonary Resuscitation
Brinker A. et al. ³⁵ (2007)	Chemical, biological, radiological or nuclear victims	Manikin trial	14	14	Treatment times	Respirators
Butchart A. et al. ³⁶ (2011)	Difficult laryngoscopy in a prehospital scenario	Manikin trial	30	90	Time to secure tracheal intubation and evaluation of potential trauma	Intubation
Chen L. et al. ³⁷ (2008)	Arrest scenario	Manikin trial	52	104	Mean +/- standard deviation length of time	Intubation
Chetoui A. et al. ³⁸ (2019)	Internal jugular vein puncture	Manikin trial	20	40	Median time to achieve a puncture with the conventional ultrasound device	Puncture
Choi B. et al. ³⁹ (2019)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	20	40	Adequate rate of 100-120/min of cardiac compression	Cardiopulmonary Resuscitation
Cook T. et al. ⁴⁰ (2019)	Spinal (subarachnoid) anaesthesia Intrathecal (spinal) chemotherapy Lumbar puncture, pressure measurement and CSF collection Epidural catheter placement and bolus injection	Manikin trial	55	198	Not precised	Injection
Costello J. et al. ⁴¹ (2017)	Not precised	Manikin trial	89	125	Overall Beats Per Minute between devices	Ventilation

Davey P. et al. ⁴² (2015)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	15	30	Number of chest compressions performed in 2 minutes	Cardiopulmonary Resuscitation
Davis T. et al. ⁴³ (2018)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	117	120	Total compression number	Cardiopulmonary Resuscitation
Ecker H. et al. ⁴⁴ (2021)	Difficult airway	Manikin trial	35	105	Correct tube position	Intubation
Edwards E. et al. ⁴⁵ (2015)	Opioid overdose emergency scenario	Manikin trial	42	84	Successful administration of a simulated dose of naloxone into a mannequin during a simulated opioid emergency, both before and after receiving training.	System for Naloxone delivery
Estok J. et al. ⁴⁶ (2016)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	29	58	Mean chest compression interruption time	Cardiopulmonary Resuscitation
Fischer H. et al. ⁴⁷ (2012)	Single rescuer scenario	Manikin trial	80	161	Heart rate pressure product	Cardiopulmonary Resuscitation
Fujiwara S. et al. ⁴⁸ (2015)	Cardiopulmonary Resuscitation with or without Chest Compression scenarios	Manikin trial	24	48	Endotracheal Intubation Success	Intubation
Khan S. et al. ⁴⁹ (2016)	standardised case	Manikin trial	10	182	Compliance with a safe drug administration procedure (defined as a two-step procedure where, step one is scanning a drug ampoule to print a label for a syringe and step two is scanning of the labelled syringe before administering it intravenously)	Injection

Kulich H. et al. 50 (2020)	Intra-hospital patient transport	Manikin trial	23	69	Integrated electromyography	Medical chair
Kurowski A. et al. 51 (2015)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	120	240	Mean intubation times	Intubation
Ghazali D. et al. 52 (2023)	Pediatric cardiopulmonary resuscitation	Manikin trial	46	46	Cardio pulmonary resuscitation performance	Cardiopulmonary Resuscitation
Gude P. et al. 53 (2016)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	100	150	Mean compression rate	Cardiopulmonary Resuscitation
Heo S. et al. 54 (2020)	Ventilation in adults and pediatric	Manikin trial	26	104	Optimal tidal volume using adult and paediatric bag valves	Ventilation
Jepsen C. et al. 55 (2014)	Pharyngeal obstruction, pharyngeal obstruction and cervical rigidity, tongue oedema.	Manikin trial	28	168	Time to tracheal intubation	Intubation
Kim J. et al. 56 (2018)	Different patient positions	Manikin trial	18	18	Intubation time and the success rate for intubation	Intubation
Kok T. et al. 57 (2012)	Difficult airway	Patients with simulated difficult airway	94	94	“Good laryngoscopic views” (Cormack-Lehane grade 1 and 2) compared with “poor laryngoscopic views” (Cormack-Lehane grade 3 and 4)	Intubation

Lee S. et al. 58 (2020)	infant cardiopulmonary resuscitation	Manikin trial	32	64	Proportion of compression on target area	Cardiopulmonary Resuscitation
Lewis A. et al. 59 (2010)	Standard airway, difficult airway and sitting	Manikin trial	54	486	Median IQR [range] time to intubation	Intubation
Logishetty K. et al. 60 (2019)	Orienting an acetabular implant in a phantom pelvis	Manikin trial	24	24	Orientation error between the target and achieved orientation, calculated from the difference between intended and achieved operative inclination and anteversion values, as an average of the errors from the six orientation tasks performed during each session	Surgery
Madziala M. et al. 61 (2017)	Normal airway, manual in-line cervical spine immobilization, cervical immobilization	Manikin trial	75	225	Time to intubation	Laryngoscopy
Majer J. et al. 62 (2019)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	65	130	Depth of compressions	Cardiopulmonary Resuscitation
March J. et al. 63 (2018)	Simulated technical environment (one-foot vertical barrier)	Manikin trial	19	38	Time to successful tube placement	Intubation
Mitchel M. et al. 64 (2012)	Respiratory arrest	Manikin trial	25	50	1) elapsed time to successful airway placement (seconds), and 2) proper airway positioning.	Intubation
Nitzschke R. et al. 65 (2017)	Laryngeal tube or mechanical ventilator for a patient in cardiac arrest	Manikin trial	102	106	Hands-off time, which is defined as the percentage of the entire CPR time without CC	Cardiopulmonary Resuscitation

Nowicki T. et al. ⁶⁶ (2009)	Normal airway; tongue edema; cervical spine immobilization; repeated normal airway	Manikin trial	30	280	Mean time to ventilation	Intubation
Ochi F. et al. ⁶⁷ (2015)	Light and dark conditions	Manikin trial	32	384	Ventilation success rate in the dark and in the light	Intubation
Onia R. et al. ⁶⁸ (2012)	neuraxial procedures	artificial back model	49	98	Acceptability of safety system and its components.	Injection
Ott T. et al. ⁶⁹ (2020)	Normal airway	Manikin trial	126	630	Time to ventilation in the last attempt of using the devices as extraglottic devices	Intubation
Park S. et al. ⁷⁰ (2012)	Ventilation with different target volumes ranges	Manikin trial	73	584	Tidal volume and peak inspiratory pressure	Ventilation
Parkey S. et al. ⁷¹ (2019)	Angioedma model	Manikin trial	20	40	Number of attempts and time to successful intubation	Intubation
Perkins G. et al. ⁷² (2005)	Ventilation attempts	Manikin trial	20	40	External cardiac compression depth	Cardiopulmonary Resuscitation
Plazikowski E. et al. ⁷³ (2018)	Different isolation settings	Manikin trial	30	540	Time-to-ventilate	Intubation
Power D. et al. ⁷⁴ (2020)	Healthy patient	Manikin trial	pre clinical	1	Changes in ventilation respiratory rate	Respirators

Radonovich L. et al. ⁷⁵ (2019)	Not precised	Simulated workplace study	383	335	Total Respirator Comfort, Wearing Experience, and Function Instrument (R-COMFI) scores	Ventilation
Reiter D. et al. ⁷⁶ (2013)	Ventricular fibrillation cardiac arrest	Manikin trial	44	22	Mean time to airway	Cardiopulmonary Resuscitation
Savoldelli G. et al. ⁷⁷ (2008)	Pharyngeal obstruction, pharyngeal obstruction and cervical rigidity, and tongue oedema.	Manikin trial	60	720	Rate of successful intubation	Intubation
Schober P. et al. ⁷⁸ (2014)	Neck immobilised	Manikin trial	24	72	Success rate (percentage (95% CI))	Intubation
Schumacher J. et al. ⁷⁹ (2009)	Casualties contaminated with hazardous substances	Manikin trial	14	42	Treatment times	Respirators
Seo K. et al. ⁸⁰ (2020)	Simulated cervical spine injuries	Patient with Philadelphia neck collar to immobilize the cervical spine	1	95	Duration of intubation divided by three steps: nose to oropharynx; oropharynx into glottic inlet; and glottic inlet to trachea	Intubation
Sherren P. et al. ⁸¹ (2013)	Norwal airway and difficult airway	Manikin trial	35	280	Time to intubation	Intubation
Shim J. et al. ⁸² (2016)	Difficult airway	Patient with adjustable cervical collar to	Unknown	59	Total intubation time	Intubation

		imitate difficult airway n(n=60)				
Shin H. et al. ⁸³ (2017)	Chest compression		30	90	Protection rate at baseline	Respirators
Song Y. et al. ⁸⁴ (2015)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	36	36	Chest compression depth	Cardiopulmonary Resuscitation
Szarpak L. et al. ⁸⁵ (2015)	Normal airway at rest (without concomitant CC), normal airway with mechanically controlled CC, and difficult airway with concomitant CC.	Manikin trial	132	792	Time to intubation	Intubation
Szarpak et al. ⁸⁶ (2015)	Normal airway scenario, normal with chest compression, difficult airway compression	Manikin trial	107	642	Time for intubation	Intubation
Szarpak L. et al. ⁸⁷ (2020)	Identification of IO access and realization of IO access	Manikin trial and animal model	75	272	First placement attempt success rate	Injection
Szarpak L. et al. ⁸⁸ (2015)	Patient in cardiac arrest	Manikin trial	210	840	Mean times to intubation	Cardiopulmonary Resuscitation
Szarpak L. et al. ⁸⁹ (2015)	Cardiopulmonary Resuscitation with or without Chest Compression scenarios	Manikin trial	78	156	Intubation success rate	Intubation
Szarpak L. et al. ⁹⁰ (2015)	Six years old child with normal airway	Manikin trial	107	428	Intubation success rates	Intubation

Szarpak L. et al. ⁹¹ (2017)	Normal airway without chest compression; normal airway with uninterrupted chest compression; and difficult airway with uninterrupted chest compression	Manikin trial	79	237	Time to Supraglottic Airway Devices exchange	Intubation
Tan B. et al. ⁹² (2009)	Normal airway and difficult airway	Manikin trial	20	80	Total time required for successful tracheal intubation in the difficult airway scenario	Intubation
Taylor A. et al. ⁹³ (2013)	Difficult airway	Patients with simulated difficult airway	Unknown	166	Laryngeal view obtained during laryngoscopy with both devices	Intubation
Vig S. et al. ⁹⁴ (2021)	COVID	Manikin trial	30	60	Mean time to intubation	Intubation
Wagner M. et al. ⁹⁵ (2022)	Cardiac arrests	Manikin trial	40	40	Quality of resuscitation	Cardiopulmonary Resuscitation
Wass T. et al. ⁹⁶ (2011)	Normal and difficult airway scenario	Manikin trial	25	250	Best glottic view (both subjective and objective), intubation success rates	Intubation
Wetsch et al. ⁹⁷ (2011)	Trapped car accident victim	Manikin trial	25	150	Times to achievement of a view of the glottis, tracheal intubation, cuff inflation, first ventilation and tracheal tube position	Intubation
Won Bak J. et al. ⁹⁸ (2022)	Difficult airway	Patient with adjustable cervical collar to imitate difficult airway	1	54	Total intubation time	Intubation

Yang K. et al. ⁹⁹ (2015)	Difficult airway	Patient with adjustable cervical collar to imitate difficult airway (n=60)	1	55	Success rate for the first attempt at intubation	Intubation
Yoon S. et al. ¹⁰⁰ (2021)	Patient transport in ambulance with a cardiac arrests	Manikin trial	18	36	Time intervals during each stage	Cardiopulmonary Resuscitation
Zalewski R. et al. ¹⁰¹ (2020)	Sudden cardiac arrest	Manikin trial	200	200	Time until the first dose of adrenaline	Cardiopulmonary Resuscitation
Zapletal B. et al. ¹⁰² (2014)	Single rescuer cardiopulmonary resuscitation scenario	Manikin trial	240	240	Effective compression	Cardiopulmonary Resuscitation

The evolution of the number of articles over the years is shown in Figure 2.

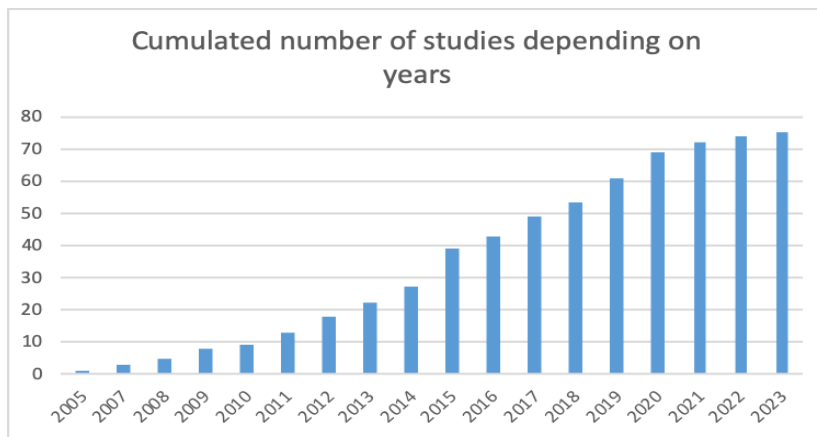


Figure 2: Cumulated number of studies depending on years

The countries that initiated the assessment work are shown in Table 2.

Table 2: Countries of included studies

Country	Number of studies	Percentage of studies
Australia	2	2.67%
Austria	3	4.00%
Canada	2	2.67%
Denmark	1	1.33%
France	2	2.67%
Germany	6	8.00%
India	2	2.67%
Japan	2	2.67%
Korea	13	17.3%
Netherlands	1	1.33%
New Zealand	1	1.33%
Poland	10	13.3%
Singapore	2	2.67%
Spain	1	1.33%
Switzerland	2	2.67%
Sweden	1	1.33%
Turkey	1	1.33%
United Kingdom	9	12.0%
United States of America	14	18.7%
Total	75	100%

One study is pre-clinical, all others are post-authorization. Most studies are randomized (96,0% of studies). Prospective studies account for 42.7% of studies. A cross-over design was applied in 72,0% of studies and 10.7% of studies did not precise but can be considered as cross-over designed too.

All studies contain between 1 to 4 scenarios, with a mean value of 1.50 scenario per study. 13.4 scenario tests were effectively realized. 85.3% of studies used a manikin. 14.0% were on patients, with accessories (cervical collars) to mimic difficult airway.

- **Participants**

In average, each study included 60.1 participants. A total of 4,267 participants were involved in the actual realization of the scenarios. The minimum was 1 participant, and the maximum was 383.

The majority of studies involved practicing doctors and paramedics in roughly equivalent proportions.

All types of actors involved are represented in Table 3.

Table 3: *Type of participants and number of studies associated*

Type of actors	Number of studies
Medics:	26
• Anesthesiologists	12
• Emergency medics	1
• Other kinds of medics	13
Paramedics	23
Medical students	14
Caregivers	4
Emergency Medical Students	4
Subjects	3
Not precised	3
Paramedic students	2
Consultants	1

- **Studies indications**

Pediatric environment involved 18.7% of studies (n=14) (28.6% in CPR, 7.10% respectively in injection, in laryngoscopy and in ventilation, 50,0% in intubation). 81.3% (n=61) of studies concerned adult environment (45.9% in intubation, 31.2% in Cardio-Pulmonary Resuscitation, 8.20% in ventilation, 4.92% in injection and 1.64% respectively in alarms, cardiac monitoring, drug delivery, medical transport, puncture and surgery). 82.7% of studies used a manikin. These data are summarized in Table 4.

Table 4: Studies indications

	Adults	Children
Alarm	1.64%	N.C.
Cardiac monitoring	1.64%	N.C.
CardioPulmonary Resuscitation	31.2%	14.3%
Drug delivery	1.64%	N.C.
Injection	4.92%	7.14%
Intubation	45.9%	64.3 %
Medical transport	1.64%	N.C.
Puncture	1.64%	N.C.
Surgery	1.64%	N.C.
Ventilation	8.20%	14.3%

Legend: NC: Not Concerned

In average (+/-Standard deviation), 2.38 +/- 1,25 MD were compared and 1.5 +/- 0.84 scenario were used per study. One study enabled early evaluation and optimization of a prototype prior to CE marking. The performance of a MD compared with the other devices studied was established in 42.7% of studies. The conclusion that the MD's performance had been demonstrated in a given clinical environment was found in 32% of studies. The demonstration of performance was not considered sufficient in 17.3% of studies, with the

conclusion that that the device did not improve practice. No formal conclusions were drawn about the device in 6.7% of studies with evidence that more data were needed.

- **Intubation simulation studies :**

Concerning intubations (n=36), scenario included arrest scenarios (cardiac, respiratory), different isolation settings, different position settings, difficult airways, light and dark conditions, tongue edema, angioedema, cervical spine injuries, COVID situations, technical environment, cervical rigidity, trapped car accident victims, with or without chest compressions.

In average, 2.78 medical devices were compared (between 1 to 6). In average, 215.8 trials were effectively realized by 43.23 participants. The principal judgement criteria were: time to intubation (n=22) and intubation success rate (n=10). Others principal judgement criteria included glottic view, correct tube position, oropharyngeal leak pressure (OLP) and the number of attempts.

- **Cardio-pulmonary resuscitation studies**

Concerning CPR (n=23), scenarios included numerous cardiac arrest, with a single rescuer or teams of rescuers, that could even occur during transport (one study). In some scenarios, patients had normal airway ventilation, and some had difficult ones. A study had two scenarios, one with laryngeal tube and another one with mechanical ventilator. In average, 1.71 medical devices were compared (minimum: 1, maximum : 4). In average, 159 trials were effectively realized by 79.52 participants.

The judgement criteria were various. Compression rate (n=4) and compression depth (n=4) were in the majority. Other examples include compression rate (n=4) and compression depth (n=4), total compression number, mean chest compression interruption time, mean times to intubation, the measurement of the number of chest compressions (CC) performed in two

minutes, time to first defibrillation, the quality of resuscitation, the number of effective compressions (with quality criteria), the hands-off time (defined as the percentage of the entire CPR time without CC), CPR performance, the heart rate pressure product (RPP) as an index of cardiac work, mean time to airway, time until the first dose of adrenaline, the times interval between each stage and proportion of compression on target area.

Discussion:

To our knowledge, this is the first systematic review of the use of simulation in healthcare to evaluate medical devices. With the recent tightening of international regulations on this class of health product, this is all the more important [103]. Simulation has already proved its worth in training students and improving patient safety outcomes [104, 105]. Simulation meets the challenges of clinically demonstrating efficacy and safety because it enables the equipment to be tested under representative conditions of use, without inducing risks for patients, especially in acute situations [106]. In our study, simulation was used more in the post-marketing phase, to increase the amount of data available on existing devices. This is part of the ongoing clinical evaluation of medical devices. Only one study included reports the use of simulation in the early stages of device development (before clinical trials). Yet simulation is a tool that can help MD developers save time by rapidly testing and optimizing their prototype.

Our analysis shows that the rate of publication of simulation-based MD evaluation studies has intensified in recent years, indicating that this tool is gaining ground in the scientific community as being very useful for this purpose and regulations are being stepped up. The countries of origin are varied, and follow different regulations. Simulation can therefore be used to meet a wide range of requirements [107].

The professionals involved are mainly doctors and nurses (an average of 60 per study). The studies are therefore medium-sized and can be based on several scenarios (on average 1.51 per study). The advantage of having different scenarios for a single study is that analyses

can be compared in several situations (for example, in the case of intubation, between a normal airway and a difficult one). These studies are mostly comparative, and often involve several medical devices under study (on average 2.3). These medical devices are either compared with current practice (comparative arm: *standard of care*), or references are directly compared with each other. This comparison of medical devices could hardly be justified in clinical practice in the indications cited, as it would expose patients to the risk of being managed with a less suitable MD. The judgment criteria chosen can be varied according to the study objective, even for devices with similar indications. This leads us to reflect on the choice of the main judging criteria. While it is logical to choose different ones depending on the devices and objectives of the study, we may be surprised to note that in the field of intubation, time seems to have been chosen by a majority of studies, whereas in studies on CPR, no common judgment criteria were found. This is a well-recognized limitation of medical device evaluation that was found in our study, unlike that of the difficulty of carrying out randomized trials, which was resolved by using simulation in this review [108].

The indications studied are mainly critical care (intubation and cardiopulmonary arrest) for both adult and pediatric environments. This is consistent with the specific nature of this environment, both from a medical and organizational point of view. This is all the more important as medical devices are ubiquitous in these departments. Their use in this type of context must be anticipated and integrated into the risk analysis and overall clinical assessment of the devices, in order to take account of this specificity [109]. The two main indications, detailed in our analysis, are intubation and cardiopulmonary arrest. These are expected indications. Indeed, these are clinical contexts involving a life-threatening emergency in which mastery of the medical device of recourse is crucial to patient management. The evaluation of new devices in these stressful contexts [110, 111], involving specific organizations and human factors [112, 113], is therefore extremely important in order to apprehend potential risks and assess efficacy as closely as possible to actual conditions of use.

It includes the avoidance of adverse effects related to the medical devices themselves [114]. At the same time, however, there are ethical issues to be addressed, to ensure that patients do not lose any chance of receiving the care they need. The use of simulation in these contexts helps to address these issues. If the final indication is identified as critical care early on in the process, the fact that we can work on the prototype in this simulation environment is an asset. Simulation also addresses the problem of the learning curve, which can be understood and integrated into studies [115].

Conclusion:

This review demonstrates that simulation tool can be used to evaluate the performance and safety characteristics of medical devices. It helps to meet the challenges of the various regulations governing the use of these healthcare products. Study methodology often involves randomized, prospective and comparative trials. The methodology of these studies needs to be adapted to the different objectives and contexts of use of medical devices, but it is important to be able to propose a general evaluation methodology enabling users to adapt this tool to their needs.

Bibliography:

- [1] Lange K, Brinker A, Nowak M, Zöllner C, Lauer W. Patientengefährdung durch Gerätediversität? : Diskussion eines Risikofaktors anhand der Ergebnisse zweier Befragungen an deutschen Kliniken [Patient endangerment due to device diversity? : Discussion of a risk factor based on the results of twosurveys of German hospitals]. *Anaesthesist*. 2018 Jul;67(7):496-503. German. doi: 10.1007/s00101-018-0455-0. Epub 2018 May 25. PMID: 29802440.
- [2] World Health Organization *The global regulatory global regulatory framework for mmedicaldevices, including in vitro diagnostic medical devices* [Online] Available on : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311666/9789242512359-fre.pdf>,
Consulted on 31/08/23
- [3] Zhang, Chunqing, Liangbin Zhou, Yue Wang, et al. « [Analysis of Changes in Medical Device Classification Concept of the New EU Regulations] ». *Chinese Journal of Medical Instrumentation* 42,no 3, 2020 : 202-5.
- [4] Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. How does medical device regulation perform in the UnitedStates and the European union? A systematic review. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001276. doi: 10.1371/journal.pmed.1001276. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22912563; PMCID: PMC3418047.
- [5] Martindale V, Menache A. The PIP scandal: an analysis of the process of quality control that failedto safeguard women from the health risks. *J R Soc Med*. 2013 May;106(5):173-7.
- [6] Swanson E. Concerns Regarding Dishonesty in Reporting a Large Study of Patients Treated WithAllergan Biocell Breast Implants. *Ann Plast Surg*. 2022 Jun 1;88(6):585-588.
- [7] European Parliament *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* [Online] Available on : EUR-Lex - 32017R0745 - EN - EUR-Lex (europa.eu) [Consulted on : 24/08/2023]

[8] Martelli N, Eskenazy D, Déan C, Pineau J, Prognon P, Chatellier G, Sapoval M, Pellerin O. New European Regulation for Medical Devices: What Is Changing? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Sep;42(9):1272-1278. doi: 10.1007/s00270-019-02247-0. Epub 2019 May 23. PMID: 31123774.

[9] International Organization for Standardization *IEC 62366-1:2015* [Online]
Available on: <https://www.iso.org/fr/standard/63179.html> [Consulted on:
04/08/2023]

[10] Khattab M, Frisell K, MacKinnon R, Chang T, Raymond T, Lofton L, Tofil N, Forrester K, Gohel C, Aitken D, Scalzo A, Moore-Clingenpeel M, Auerbach M; INSPIRE (International Network for Simulation-based Pediatric Innovation, Research and Education) Network Q CPR Leaderboard Investigators. Healthcare Provider Characteristics and Cardiopulmonary Resuscitation Quality During Infant Resuscitation: A Simulation Study. *Simul Healthc*. 2022 Apr 1;17(2):88-95. doi: 10.1097/SIH.0000000000000599. PMID: 34468421.

[11] Berman K, Moss S, Holden-Theunissen B, Satou N, Okada K, Latymer M, Antalfy A. Design Development of the SMARTCLIC®/CLICWISE® Injection Device for Self-Administered Subcutaneous Therapies: Findings from Usability and Human Factor Studies. *Adv Ther*. 2023 Jul;40(7):3070-3086. doi: 10.1007/s12325-023-02512-2. Epub 2023 May 18. PMID: 37199860; PMCID: PMC10272234.

[12] Tase A, Vadhvana B, Buckle P, Hanna GB. Usability challenges in the use of medical devices in the home environment: A systematic review of literature. *Appl Ergon*. 2022 Sep;103:103769. doi: 10.1016/j.apergo.2022.103769. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35430424.

[13] Florez, Amy R. DNP, APRN, CPNP-AC; Shepard, Lindsay N. MD; Frey, Mary E. MSN, RN; Justice, Lindsey B. DNP, APRN, CPNP-AC; Constand, Sara E. BS; Gilbert, Gregory E. EdD, MSPH, PStat; Kessler, David O. MD, MSc; Kerrey, Benjamin T. MD, MS; Calhoun, Aaron W. MD. The Concise Assessment of Leader Management Tool: Evaluation

of Healthcare Provider Leadership During Real-Life Pediatric Emergencies. *Simulation in Healthcare: The Journal of the Society for Simulation in Healthcare* 18(1):p 24-31, February 2023. | DOI: 10.1097/SIH.0000000000000669

[14] Barakat-Johnson M, Lai M, Wand T, Li M, White K, Coyer F. The incidence and prevalence of medical device-related pressure ulcers in intensive care: a systematic review. *J Wound Care*. 2019 Aug;28(8):512-521. doi: 10.12968/jowc.2019.28.8.512. PMID: 31393800.

[15] Egbuta C, Easley RB. Update on ventilation management in the Pediatric Intensive Care Unit. *Paediatr Anaesth*. 2022 Feb;32(2):354-362. doi: 10.1111/pan.14374. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34882910.

[16] Lewandowska K, Weisbrot M, Cieloszyk A, Mędrzycka-Dąbrowska W, Krupa S, Ozga D. Impact of Alarm Fatigue on the Work of Nurses in an Intensive Care Environment-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 13;17(22):8409. doi: 10.3390/ijerph17228409. PMID: 33202907; PMCID: PMC7697990.

[17] Winters BD, Cvach MM, Bonafide CP, Hu X, Konkani A, O'Connor MF, Rothschild JM, Selby NM, Pelter MM, McLean B, Kane-Gill SL; Society for Critical Care Medicine Alarm and Alert Fatigue Task Force. Technological Distractions (Part 2): A Summary of Approaches to Manage Clinical Alarms With Intent to Reduce Alarm Fatigue. *Crit Care Med*. 2018 Jan;46(1):130-137. doi: 10.1097/CCM.0000000000002803. PMID: 29112077.

[18] Thapa S, Bello A, Maurushat A, Farid F. Security Risks and User Perception towards Adopting Wearable Internet of Medical Things. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Apr 14;20(8):5519. doi:10.3390/ijerph20085519. PMID: 37107800; PMCID: PMC10139409.

[19] Wong KC, Thiagalingam A, Kumar S, Marschner S, Kunwar R, Bailey J, Kok C, Usherwood T, Chow CK. User Perceptions and Experiences of a Handheld 12-Lead Electrocardiographic Device in a Clinical Setting: Usability Evaluation. *JMIR Cardio*. 2021 Aug 26;5(2):e21186. doi: 10.2196/21186. PMID: 34435958; PMCID: PMC8430852.

- [20]Krisdiyanto, Bin Raja Ghazilla RA, Azuddin M, Bin Ahmad Hairuddin MKF, Risdiana N. Ananalysis of the effect of syringe barrel volume on performance and user perception. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 9;102(23):e33983. doi: 10.1097/MD.00000000000033983. PMID: 37335669;PMCID: PMC10256405.
- [21]Okuda Y, Bryson EO, DeMaria S Jr, Jacobson L, Quinones J, Shen B, Levine AI. The utility of simulation in medical education: what is the evidence? *Mt Sinai J Med*. 2009 Aug;76(4):330-43. doi:10.1002/msj.20127. PMID: 19642147.
- [22]Shin S, Park JH, Kim JH. Effectiveness of patient simulation in nursing education: meta-analysis.*Nurse Educ Today*. 2015 Jan;35(1):176-82. doi: 10.1016/j.nedt.2014.09.009. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25459172.
- [23]Khanduja PK, Bould MD, Naik VN, Hladkowicz E, Boet S. The role of simulation in continuingmedical education for acute care physicians: a systematic review. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):186-93. doi: 10.1097/CCM.0000000000000672. PMID: 25343571.
- [24]Kramer DB, Yeh RW. Practical Improvements for Medical Device Evaluation. *JAMA*. 2017 Jul25;318(4):332-334. doi: 10.1001/jama.2017.8976. PMID: 28742887; PMCID: PMC6150452.
- [25]Li H, Yue LQ. Statistical and regulatory issues in nonrandomized medical device clinical studies.*J Biopharm Stat*. 2008;18(1):20-30. doi: 10.1080/10543400701668233. PMID: 18161539.
- [26]Wilkinson B, van Boxtel R. The Medical Device Regulation of the European Union IntensifiesFocus on Clinical Benefits of Devices. *Ther Innov Regul Sci*. 2020 May;54(3):613-617. doi: 10.1007/s43441-019-00094-2. Epub 2020 Jan 6. PMID: 33301157.
- [27]Kuznietsova V, Woodward RS. Estimating the Learning Curve of a Novel Medical Device: Bipolar Sealer Use in Unilateral Total Knee Arthroplasties. *Value Health*. 2018 Mar;21(3):283-294.doi: 10.1016/j.jval.2017.03.002. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29566835.

- [28] Abdullah HR, Li-Ming T, Marriott A, Wong TG. A comparison between the Bonfils Intubation Fiberscope and McCoy laryngoscope for tracheal intubation in patients with a simulated difficult airway. *Anesth Analg*. 2013 Nov;117(5):1217-20. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a46fa9. PMID: 24029854.
- [29] Ahn C, Lee J, Oh J, Song Y, Chee Y, Lim TH, Kang H, Shin H. Effectiveness of feedback with a smartwatch for high-quality chest compressions during adult cardiac arrest: A randomized controlled simulation study. *PLoS One*. 2017 Apr 3;12(4):e0169046. doi: 10.1371/journal.pone.0169046. PMID: 28369055; PMCID: PMC5378321.
- [30] Ali QE, Das B, Amir SH, Siddiqui OA, Jamil S. Comparison of the Airtraq and McCoy laryngoscopes using a rigid neck collar in patients with simulated difficult laryngoscopy. *J Clin Anesth*. 2014 May;26(3):199-203. doi: 10.1016/j.jclinane.2013.10.012. Epub 2014 May 5. PMID: 24809787.
- [31] Kus, Alparslan; Gok, Cigdem N.; Hosten, Tulay; Gurkan, Yavuz; Solak, Mine; Toker, Kamil. The LMA-Supreme versus the I-gel in simulated difficult airway in children: A randomised study. *European Journal of Anaesthesiology* 31(5):p 280-284, May 2014. | DOI: 10.1097/EJA.0000000000000062
- [32] Beckers SK, Skorning MH, Fries M, Bickenbach J, Beuerlein S, Derwall M, Kuhlen R, Rossaint R. CPREzy improves performance of external chest compressions in simulated cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007 Jan;72(1):100-7. doi: 10.1016/j.resuscitation.2006.05.020. Epub 2006 Oct 31. PMID: 17079067.
- [33] Bennett C, Dudaryk R, Crenshaw N, Edworthy J, McNeer R. Recommendation of New Medical Alarms Based on Audibility, Identifiability, and Detectability in a Randomized, Simulation-Based Study. *Crit Care Med*. 2019 Aug;47(8):1050-1057. doi: 10.1097/CCM.0000000000003802. PMID: 31135498.
- [34] Blomberg H, Gedeborg R, Berglund L, Karlsten R, Johansson J. Poor chest compression quality with mechanical compressions in simulated cardiopulmonary resuscitation: a

- randomized, cross-over manikin study. *Resuscitation*. 2011 Oct;82(10):1332-7. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.06.002. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21724317.
- [35] Brinker A, Gray SA, Schumacher J. Influence of air-purifying respirators on the simulated first response emergency treatment of CBRN victims. *Resuscitation*. 2007 Aug;74(2):310-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2007.01.017. Epub 2007 Apr 10. PMID: 17428602.
- [36] Chen L, Hsiao AL. Randomized trial of endotracheal tube versus laryngeal mask airway in simulated prehospital pediatric arrest. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):e294-7. doi: 10.1542/peds.2008-0103. Epub 2008 Jul 21. PMID: 18644845.
- [37] Chen L, Hsiao AL. Randomized trial of endotracheal tube versus laryngeal mask airway in simulated prehospital pediatric arrest. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):e294-7. doi: 10.1542/peds.2008-0103. Epub 2008 Jul 21. PMID: 18644845.
- [38] Chetioui A, Masia T, Claret PG, Markarian T, Muller L, Lefrant JY, de La Coussaye JE, Roger C, Bobbia X. Pocket-sized ultrasound device for internal jugular puncture: A randomized study of performance on a simulation model. *J Vasc Access*. 2019 Jul;20(4):404-408. doi: 10.1177/1129729818812733. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30457029.
- [39] Choi B, Kim T, Yoon SY, Yoo JS, Won HJ, Kim K, Kang EJ, Yoon H, Hwang SY, Shin TG, Sim MS, Cha WC. Effect of Watch-Type Haptic Metronome on the Quality of Cardiopulmonary Resuscitation: A Simulation Study. *Healthc Inform Res*. 2019 Oct;25(4):274-282. doi: 10.4258/hir.2019.25.4.274. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31777670; PMCID: PMC6859264.
- [40] Cook TM, Wilkes A, Bickford Smith P, Dorn L, Stacey M, Kinsella SM, Sharpe P, Phillips P. Multicentre clinical simulation evaluation of the ISO 80369-6 neuraxial non-Luer connector. *Anaesthesia*. 2019 May;74(5):619-629. doi: 10.1111/anae.14585. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30793289.
- [41] Costello JT, Allen PB, Levesque R. A Comparison of Ventilation Rates Between a

Standard Bag-Valve-Mask and a New Design in a Prehospital Setting During Training Simulations. *J Spec Oper Med.* 2017 Fall;17(3):59-63. doi: 10.55460/6Q5D-6CL6. PMID: 28910470.

[42] Davey P, Whatman C, Dicker B. Comparison of Chest Compressions Metrics Measured Using the Laerdal Skill Reporter and Q-CPR: A Simulation Study. *Simul Healthc.* 2015 Oct;10(5):257-62. doi: 10.1097/SIH.0000000000000105. PMID: 26426556.

[43] Davis, TL, Hoffman, A, Vahedian-Azimi, A, Brewer, KL, Miller, AC. A comparison of commercially available compression feedback devices in novice and experienced healthcare practitioners: A prospective randomized simulation study. *Med Devices Sens.* 2018; 1:e10020. <https://doi.org/10.1002/mds3.10020>

[44] Ecker H, Kolvenbach S, Stranz S, Herff H, Wetsch WA. Comparison of the novel VieScope with conventional and video laryngoscope in a difficult airway scenario - a randomized, controlled simulation trial. *BMC Emerg Med.* 2021 Jul 30;21(1):90. doi: 10.1186/s12873-021-00484-6. PMID: 34330219; PMCID: PMC8323300.

[45] Edwards ET, Edwards ES, Davis E, Mulcare M, Wiklund M, Kelley G. Comparative Usability Study of a Novel Auto-Injector and an Intranasal System for Naloxone Delivery. *Pain Ther.* 2015 Jun;4(1):89-105. doi: 10.1007/s40122-015-0035-9. Epub 2015 Apr 25. PMID: 25910473; PMCID: PMC4470965.

[46] Estock JL, Curinga HK, Li A, Grieve LB, Brackney CR. Comparison of chest compression interruption times across 2 automated devices: a randomized, crossover simulation study. *Am J Emerg Med.* 2016 Jan;34(1):57-62. doi: 10.1016/j.ajem.2015.09.011. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26472511.

[47] Fischer H, Zapletal B, Neuhold S, Rützler K, Fleck T, Frantal S, Theiler L, Stumpf D, Havel C, Greif R. Single rescuer exertion using a mechanical resuscitation device: a randomized controlled simulation study. *Acad Emerg Med.* 2012 Nov;19(11):1242-7. doi: 10.1111/acem.12008. PMID: 23167854. Fujiwara S, Komasa N, Matsunami S,

- Okada D, Minami T. Comparison of Pentax-AWS Airwayscope and Glidescope for Infant Tracheal Intubation by Anesthesiologists during Cardiopulmonary Arrest Simulation: A Randomized Crossover Trial. *Biomed Res Int.* 2015;2015:190163. doi: 10.1155/2015/190163. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26161388; PMCID: PMC4486488.
- [48] Khan SA, Khan S, Kothandan H. Simulator evaluation of a prototype device to reduce medication errors in anaesthesia. *Anaesthesia.* 2016 Oct;71(10):1186-90. doi: 10.1111/anae.13600. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27501409.
- [49] Kulich HR, Bass SR, Griscavage JS, Vijayvargiya A, Slowik JS, Koontz AM. An ergonomic comparison of three different patient transport chairs in a simulated hospital environment. *Appl Ergon.* 2020 Oct;88:103172. doi: 10.1016/j.apergo.2020.103172. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32678780.
- [50] Kurowski A, Szarpak Ł, Zaśko P, Bogdański Ł, Truszczyński Z. Comparison of direct intubation and Supraglottic Airway Laryngopharyngeal Tube (S.A.L.T.) for endotracheal intubation during cardiopulmonary resuscitation. Randomized manikin study. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(3):195-9. doi: 10.5603/AIT.2015.0031. PMID: 26165236.
- [51] Ghazali DA, Rousseau R, Breque C, Oriot D. Effect of real-time feedback device compared to use or non-use of a checklist performance aid on post-training performance and retention of infant cardiopulmonary resuscitation: A randomized simulation-based trial. *Australas Emerg Care.* 2023 Mar;26(1):36-44. doi: 10.1016/j.auec.2022.07.005. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35915032.
- [52] Gude, P; Lukas, RP; Weber, TP; Wecker, S; Bohn, A, Effects of Supporting Systems During Cardiopulmonary Resuscitation: a Prospective Simulation Study to Evaluate Metronome and Real-Time Feedback *Der Notarzt* 2016 32 (6) 271-276 doi : 10.1055/s-0042-110688
- [53] Heo S, Yoon SY, Kim J, Kim HS, Kim K, Yoon H, Hwang SY, Cha WC, Kim T. Effectiveness of a Real-Time Ventilation Feedback Device for Guiding Adequate Minute

Ventilation: A Manikin Simulation Study. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jun 5;56(6):278. doi: 10.3390/medicina56060278. PMID:32516894; PMCID: PMC7353869.

[54]Jepsen CH, Gätke MR, Thøgersen B, Mollerup LT, Ruhnau B, Rewers M, Rosenstock CV. Tracheal intubation with a flexible fiberoptic scope or the McGrath videolaryngoscope in simulated difficult airway scenarios: a randomised controlled manikin study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014 Mar;31(3):131-6. doi: 10.1097/EJA.0b013e32836590a7. PMID: 24145800.

[55]Kim JG, Kim W, Kang GH, Jang YS, Choi HY, Kim H, Kim M. Pre-hospital i-gel blind intubation for trauma: a simulation study. *Clin Exp Emerg Med*. 2018 Mar 30;5(1):29-34. doi:10.15441/ceem.16.188. PMID: 29618190; PMCID: PMC5891743.

[56]Kok T, George RB, McKeen D, Vakharia N, Pink A. Effectiveness and safety of the Levitan FPSScope™ for tracheal intubation under general anesthesia with a simulated difficult airway. *Can J Anaesth*. 2012 Aug;59(8):743-50. doi: 10.1007/s12630-012-9726-4. Epub 2012 May 15. PMID: 22585469.

[57]Lee SU, Kim DK, Chang I, Jung JY, Paek SH, Park JW, Lee JH, Kwak YH. Two-Thumb Encircling Technique With a Novel Compression Assist Device Provides Safe and Effective Chest Compressions in Infants. *Pediatr Emerg Care*. 2020 Dec;36(12):e700-e703. doi: 10.1097/PEC.0000000000001738. PMID: 33170576.

[58]Lewis AR, Hodzovic I, Whelan J, Wilkes AR, Bowler I, Whitfield R. A paramedic study comparing the use of the Airtraq, Airway Scope and Macintosh laryngoscopes in simulated prehospital airway scenarios. *Anaesthesia*. 2010 Dec;65(12):1187-93. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06514.x. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20958276.

[59]Logishetty K, Western L, Morgan R, Iranpour F, Cobb JP, Auvinet E. Can an Augmented Reality Headset Improve Accuracy of Acetabular Cup Orientation in Simulated THA? A Randomized Trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2019 May;477(5):1190-1199. doi: 10.1097/CORR.0000000000000542. PMID:30507832; PMCID: PMC6494316.

- [60] Madziala M, Smereka J, Dabrowski M, Leung S, Ruetzler K, Szarpak L. A comparison of McGrath MAC® and standard direct laryngoscopy in simulated immobilized cervical spine pediatric intubation: a manikin study. *Eur J Pediatr.* 2017 Jun;176(6):779-786. doi: 10.1007/s00431-017-2909-9. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28429117; PMCID: PMC5432598.
- [61] Majer J, Jaguszewski MJ, Frass M, Leskiewicz M, Smereka J, Ładny JR, Robak O, Szarpak Ł. Does the use of cardiopulmonary resuscitation feedback devices improve the quality of chest compressions performed by doctors? A prospective, randomized, cross-over simulation study. *Cardiol* 2019;26(5):529-535. doi: 10.5603/CJ.a2018.0091. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30155865; PMCID: PMC8084395.
- [62] March JA, Tassej TE, Resurreccion NB, Portela RC, Taylor SE. Comparison Of The I-Gel Supraglottic And King Laryngotracheal Airways In A Simulated Tactical Environment. *Prehosp Emerg Care.* 2018 May-Jun;22(3):385-389. doi: 10.1080/10903127.2017.1399183. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29364743.
- [63] Mitchell MS, Lee White M, King WD, Wang HE. Paramedic King Laryngeal Tube airway insertion versus endotracheal intubation in simulated pediatric respiratory arrest. *Prehosp Emerg Care.* 2012 Apr-Jun;16(2):284-8. doi: 10.3109/10903127.2011.640762. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22229954.
- [64] Nitzschke R, Doehn C, Kersten JF, Blanz J, Kalwa TJ, Scotti NA, Kubitz JC. Effect of an interactive cardiopulmonary resuscitation assist device with an automated external defibrillator synchronised with a ventilator on the CPR performance of emergency medical service staff: a randomised simulation study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017 Apr 4;25(1):36. doi: 10.1186/s13049-017-0379-8. PMID: 28376849; PMCID: PMC5379649.
- [65] Nowicki TA, Suozzi JC, Dziedzic M, Kamin R, Donahue S, Robinson K. Comparison of use of the the Airtraq with direct laryngoscopy by paramedics in the simulated airway. *Prehosp Emerg Care.* 2009 Jan-Mar;13(1):75-80. doi: 10.1080/10903120802471881. PMID:

19145529.

[66] Ohchi F, Komasa N, Imagawa K, Okamoto K, Minami T. Evaluation of the efficacy of six supraglottic devices for airway management in dark conditions: a crossover randomized simulation trial. *J Anesth.* 2015 Dec;29(6):887-92. doi: 10.1007/s00540-015-2050-8. Epub 2015 Jul 24. PMID:26206177.

[67] Onia R, Wu Y, Parvu V, Eshun-Wilson I, Kassler-Taub K. Simulated evaluation of a non-Luersafety connector system for use in neuraxial procedures. *Br J Anaesth.* 2012 Jan;108(1):134-9. doi: 10.1093/bja/aer359. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22113932.

[68] Ott T, Tschöpe K, Toenges G, Buggenhagen H, Engelhard K, Kriege M. Does the revised intubating laryngeal tube (ILTS-D2) perform better than the intubating laryngeal mask (Fastrach)? - a randomised simulation research study. *BMC Anesthesiol.* 2020 May 11;20(1):111. doi: 10.1186/s12871-020-01029-3. PMID: 32393169; PMCID: PMC7212614.

[69] Park SO, Lee KR, Baek KJ, Shim HW, Hong DY. Evaluation of a novel paediatric self-inflating bag to improve accuracy of tidal volumes delivered during simulated advanced paediatric resuscitation. *Resuscitation.* 2012 Jan;83(1):101-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.08.004. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21864479.

[70] Parkey S, Erickson T, Hayden EM, Brown Iii CA, Carlson JN. Flexible nasotracheal intubation compared to blind nasotracheal intubation in the setting of simulated angioedema. *Am J Emerg Med.* 2019 Nov;37(11):1995-1998. doi: 10.1016/j.ajem.2019.02.012. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30772130.

[71] Perkins GD, Augré C, Rogers H, Allan M, Thickett DR. CPREzy: an evaluation during simulated cardiac arrest on a hospital bed. *Resuscitation.* 2005 Jan;64(1):103-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2004.08.011. PMID: 15629562.

[72] Plazikowski, E., Greif, R., Marschall, J., Pedersen, T., Kleine-Brueggene, M., Albrecht, R., & Theiler, L. (2018). Emergency Airway Management in a Simulation of Highly Contagious Isolated Patients: Both Isolation Strategy and Device Type Matter.

Infection Control & Hospital Epidemiology, 39(2), 145-151. doi:10.1017/ice.2017.287

[73] Power D, O'Donovan K, Deasy C, Henn P. Simulation test: can medical devices pass? *BMJ Simul Technol Enhanc Learn*. 2020 Sep 3;6(5):302-303. doi: 10.1136/bmjstel-2019-000519. PMID:35517388; PMCID: PMC8936833.

[74] Radonovich LJ, Wizner K, LaVela SL, Lee ML, Findley K, Yorio P. A tolerability assessment of new respiratory protective devices developed for health care personnel: A randomized simulated clinical study. *PLoS One*. 2019 Jan 9;14(1):e0209559. doi: 10.1371/journal.pone.0209559. PMID: 30625169; PMCID: PMC6326489.

[75] Reiter DA, Strother CG, Weingart SD. The quality of cardiopulmonary resuscitation using supraglottic airways and intraosseous devices: a simulation trial. *Resuscitation*. 2013 Jan;84(1):93-7. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.07.003. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22796543.

[76] Savoldelli GL, Schiffer E, Abegg C, Baeriswyl V, Clergue F, Waeber JL. Comparison of the Glidescope, the McGrath, the Airtraq and the Macintosh laryngoscopes in simulated difficult airways*. *Anaesthesia*. 2008 Dec;63(12):1358-64. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05653.x. PMID:19032306. Schober P, Krage R, van Groeningen D, Loer SA, Schwarte LA. Inverse intubation in entrapped trauma casualties: a simulator based, randomised cross-over comparison of direct, indirect and videolaryngoscopy. *Emerg Med J*. 2014 Dec;31(12):959-63. doi: 10.1136/emermed-2012-202064. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24005641.

[77] Schumacher J, Gray SA, Weidelt L, Brinker A, Prior K, Stratling WM. Comparison of powered and conventional air-purifying respirators during simulated resuscitation of casualties contaminated with hazardous substances. *Emerg Med J*. 2009 Jul;26(7):501-5. doi: 10.1136/emj.2008.061531. PMID: 19546271.

[78] Seo KH, Kim KM, John H, Jun JH, Han M, Kim S. Comparison of C-MAC D-blade videolaryngoscope and McCoy laryngoscope efficacy for nasotracheal intubation in simulated

cervicalspinal injury: a prospective randomized comparative study. *BMC Anesthesiol.* 2020 May 14;20(1):114. doi: 10.1186/s12871-020-01021-x. PMID: 32408862; PMCID: PMC7227116.

[79] Sherren PB, Kong ML, Chang S. Comparison of the Macintosh, McCoy, Airtraq laryngoscopes and the intubating laryngeal mask airway in a difficult airway with manual in-line stabilisation: a cross-over simulation-based study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013 Sep;30(9):544-9. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283615b80. PMID: 23685784.

[80] Shim JH, Jeon WJ, Cho SY, Choe GH. Comparison of the GlideScope and the McGrath method using vascular forceps and a tube exchanger in cases of simulated difficult airway intubation. *Korean J Anesthesiol.* 2016 Apr;69(2):133-7. doi: 10.4097/kjae.2016.69.2.133. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27066203; PMCID: PMC4823407.

[81] Shin H, Oh J, Lim TH, Kang H, Song Y, Lee S. Comparing the protective performances of 3 types of N95 filtering facepiece respirators during chest compressions: A randomized simulation study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(42):e8308. doi: 10.1097/MD.00000000000008308. PMID: 29049235; PMCID: PMC5662401.

[82] Song Y, Oh J, Chee Y, Cho Y, Lee S, Lim TH. Effectiveness of chest compression feedback during cardiopulmonary resuscitation in lateral tilted and semirecumbent positions: a randomised controlled simulation study. *Anaesthesia.* 2015 Nov;70(11):1235-41. doi: 10.1111/anae.13222. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26349025.

[83] Szarpak L, Kurowski A, Czyzewski L, Rodríguez-Núñez A. Video rigid flexing laryngoscope (RIFL) vs Miller laryngoscope for tracheal intubation during pediatric resuscitation by paramedics: a simulation study. *Am J Emerg Med.* 2015 Aug;33(8):1019-24. doi: 10.1016/j.ajem.2015.04.054. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25979300.

[84] Szarpak Ł, Karczewska K, Czyżewski Ł, Kurowski A. A randomized comparison of the Laryngoscope with Fiber Optic Reusable Flexible Tip English Macintosh blade to the conventional Macintosh laryngoscope for intubation in simulated easy and difficult child

airway with chest compression scenarios. *Am J Emerg Med.* 2015 Jul;33(7):951-6. doi: 10.1016/j.ajem.2015.04.015. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25936475.

[85] Szarpak L, Ladny JR, Dabrowski M, Ladny M, Smereka J, Ahuja S, Ruetzler K. Comparison of 4 Pediatric Intraosseous Access Devices: A Randomized Simulation Study. *Pediatr Emerg Care.* 2020 Oct;36(10):e568-e572. doi: 10.1097/PEC.0000000000001587. PMID: 30106870.

[86] Szarpak Ł, Kurowski A, Truszewski Z, Robak O, Frass M. Comparison of 4 supraglottic devices used by paramedics during simulated CPR : a randomized controlled crossover trial. *Am J Emerg Med.* 2015 Aug;33(8):1084-8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.04.050. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25963675.

[87] Szarpak Ł, Kurowski A, Czyżewski Ł, Madziła M, Truszewski Z. Comparison of infant intubation through the TruView EVO2, TruView PCD, and Miller laryngoscope by paramedics during simulated infant cardiopulmonary resuscitation: A randomized crossover manikin study. *Am J Emerg Med.* 2015 Jul;33(7):872-5. doi: 10.1016/j.ajem.2015.02.018. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25913081.

[88] Szarpak Ł, Czyżewski Ł, Truszewski Z, Kurowski A, Gaszyński T. Comparison of Coopdech®, CoPilot®, Intubrite®, and Macintosh laryngoscopes for tracheal intubation during pediatric cardiopulmonary resuscitation: a randomized, controlled crossover simulation trial. *Eur J Pediatr.* 2015 Nov;174(11):1517-23. doi: 10.1007/s00431-015-2567-8. Epub 2015 May 21. PMID: 25994245; PMCID: PMC4623092.

[89] Szarpak L, Truszewski Z, Vitale J, Glosser L, Ruetzler K, Rodríguez-Núñez A. Exchange of supraglottic airways for endotracheal tube using the Eschmann Introducer during simulated child resuscitation: A randomized study comparing 4 devices. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun;96(26):e7177. doi: 10.1097/MD.00000000000007177. PMID: 28658109; PMCID: PMC5500031. Tan BH, Liu EH, Lim RT, Liow LM, Goy RW. Ease of intubation with the GlideScope or Airway Scope by novice operators in

simulated easy and difficult airways--a manikin study. *Anaesthesia*. 2009 Feb;64(2):187-90. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05753.x. PMID: 19143697.

[90] Taylor AM, Peck M, Launcelott S, Hung OR, Law JA, MacQuarrie K, McKeen D, George RB, Ngan J. The McGrath® Series 5 videolaryngoscope vs the Macintosh laryngoscope: a randomised, controlled trial in patients with a simulated difficult airway. *Anaesthesia*. 2013 Feb;68(2):142-7. doi:10.1111/anae.12075. Epub 2012 Nov 5. PMID: 23121470.

[91] Vig S, Bhan S, Gupta N, Meena JK, Bhatnagar S. Comparison of Mc Grath-MAC and C-MAC video laryngoscopes for intubation in a COVID simulated mannequin by novice users wearing face protective gear: A randomized crossover trial. *Saudi J Anaesth*. 2021 Apr-Jun;15(2):131-136. doi: 10.4103/sja.sja_1058_20. Epub 2021 Apr 1. PMID: 34188630; PMCID: PMC8191259.

[92] Wagner M, Gröpel P, Eibensteiner F, Kessler L, Bibl K, Gross IT, Berger A, Cardona FS. Visual attention during pediatric resuscitation with feedback devices: a randomized simulation study. *Pediatr Res*. 2022 Jun;91(7):1762-1768. doi: 10.1038/s41390-021-01653-w. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34290385; PMCID: PMC9270220.

[93] Wass, Thomas & Jacob, Adam & Kopp, Sandra & Torsher, Laurence. (2011). A prospective randomized high fidelity simulation center based side-by-side comparison analyzing the success and ease of conventional versus new generation video laryngoscope technology by inexperienced laryngoscopists. *Signa Vitae*. 6. 36-45. 10.22514/SV62.102011.5.

[94] Wetsch WA, Carlitscheck M, Spelten O, Teschendorf P, Hellmich M, Genzwürker HV, Hinkelbein J. Success rates and endotracheal tube insertion times of experienced emergency physicians using five video laryngoscopes: a randomised trial in a simulated trapped car accident victim. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Dec;28(12):849-58. doi: 10.1097/EJA.0b013e32834c7c7f. PMID: 21986981.

[95] Bak JW, Noh Y, Kim J, Hwang B, Kang S, Son H, Kim M. Comparison between GlideRite® rigid stylet and Parker Flex-It™ stylet to facilitate GlideScope intubation in simulated difficult intubation: a randomized controlled study. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2022 Jan;17(1):104-111. doi:10.17085/apm.21095. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34974645; PMCID: PMC8841254.

[96] Yang KH, Jeong CH, Song KC, Song JY, Song JH, Byon HJ. Comparison between Glidescope and Lightwand for tracheal intubation in patients with a simulated difficult airway. *Korean J Anesthesiol*. 2015 Feb;68(1):22-6. doi: 10.4097/kjae.2015.68.1.22. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25664151; PMCID: PMC4318860.

[97] Yoon S, Kim T, Roh T, Chang H, Hwang SY, Yoon H, Shin TG, Sim MS, Jo IJ, Cha WC. Twelve-Lead Electrocardiogram Acquisition With a Patchy-Type Wireless Device in Ambulance Transport: Simulation-Based Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021 Apr 1;9(4):e24142. doi: 10.2196/24142. PMID: 33792550; PMCID: PMC8050747.

[98] Zalewski R, Puślecki M, Kłosiewicz T, Sip M, Perek B. The use of prefilled adrenaline syringes improves cardiopulmonary resuscitation quality-high-fidelity simulator-based study. *J Thorac Dis*. 2020 May;12(5):2105-2112. doi: 10.21037/jtd.2020.04.33. PMID: 32642114; PMCID: PMC7330414.

[99] Zapletal B, Greif R, Stumpf D, Nierscher FJ, Frantal S, Haugk M, Ruetzler K, Schlimp C, Fischer H. Comparing three CPR feedback devices and standard BLS in a single rescuer scenario: a randomised simulation study. *Resuscitation*. 2014 Apr;85(4):560-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.10.028. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24215730.

[100] Kearney B, McDermott O. The Challenges for Manufacturers of the Increased Clinical Evaluation in the European Medical Device Regulations: A Quantitative Study. *Ther Innov Regul Sci*. 2023 Jul;57(4):783-796. doi: 10.1007/s43441-023-00527-z. Epub 2023 May 17. PMID: 37198369; PMCID: PMC10276779.

- [101] Lewis KA, Ricks TN, Rowin A, Ndlovu C, Goldstein L, McElvogue C. Does Simulation Training for Acute Care Nurses Improve Patient Safety Outcomes: A Systematic Review to Inform Evidence-Based Practice. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2019 Oct;16(5):389-396. doi: 10.1111/wvn.12396. Epub 2019 Sep 22. PMID: 31544358.
- [102] Beal MD, Kinnear J, Anderson CR, Martin TD, Wamboldt R, Hooper L. The Effectiveness of Medical Simulation in Teaching Medical Students Critical Care Medicine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Simul Healthc*. 2017 Apr;12(2):104-116. doi: 10.1097/SIH.000000000000189. PMID: 28704288.
- [103] Khanduja PK, Bould MD, Naik VN, Hladkovicz E, Boet S. The role of simulation in continuing medical education for acute care physicians: a systematic review. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):186-93. doi: 10.1097/CCM.0000000000000672. PMID: 25343571.
- [104] Zaki M, Pardo J, Carracedo G. A review of international medical device regulations: Contact lenses and lens care solutions. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019 Apr;42(2):136-146. doi: 10.1016/j.clae.2018.11.001. Epub 2018 Nov 14.
- [105] Neugebauer EAM, Rath A, Antoine SL, Eikermann M, Seidel D, Koenen C, Jacobs E, Pieper D, Laville M, Pitel S, Martinho C, Djuricic S, Demotes-Mainard J, Kubiak C, Bertele V, Jakobsen JC, Garattini S, Gluud C. Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. *Trials*. 2017 Sep 13;18(1):427. doi: 10.1186/s13063-017-2168-0. PMID: 28903769; PMCID: PMC5597993.
- [106] Guerlich K, Patro-Golab B, Barnacle A, Baumann U, Eicken A, Fraser AG, Gruszfeld D, Haas NA, Jonker AH, Kammermeier M, Kenny D, Kolaček S, Lapatto R, Maconochie I, Mader S, McGauran G, Melvin T, Muensterer O, Piscoi P, Romano A, Saxena AK, Schneider DT, Turner MA, Walle JV, Koletzko B; European Academy of Paediatrics. European expert recommendations on clinical investigation and evaluation of high-risk medical devices for children. *Acta Paediatr*. 2023 Jul 24. doi: 10.1111/apa.16919. Epub ahead of print. PMID: 37485905.

[107]Georgiou K, Larentzakis A, Papavassiliou AG. Surgeons' and surgical trainees' acute stress in real operations or simulation: A systematic review. *Surgeon*. 2017 Dec;15(6):355-365. doi: 10.1016/j.surge.2017.06.003. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28716368.

[108]Alkhalaf JMA, Soh KL, Mukhtar FBM, Peng OC, Anshasi HA. Stress management interventions for intensive and critical care nurses: A systematic review. *Nurs Crit Care*. 2020 Mar;25(2):84-92. doi: 10.1111/nicc.12489. Epub 2019 Dec 15. PMID: 31840391.

[109]Rosen MA, Romig M, Demko Z, Barasch N, Dwyer C, Pronovost PJ, Sapirstein A. Smart agent system for insulin infusion protocol management: a simulation-based human factors evaluation study. *BMJ Qual Saf*. 2021 Nov;30(11):893-900. doi: 10.1136/bmjqs-2020-011420. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33692190; PMCID: PMC8543218.

[110]Nguyen YL, Wunsch H, Angus DC. Critical care: the impact of organization and management on outcomes. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Oct;16(5):487-92. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833d9180. PMID: 20689418.

[111]Barakat-Johnson M, Lai M, Wand T, Li M, White K, Coyer F. The incidence and prevalence of medical device-related pressure ulcers in intensive care: a systematic review. *J Wound Care*. 2019 Aug;28(8):512-521. doi: 10.12968/jowc.2019.28.8.512. PMID: 31393800.

[112]Govindarajulu US, Stillo M, Goldfarb D, Matheny ME, Resnic FS. Learning curve estimation in medical devices and procedures: hierarchical modeling. *Stat Med*. 2017 Jul 30;36(17):2764-2785. doi:10.1002/sim.7309. Epub 2017 May 3. Erratum in: *Stat Med*. 2017 Nov 30;36(27):4420. PMID: 28470678; PMCID: PMC6463283.

Partie 3 – Proposition d’une méthodologie d’évaluation et exemples cliniques

Sous-partie A : Construction d’une méthodologie d’évaluation clinique des dispositifs médicaux grâce aux outils de simulation et illustration à travers trois études

Abstract :

Objectif : Construire une méthodologie d’évaluation des dispositifs médicaux (DM) par la simulation et proposer des applications cliniques.

Méthode : La méthodologie d’évaluation des DM par la simulation s’articule autour de six étapes : définition du contexte, formation, construction du scénario, test et validation du scénario, réalisation du scénario, évaluation du scénario par les acteurs et validation et exploitation des résultats.

Résultats : Notre méthodologie d’évaluation nous a permis d’évaluer trois DM à différents stades de leur développement : une ceinture de protection respiratoire au stade initial (définition du prototype), un masque de protection respiratoire (optimisation du prototype) et des adaptateurs pour flacon (post-commercialisation).

Conclusions : La simulation est un outil précieux pour évaluer les DM. La méthodologie proposée permet son utilisation et son adaptation selon différents contextes. Elle répond aux spécificités de l’évaluation clinique de cette classe de produits et permet de mieux anticiper certains risques.

Introduction :

Les dispositifs médicaux (DM) constituent une classe de produits de santé aussi essentielle qu'hétérogène. Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il en existe actuellement environ 10 000 catégories, c'est-à-dire entre 90 000 et 1,5 millions de références différentes [1]. Dans un contexte marqué par plusieurs scandales sanitaires, la réglementation européenne a récemment évolué vers des exigences renforcées en termes de démonstration de la sécurité et de la performance des DM [2]. De nombreuses exigences sont en lien avec l'évaluation clinique : tous les DM doivent avoir été évalués cliniquement selon une méthodologie exhaustive et critique. Cette dernière doit s'appuyer à minima sur une analyse de la littérature, mais aussi sur des investigations cliniques, rendues obligatoires pour les DM implantables et les DM de classe III [3]. L'Aptitude à l'Utilisation (AU) vise à prévenir les dangers liés aux erreurs d'utilisation et à optimiser l'ergonomie des DM pour minimiser les risques d'usage non anticipés. Son évaluation doit être intégrée dans le dossier technique du DM, au même titre que l'évaluation clinique [4]. La simulation est déjà reconnue comme un outil précieux concernant l'évaluation des pratiques et la formation des soignants [5]. En effet, plusieurs études démontrent qu'elle permet d'améliorer la prise en charge des patients, notamment en termes de sécurité [6,7]. Elle permet aussi de former les professionnels et les étudiants à l'acquisition de nouvelles compétences [8,9]. Notre travail s'attache aujourd'hui à démontrer que la simulation peut également être utilisée pour évaluer les DM au plus près de leurs conditions réelles d'utilisation, et qu'elle permet ainsi de répondre aux enjeux de l'évaluation clinique et de l'évaluation de l'aptitude à l'utilisation. Le fait de pouvoir intégrer des situations organisationnelles complexes [10] et des facteurs humains [11] dans les scénarios constitue un réel atout dans le cadre de l'analyse des risques des DM. En effet, certains paramètres sont difficiles à anticiper alors qu'ils ont un impact important sur les performances et la sécurité du DM [12,13].

Une méthodologie d'utilisation doit donc être définie afin de pouvoir maîtriser l'outil de simulation dans le contexte spécifique de l'évaluation clinique des DM. Nous avons proposé une méthodologie d'évaluation sur la base de discussions interprofessionnelles, dans une équipe composée à la fois de professionnels de la simulation (médecins anesthésistes réanimateurs et infirmiers) et de pharmaciens (spécialisés en pharmacie clinique anesthésie réanimation et en dispositifs médicaux). Dans un premier temps, l'objectif sera de présenter la méthodologie d'évaluation proposée. Par la suite, des évaluations de DM par la simulation illustreront cette méthodologie.

Matériel et Méthodes :

Notre méthodologie d'évaluation est représentée au niveau de la Figure 1.

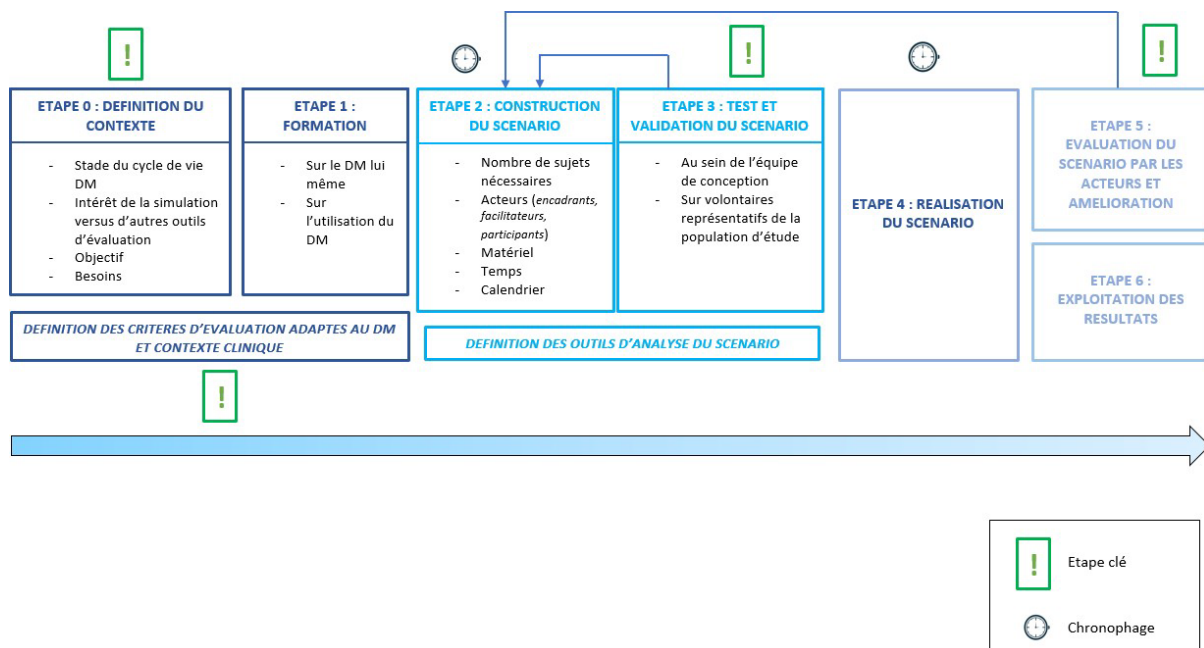


Figure 1 : Proposition d'une méthodologie d'évaluation clinique des DM par la simulation

Lors de l'étape 0, l'objectif est d'aboutir à une définition précise du contexte de la construction de l'étude. Il s'agit d'une étape clé du processus. Elle permet de cadrer les attentes, les ressources disponibles, les conditions de construction du scénario et les retombées de

l'étude. Le stade du cycle de vie du DM à laquelle intervient l'évaluation par simulation est alors précisé. Il peut s'agir de stades précoces du développement, à l'étape de prototype, afin d'intégrer précocement des retours des utilisateurs (patients, soignants) dans le développement du DM. Il peut aussi s'agir d'une évaluation clinique pré-marquage CE, afin d'augmenter le nombre de données disponibles sur le DM. Enfin, l'étude peut être réalisée post-marquage CE, avant fixation du prix ou en post-commercialisation dans le cadre du Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC) puisqu'il s'agit d'une obligation réglementaire pour l'ensemble des DM. L'intérêt de la simulation versus d'autres outils d'évaluation doit aussi être établi. Il peut résider dans la temporalité, dans la minimisation des coûts, dans le fait de pouvoir évaluer des critères difficilement évaluables en pratique clinique, ou encore dans un objectif éthique (contexte d'étude clinique équivalente moins éthique). L'objectif de l'étude doit être précis et défini dès cette étape. Il peut s'agir d'une évaluation de l'ergonomie du dispositif, d'une évaluation clinique, d'une évaluation des pratiques, d'une évaluation médico-économique, d'une comparaison avec un dispositif existant, ou encore d'un objectif de formation. Enfin, les besoins permettant de répondre aux objectifs définis précédemment seront clairement établis (matériel, locaux, temps, ressources humaines). En fonction de l'acteur à l'initiative de la demande (fabricant, équipe de recherche, cliniciens), le rôle et les implications de chacun dans le processus seront clairement et explicitement anticipés. Dans un second temps, il est indispensable que la construction de l'étude par évaluation se fasse sur la base d'une connaissance exhaustive et complète du dispositif pour s'assurer de la pertinence. L'équipe concevant le scénario devra donc se former sur le DM et sur son utilisation, *via* l'ensemble des ressources disponibles : documents officiels (notices, documentation technique), supports de formation existants (vidéos, *e-learning*) et personnel formateur (fabricant, formateurs institutionnels sur les équipements). Des échantillons et dispositifs d'essai devront être demandés pour pouvoir lister les questions et remarques de l'équipe. En effet, les premières impressions sont importantes pour pouvoir construire secondairement le scénario de simulation.

Les critères précis à évaluer seront définis en fonction des objectifs de l'étude, de l'expertise clinique (expérience soignant), de la pertinence, de ce qu'on souhaite évaluer, de ce qui est évaluable. Les critères seront idéalement objectifs et quantifiables. Il sera aussi important de pouvoir recueillir le ressenti des utilisateurs sur le DM et sur son utilisation.

Le scénario pourra ensuite être construit en équipe. Il faudra définir le nombre de sujets nécessaires (selon la méthodologie habituelle des études cliniques), les acteurs (encadrants, facilitateurs, participants), le matériel utilisé, le temps prévisionnel de réalisation et le calendrier. Il faudra anticiper les conditions dans lesquelles les participants réaliseront le scénario, et notamment de quelle manière ils seront libérés de leurs obligations. Les outils de recueil des données seront aussi définis lors de cette étape. Il pourra par exemple s'agir d'« *eye-tracking* », de chronométrage, de questionnaire de satisfaction ou de connaissances, de photographie, de vidéo, d'observation, d'audit ou de retranscription des verbatims.

Le scénario sera ensuite testé à la fois par des personnes de l'équipe de conception, puis par des volontaires représentatifs des participants finaux. De premières optimisations pourront alors être réalisées sur la base de leurs retours.

Le scénario sera ensuite réalisé. Quel que soit le type d'outil de simulation utilisé (mannequin, simulateur de réalité virtuelle, *serious game*..) il faudra inclure pour l'ensemble des participants une séance de briefing avant la réalisation effective du scénario (pour expliquer les consignes, le contexte de l'étude), ainsi qu'une séance de débriefing (pour recueillir les impressions et retours des participants).

Le scénario sera évalué formellement à distance par l'ensemble des acteurs impliqués, et intégrera alors de nouvelles optimisations.

Les résultats pourront ensuite être exploités conformément aux méthodes validées en pratique clinique habituelle.

Résultats :

- **Exemple 1 : Evaluation d'un adaptateur de flacon – Post-marquage CE**

Les performances d'un adaptateur de flacon (Vial Adapter : VA) sur un bouchon (bouchon appelé « RDL ») pour deux diamètres de 13 et 20 mm (CTO 13/20) ont été évalués par simulation. Ces adaptateurs servent à assurer le transfert et la reconstitution sûrs et rapides des médicaments d'un flacon à l'autre. Ce dispositif étant déjà commercialisé, l'objectif était de pouvoir obtenir des données d'aptitude à l'utilisation, et d'évaluer les différences de perception des soignants en fonction des différentes tailles disponibles. Le dispositif RDL est représenté en figure 2 et les instructions d'utilisation sont représentées en figure 3.



Figure 2 : Dispositif RDL

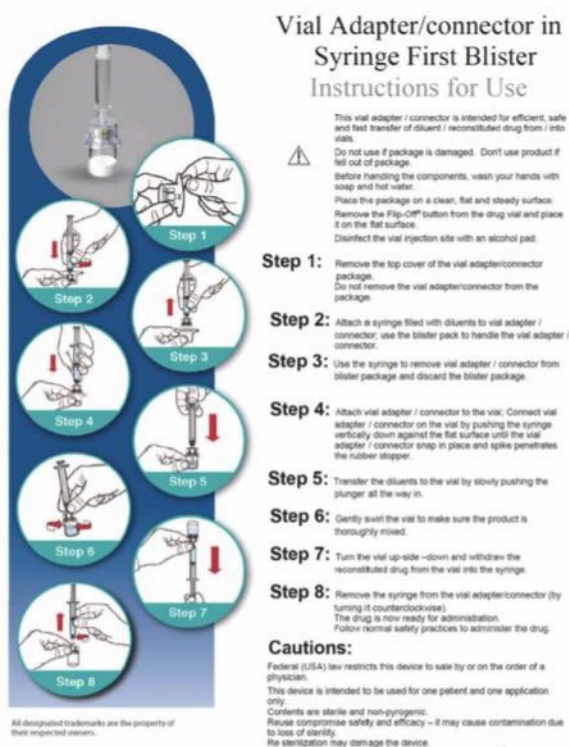


Figure 3 : Instructions d'utilisation

Les participants de cette étude mono-centrique prospective étaient constitués d'un ensemble de 8 infirmiers/ères. L'étude a été réalisée sur deux sessions, chacune de deux demi-journées. Lors de chaque demi-journée, chaque Infirmier Diplômés d'Etat (IDE) et Infirmiers Anesthésistes Diplômés d'Etat (IADE) a effectué les manipulations suivantes :

- Décapsulage de 10 flacons CTO13/20 avec RDL (chronométrage)
- Décapsulage de 10 flacons CTO13/20 avec *flip-off* aluminium (chronométrage)
- Test de prélèvement à la seringue uniquement avec RDL CTO13/20
- Utilisation spontanée du *Vial Adapter* (VA) sur RDL CTO13 ou 20 selon les groupes (chronométrage)
- Lecture de la notice fabricant APE
- 2^{ème} manipulation du VA 13 et du 20 avec reconstitution du lyophilisat et préparation de (chronométrage)
- Lecture de plusieurs notices
- Remplissage du questionnaire

Une appréciation des aspects marketing, notamment des couleurs de capsule RDL, du QR code sur corps du RDL, ou toute autre initiative de projets ont également été recueillies. Les retours des soignants sont résumés au niveau du Tableau 1.

Tableau 1 : Points appréciés et points d'optimisation du prototype de RDL et de VA selon les soignants

	Points positifs	Points négatifs
RDL	Facilite l'introduction de l'aiguille, aussi bien au niveau de la qualité que de la sécurité perçue	La zone de creux présente sur le RDL entraîne une rétention d'alcool. La généralisation de son utilisation devra induire un changement des pratiques.
Spécifiquement RDL 13	La prise en main est globalement identique entre ce RDL et une capsule d'aluminium	Quelques difficultés pour saisir et quelques douleurs en désoperculant
Spécifiquement RDL 20	Plus rapide à manipuler qu'une capsule d'aluminium	Aucun
VA	<ul style="list-style-type: none"> - Pratique et simple d'utilisation - L'inviolabilité sécurise le transfert - La qualité du scellage de l'opercule sur le blister donne confiance en l'intégrité du produit 	<ul style="list-style-type: none"> - Packaging problématique : il vaudrait mieux une ouverture vers la seringue et non vers le flacon ou une ouverture vers le côté. - L'objectif serait de permettre la saisie pour connecter la seringue avant de la relier au flacon. - Le VA reste solidaire du flacon : comment le recycler ? - La notice du fabricant pourrait être simplifiée.

Les différents temps de manipulation des RDL et des VA sont résumés au niveau du Tableau

2.

Tableau 2 : Temps de manipulation des RDL et VA

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	Moyenne
Premier diamètre testé	13		20		13		20		N/A
Ouverture 10 RDL 13	18,08	16,31	18,82	16,63	20,02	20,63	18	18,40	18,36
Ouverture 10 cap aluminium 13	18,46	16,87	18,03	17,23	20,09	17,57	15,30	16,18	17,46
Manip spontanée du VA13	55,64	53,07	NA		22 ;00	32,88	NA		NA
Manip après formation du VA 13	17,89	15,43	19,81	20,58	23,08	33,35	20 ;00	21 ;00	21,39
Ouverture 10 RDL 20	12,81	11,00	15,22	15,80	16 ;00	16,34	18 ;00	18,94	15,51
Ouverture 10 cap aluminium 20	15,90	12,89	17,80	18,42	18 ;00	17,78	19 ;00	18,64	17,30
Manip spontanée du VA20	NA		38,14	40,30	NA		14,69	14 ;00	N/A
Manip après formation du VA20	17,21	7,29	34,32	19,19	21 ;00	23 ;00	17 ;00	30 ;00	21,12

Legend : S : Soignant

Cet exemple illustre la possibilité d'évaluer en post-commercialisation de nouveaux dispositifs à travers plusieurs approches : l'évaluation sur un critère de jugement quantifiable et objectif (ici, le temps de manipulation, avant et après formation) mais aussi l'évaluation *via* les retours des soignants (questionnaires et entretiens suite à manipulation).

- **Exemple 2 : Masque OCOV® - Pré-marquage CE – Prototype stade avancé**

La tolérance et les performances d'un DM non marqué CE ont été évaluées par simulation. Il s'agit du masque OCOV®, qui est un masque de protection respiratoire réutilisable (de type FFP1, *masque facial P1*). Il comprend une pièce faciale souple qui recouvre le nez, la bouche et le menton, ainsi que des filtres remplaçables et réutilisables. Il a été conçu par un collectif grenoblois : VOC-COV. Ce masque est schématisé au niveau de la figure 4.



Figure 4 : *Masque OCOV*

La première étape de cette étude a consisté en une évaluation du confort du masque, dite « à long terme ». Les participants devaient porter le masque toute la journée sur leur lieu de travail. Ils devaient réaliser quelques activités en début de journée pour tester le masque en une dizaine de minutes. Ils étaient filmés durant cette première partie. Ensuite, en fin de journée, les participants étaient amenés à formuler un retour d'expérience et un bilan. La seconde étape consistait en la réalisation de quelques activités pour tester le masque en cinq minutes, incluant des activités simulées de soins pour se rapprocher des activités de travail. Les soignants formulaient ensuite leurs remarques. Ils étaient filmés sur la partie « mise en place » et « retrait » du masque. Ils pouvaient également être filmés au cours de certaines simulations.

En tout, six personnes ont été impliquées dans le test (4 femmes et 2 hommes). 4 personnes portaient des lunettes de vue au quotidien, dont deux avec des verres progressifs. Les volontaires avaient tous une expérience des masques chirurgicaux et/ou « maisons » en tissu mais aucun n'avait une expérience d'un port prolongé et répété avec des masques FFP2.

Les retours des soignants sont résumés au niveau du Tableau 3.

Tableau 3 : Synthèse des retours des soignants

Points positifs du dispositif	Points d'améliorations du dispositif	
	Majeurs	A souligner
<p>- L'espace pour respirer est confortable : il n'y a pas de contact sur les narines et la bouche,</p> <p>- Les matières utilisées sont souples,</p> <p>- La communication est aisée, pour parler et se faire entendre,</p> <p>- Le masque suit les mouvements de la tête et du corps,</p> <p>- Le filtre est facile à remplacer (mais problème de sécurisation du filtre).</p>	<p>- Le filtre n'est pas sécurisé entre la grille et la jupe externe,</p> <p>- Tous les participants ayant portés le masque plus de 2 heures ont une douleur au niveau du nez et une peau marquée au retrait,</p> <p>- La taille unique n'est pas adaptée à toutes les morphologies.</p>	<p>- Le masque donne la sensation de chaleur sur le visage. De la condensation se forme au bout de plusieurs heures à l'intérieur du masque,</p> <p>- Les porteurs de lunettes sont gênés par de la buée sur leurs lunettes,</p> <p>- La réduction du champ visuel par le masque peut entraîner des risques : <ul style="list-style-type: none"> o risque pour certaines activités : par exemple, monter ou descendre un escalier, o risque à long terme de douleurs par adaptation posturale contrainte, </p> <p>- La mise en place des sangles est à expliciter,</p> <p>- Certains volontaires ont expérimenté des maux de tête légers,</p> <p>- Le bon positionnement du masque / bon serrage des sangles est à expliciter,</p> <p>- Les précautions à prendre lors du port, du retrait et du changement de filtre sont à expliciter,</p> <p>- L'utilisation de l'eau de Javel pour désinfecter le masque peut présenter des risques.</p>

La réalisation de cette analyse illustre comment, à partir d'un prototype abouti, les premiers retours des utilisateurs permettent des optimisations sur le prototype (exemple : nécessité de proposer plusieurs tailles) ainsi que la caractérisation de nouveaux risques (exemple : maux de tête). L'utilisation par des profils spécifiques d'utilisateurs (exemple : personnes portant des lunettes) a aussi pu être vérifiée.

- **Exemple 3 : COVID Bell ® - Pré-marquage CE – Prototype stade initial**

Cette étude par simulation est intervenue aux stades précoces de développement du prototype. Ce prototype consiste en un dispositif de protection respiratoire développé dans le contexte de la pandémie COVID 19 afin de protéger les opérateurs en salle opératoire. L'objectif était d'aboutir à un dispositif protecteur aussi vite que possible compte tenu de l'urgence de la situation (pénurie de masques), sans générer de risques pour les patients et en protégeant suffisamment les soignants. Le schéma du cahier des charges du dispositif est représenté au niveau de la figure 5.

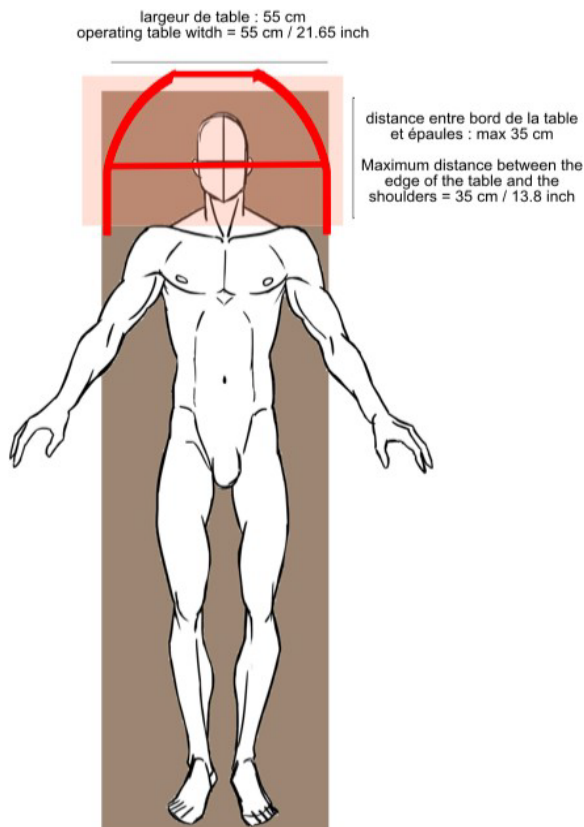


Figure 5 : Schéma de conception du dispositif

Le cahier des charges du dispositif était le suivant :

- Le dispositif de protection doit être le plus étanche possible : tous les accès au patient doivent pouvoir être fermés soit par un système " scratch / velcro ", soit par une fermeture à glissière.
- Le système doit permettre de poser, connecter et déconnecter tous les tuyaux et câbles utilisés en anesthésie, tout en maintenant le dispositif le plus étanche possible.
- Possibilité de raccorder un système d'aspiration équipé d'un filtre afin d'augmenter le débit dans la "cloche". Le dispositif ne doit pas présenter un risque de ré-inhalation de CO₂ et un risque accru de combustion en raison de la présence d'O₂.
- La largeur de l'appareil ne doit pas dépasser la largeur de la table (55cm) et la distance entre le bord de la table devant lequel se tient l'opérateur et les épaules du patient ne doit pas dépasser 35cm. Voir le schéma ci-dessous.
- La hauteur de la structure n'est pas limitée
- Les pieds à perfusion permettent d'installer le champ opératoire entre la zone de chirurgie et la zone d'anesthésie. Ces supports peuvent être utilisés dans le système.
- La hauteur doit être telle que les mains puissent se trouver au-dessus du visage du patient sans toucher une paroi interne du dispositif.
- La paroi en face de l'opérateur ne doit pas être inclinée pour éviter les reflets.
- L'appareil peut être fixé à la table au moyen du rail de montage de l'accoudeur.

Le prototype a été conçu grâce à un environnement de simulation, notamment représenté par l'utilisation d'un mannequin haute-fidélité ou d'un professionnel du centre de simulation jouant le rôle d'un patient et donnant ses premières impressions sur le dispositif. Les photos représentant le travail de conception/amélioration autour du DM sont présentées en Figures 6, 7 et 8.



Figure 6 : Mesure et optimisation du dispositif sur un mannequin haute-fidélité



Figure 7 : Simulation d'intubation via le dispositif sur un patient factice



Figure 8 : Vérification de l'utilisation du dispositif via la simulation

Cet exemple est illustratif de la possibilité d'utiliser la simulation à des stades précoces du développement d'un prototype. Ici, dans une situation inédite comportant un degré d'urgence notable, le fait de pouvoir effectuer de premiers essais sur des mannequins ou des volontaires dans un environnement simulé a permis de pouvoir vérifier rapidement que le dispositif répondait aux exigences décrites dans le cahier des charges.

Discussion :

La méthodologie proposée s'articule autour de six étapes principales : la définition du contexte, la formation au dispositif testé, la construction du scénario, le test et la validation du scénario, la réalisation du scénario, l'évaluation du scénario par les acteurs et la validation et exploitation des résultats.

Les exemples d'utilisation décrits ici permettent de montrer que la simulation trouve sa place à plusieurs étapes du cycle de vie du DM : des stades précoces de conception, à des stades plus avancés entre le prototype et le DM final, jusqu'à des évaluations en post-commercialisation pour optimiser des références déjà existantes. La définition du contexte et des objectifs tient effectivement une importance cruciale dans le processus d'évaluation puisqu'elle conditionne le type d'étude et de méthodologie envisagées par la suite pour s'adapter aux attentes et aux besoins de chacun.

La simulation étant réalisée au plus près des équipes soignantes, elle associe plusieurs expertises : médicales, infirmières et pharmaceutiques. La pluri-professionnalité a été identifiée comme un facteur de réussite de l'évaluation et du choix du matériel. De plus, les utilisateurs sont sollicités dans un contexte représentatif de leurs conditions réelles d'utilisation [14,15]. Certaines études ont souligné que la simulation pouvait induire du stress chez les participants au moment de la réalisation des scénarios [16]. Cela n'a pas été retrouvé dans les études présentées ici. L'équipe organisatrice doit expliciter que l'évaluation concerne le DM et non pas les compétences des soignants, afin de diminuer l'anxiété potentiellement liée à la réalisation

des tests. Sur le long terme, la simulation peut au contraire renforcer la confiance de soignants, notamment lorsqu'elles respectent bien l'intégration debriefing/prebriefing et inclue des outils haute-fidélité permettant une immersion importante [17]. Cela confirme l'importance d'inclure des étapes d'explication pré-réalisation et de retours post-évaluation lors de la réalisation de chaque scénario [18]. Ces études peuvent être l'occasion de constater des écarts aux recommandations de bonne pratique, ainsi que des incompréhensions [19, 20]. Même lorsqu'il ne s'agit pas de leur objectif principal, elles contribuent donc également à former les utilisateurs [21].

La méthodologie proposée devra être utilisée et validée par plusieurs équipes afin de pouvoir être évaluée voire optimiser. Son utilisation se fera dans le contexte du suivi des recommandations générales concernant l'évaluation clinique des DM, qui comprennent de nombreuses adaptations du fait des spécificités cette classe de produits de santé [22].

Conclusion :

La simulation peut être utilisée pour l'évaluation clinique des DM. Une méthodologie d'évaluation adaptée a été construite en équipe pluri-professionnelle. Des exemples d'application en anesthésie-réanimation ont été détaillés. Ils illustrent que la simulation peut permettre de répondre aux enjeux de la nouvelle réglementation européenne MDR 2017/745 à plusieurs étapes du cycle de vie des DM, des étapes initiales du prototype jusqu'à des évaluations en post-commercialisation.

Bibliographie :

- [1] Ministère de la Santé et de la Prévention. *Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...)* [En ligne] Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses> [Date de consultation : 01/09/2023]
- [2] Parlement Européen. *RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE* [En ligne] Disponible sur : EUR-Lex - 32017R0745 - EN - EUR-Lex (europa.eu) [Date de consultation : 24/08/2023]
- [3] Kearney B, McDermott O. The Challenges for Manufacturers of the Increased Clinical Evaluation in the European Medical Device Regulations: A Quantitative Study. *Ther Innov Regul Sci.* 2023 Jul;57(4):783-796. doi: 10.1007/s43441-023-00527-z. Epub 2023 May 17. PMID: 37198369; PMCID:PMC10276779.
- [4] International Organization for Standardization *Norme IEC 62366-1:2015(fr)* [En ligne] Disponiblesur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iec:62366:-1:ed-1:v1:fr> [Date de consultation : 01 /09/2023]
- [5] Haute Autorité de Santé *Simulation en Santé* [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807140/fr/simulation-en-sante [Date de consultation : 01/09/2023]
- [6] Jani P, Wild BM. Simulation in Pediatrics: A Learning Lab for Education, Quality Improvement, and Patient Safety. *Pediatr Ann.* 2021 Jan 1;50(1):e13-e18. doi: 10.3928/19382359-20201214-01. PMID: 33450034.
- [7] Ghobrial GM, Hamade YJ, Bendok BR, Harrop JS. Technology and simulation to improve patientsafety. *Neurosurg Clin N Am.* 2015 Apr;26(2):239-43, ix. doi: 10.1016/j.nec.2014.11.002. Epub 2014Nov 6. PMID: 25771279.

- [8] Warren JN, Luctkar-Flude M, Godfrey C, Lukewich J. A systematic review of the effectiveness of simulation-based education on satisfaction and learning outcomes in nurse practitioner programs. *Nurse Educ Today*. 2016 Nov;46:99-108. doi: 10.1016/j.nedt.2016.08.023. Epub 2016 Aug 25. PMID:27621199.
- [9] Al-Elq AH. Simulation-based medical teaching and learning. *J Family Community Med*. 2010Jan;17(1):35-40. doi: 10.4103/1319-1683.68787. PMID: 22022669; PMCID: PMC3195067.
- [10] Shrestha R, Kanchan T, Krishan K. Simulation Training and Skill Assessment in Disaster Medicine. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023Jan-. PMID: 31869183.
- [11] Abildgren L, Lebahn-Hadidi M, Mogensen CB, Toft P, Nielsen AB, Frandsen TF, Steffensen SV, Hounsgaard L. The effectiveness of improving healthcare teams' human factor skills using simulation-based training: a systematic review. *Adv Simul (Lond)*. 2022 May 7;7(1):12. doi: 10.1186/s41077-022-00207-2. PMID: 35526061; PMCID: PMC9077986.
- [12] Tase A, Vadhwana B, Buckle P, Hanna GB. Usability challenges in the use of medical devices in the home environment: A systematic review of literature. *Appl Ergon*. 2022 Sep;103:103769. doi: 10.1016/j.apergo.2022.103769. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35430424.
- [13] Borsci S, Macredie RD, Martin JL, Young T. How many testers are needed to assure the usability of medical devices? *Expert Rev Med Devices*. 2014 Sep;11(5):513-25. doi: 10.1586/17434440.2014.940312. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25033757.
- [14] Pereira FSH, Garcia DB, Ribeiro ER. Identifying patient safety competences among anesthesiology residents: systematic review. *Braz J Anesthesiol*. 2022 Sep-Oct;72(5):657-665. doi: 10.1016/j.bjane.2021.06.029. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35124107; PMCID: PMC9515668.
- [15] Taylor N, Nair V, Grimbley J. Better general paediatric and neonatal palliative care skills: simulation teaching. *BMJ Support Palliat Care*. 2022 Feb 2;bmjspcare-2021-003389. doi: 10.1136/bmjspcare-2021-003389. Epub ahead of print. PMID: 35124107; PMCID: PMC9515668.

35110374.

[15] Sherman J, Lee HC, Weiss ME, Kristensen-Cabrera A. Medical Device Design Education: Identifying Problems Through Observation and Hands-On Training. *Des Technol Educ*. 2018;23(2):154-174. Epub 2018 Jul 3. PMID: 31551661; PMCID: PMC6759072.

[16] Takhdad K, El Adib AR, Lamtali S. Stress and anxiety in nursing simulation. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2021 Aug;28(4):748-749. doi: 10.1111/jpm.12699. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33048451.

[17] Lee J, Lee H, Kim S, Choi M, Ko IS, Bae J, Kim SH. Debriefing methods and learning outcomes in simulation nursing education: A systematic review and meta-analysis. *Nurse Educ Today*. 2020 Apr;87:104345. doi: 10.1016/j.nedt.2020.104345. Epub 2020 Jan 16. PMID: 32135455.

[18] Oliveira Silva G, Oliveira FSE, Coelho ASG, Fonseca LMM, Vieira FVM, Campbell SH, Aredes NDA. Influence of simulation design on stress, anxiety and self-confidence of nursing students: Systematic review with meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2023 Sep;32(17-18):5668-5692. doi: 10.1111/jocn.16681. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36894868.

[19] Ravindran S, Thomas-Gibson S, Murray S, Wood E. Improving safety and reducing error in endoscopy: simulation training in human factors. *Frontline Gastroenterol*. 2019 Apr;10(2):160-166. doi: 10.1136/flgastro-2018-101078. Epub 2019 Jan 9. PMID: 31205657; PMCID: PMC6540271.

[20] Lobos AT, Ward N, Farion KJ, Creery D, Fitzgibbons C, Ramsay C, Hogue M, Langevin M. Simulation-Based Event Analysis Improves Error Discovery and Generates Improved Strategies for Error Prevention. *Simul Healthc*. 2019 Aug;14(4):209-216. doi: 10.1097/SIH.0000000000000372. PMID: 31135682.

[21] Pereira FSH, Garcia DB, Ribeiro ER. Identifying patient safety competences among anesthesiology residents: systematic review. *Braz J Anesthesiol*. 2022 Sep-Oct;72(5):657-

665. doi:10.1016/j.bjane.2021.06.029. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35124107; PMCID: PMC9515668.

[22] Ferner RE, Aronson JK. Medical Devices: Classification and Analysis of Faults Leading to Harms. *Drug Saf.* 2020 Feb;43(2):95-102. doi: 10.1007/s40264-019-00879-2. PMID: 31691257.

Sous-partie B : Evaluation de seringues pré-remplies dans le cadre d'un arrêt cardio-respiratoire

Can PFS help improve patient safety?

Editor,

Pre-filled syringes (PFS) are ready-to-use drug delivery systems increasingly widespread [1]. This technology is likely to offer a great panorama to lifesaving drugs that are currently only available in conventional vials and ampoules in the market [2]. In particular, the use of epinephrine PFS was first described in the 1980s [3,4]. It is now being more and more developed although their price is higher than just the vial, syringe, needle and compress. Human factors involved in PFS use are being studied to ensure that these devices are fit for purpose and deliver the benefits they promise [5]. Data in critical care situations are, therefore, primordial to ensure the absence of iatrogeny and to demonstrate the added value in specific organizational contexts for patient safety. Simulation can be used to evaluate PFS suitability for use in a critical care life-threatening emergency setting. The main objective of this study is to evaluate the use of epinephrine PFS in the management of an in-hospital cardiac-arrest situation.

Our monocentric, prospective, randomized simulation trial was carried out in a specific dedicated simulation environment, based at the 2000-bed University Hospital of Grenoble Alps. The people allowing the realization of the scenario were one simulator operator, two facilitators (doctor and nurse) and an external evaluator. Participants were registered nurses who volunteered to participate in the simulation scenario. Nurses were randomized into two groups: PFS or *standard of care* (STD). The scenario presented a 67 years old patient, simulated by a high fidelity mannequin, with a history of active stent in the anterior intraventricular artery 5 years ago, still active smoker, sedentary and hypertensive, under aspirin, bisoprolol and perindopril, hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU) for an ACS (Acute Coronary

Syndrome) ST+ evolving since 3 hours at home. The physician asked the nurse to prepare morphine, heparin and aspirin. While the drugs were being prepared, the patient stopped talking and the monitor showed asystole. The physician took the carotid pulse, noted the cardiac arrest, began cardiac massage and instructed the nurse to immediately administer 1 mg of epinephrine by direct intravenous injection (in PFS for one group, like STD in the second one). Then, the observer started the stopwatch and did not stop it until the epinephrine was actually injected into the patient's injection site. The principal endpoint was the time between the oral prescription and the administration of the first dose of epinephrine. The secondary endpoints concerned medication error (the number of prepared drugs error and the identification of the drug), hygiene (the use of hydro alcoholic gel, the use alcohol for disinfecting vials or PFS, the use of compress for handling) and labelling (the number of prepared drugs labelled).

Statistical data were calculated using Jamovi software. Comparisons of means were made using a Mann Whitney test, given the small numbers involved. Comparisons of proportions were made using a Fischer test. Participants (n=22) had comparable characteristics between groups. There was no statistical difference in the mean number of years of experience (STD: 9.91 +/- 8.24, PFS : 7.74 +/- 6.40, *P-value* = 0.496) and in the mean number of years of experience in the ICU (STD : 3.00 +/- 1.00, PFS : 5.00 +/- 3.43, *P-value*=0,386). The time between the prescription and the administration of the first dose of epinephrine was shorter in the PFS group than in the STD (*P-value* = 0.04), as represented in Figure 1.

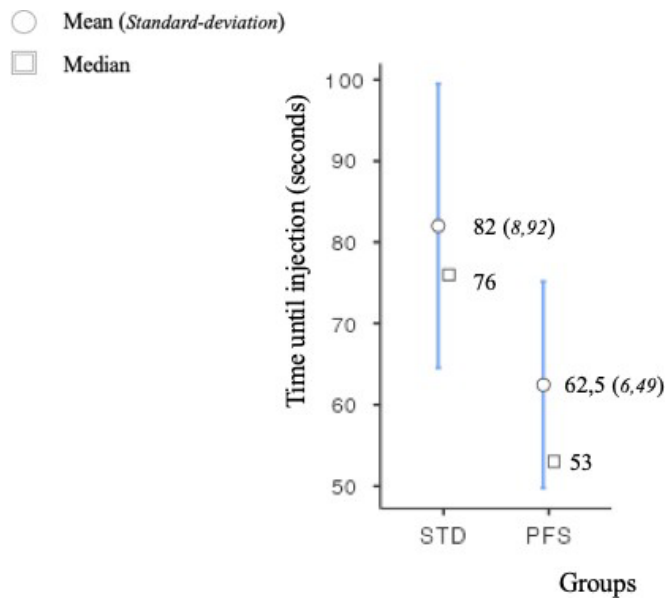


Figure 1: Time between the prescription and the administration of the first dose of epinephrine depending on the group

Concerning secondary outcomes, they are detailed in Table 1.

Table 1: Secondary outcome description and analysis depending on the group

Type of criteria	Criteria	STD group	PFS group	P-value
Medication error	Number of mistake choosing the wrong drug to administer	0	0	NC*
Hygiene	Use of alcohol for vial disinfection	27.3%	25.0%	1.00
	Use of compress for handling	90.9%	54.5%	0.149
	Hand rubbing with HAG	90.9%	54.5%	0.149
Labelling	Labelling for identification	81.8%	NC	NC

Legend: NC: not concerned

Our study shows that PFS saved time for the first administration of epinephrine in an emergency. This confirms the data found in the literature in the management of cardiac arrest [6]. However, our study did not show any benefit in terms of asepsis quality, as described by other teams [7]. This may be due to a lack of power in our study. The low disinfection rate may be linked to simulation, as nurses may be less aware of the need to carry out proper disinfection. It can also be related to the emergency, although this does not dispense with the need to maintain good asepsis rules within reason. On the other hand, we emphasize the need to raise caregivers' awareness of the importance of drug labeling. Indeed, this parameter needs to be improved, as almost 20% of drugs were not labelled in the STD group. It could not be evaluated in PFS group because PFS are already labelled. Studies seem to point to the benefits of PFS in limiting the risk of medication errors [8]. Our study could not evaluate it because no professional in any of the groups made a mistake, even if the emergency trolley presented to them during the simulation contained several drugs. Considering economic aspects, PFS seem to allow saving money despite their cost [9, 10] but more data are expected to confirm this analysis.

Carrying out this study by simulation enables us to study the impact of the specific organizational context of ICUs, and the stress generated by an emergency situation on caregivers. Simulation responds to ethical issues, since it does not involve real patients, but still makes it possible to target the population of interest *via* the design of the scenario. Biases can be controlled through scenario design. It also reduces costs and fulfils the objective of training healthcare professionals. It would be important to carry out more studies in critical care with more participants to confirm the value of PFS versus STD in acute complex situations.

Bibliography:

- [1] Makwana S, Basu B, Makasana Y, Dharamsi A. Prefilled syringes: An innovation in parenteral packaging. *Int J Pharm Investig.* 2011 Oct;1(4):200-6. doi: 10.4103/2230-973X.93004. PMID: 23071944; PMCID: PMC3465144.
- [2] Ingle RG, Agarwal AS. Pre-filled syringe - a ready-to-use drug delivery system: a review. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014 Sep;11(9):1391-9. doi: 10.1517/17425247.2014.923400. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25082570.
- [3] Ingle RG, Agarwal AS. Pre-filled syringe - a ready-to-use drug delivery system: a review. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014 Sep;11(9):1391-9. doi: 10.1517/17425247.2014.923400. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25082570.
- [4] Wright R. Pre-filled adrenaline syringes. *Lancet.* 1981 Jan 17;1(8212):155. doi: 10.1016/s0140-6736(81)90740-6. PMID: 6109831.
- [5] Moss RB, Moll T, Daniels K, Carlo DJ. Human factors study of a newly approved prefilled syringe of epinephrine for the treatment of anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2018 Sep 1;39(5):389-393. doi: 10.2500/aap.2018.39.4154. PMID: 30153890.
- [6] Helm C, Gillett M. Adrenaline in cardiac arrest: Prefilled syringes are faster. *Emerg Med Australas.* 2015 Aug;27(4):312-6. doi: 10.1111/1742-6723.12405. Epub 2015 May 4. PMID: 25939415.
- [7] Ceylan G, Topal S, Turgut N, Ozdamar N, Oruc Y, Agin H, Devrim I. Assessment of potential differences between pre-filled and manually prepared syringe use during vascular access device management in a pediatric intensive care unit. *J Vasc Access.* 2022 Nov;23(6):885-889. doi: 10.1177/11297298211015500. Epub 2021 May 13. PMID: 33983076.
- [8] Yang Y, Rivera AJ, Fortier CR, Abernathy JH 3rd. A Human Factors Engineering Study of the Medication Delivery Process during an Anesthetic: Self-filled Syringes versus Prefilled Syringes. *Anesthesiology.* 2016 Apr;124(4):795-803. doi: 10.1097/ALN.0000000000001040. PMID: 26845139.

[9] Crégut-Corbaton J, Malbranche C, Guignard MH, Fagnoni P. Impact économique des stratégies derecours à l'éphédrine en seringues préremplies [Economic impact of strategies using ephedrine prefilled syringes]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013 Nov;32(11):760-5. French. doi: 10.1016/j.annfar.2013.06.019. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24135730.

[10] Bellefleur JP, Milhaud Y, Beconcini G, Zieleskiewicz L, Ortega D, Martin C, Leone M. Réduction des coûts grâce à l'utilisation des seringues préremplies d'éphédrine [Use of ephedrine prefilled syringes reduces anesthesia costs]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009 Mar;28(3):211-4. French. doi: 10.1016/j.annfar.2008.12.004. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19278808.

Sous-partie C : Evaluation d'une nouvelle référence de capteur artérielle dans le cadre d'un changement de marché en réanimation

A randomized prospective simulation paramedic study to evaluate a new invasive device for blood pressure management in intensive care

Abstract :

- **Study Objective.** In our hospital, the reference of Blood Pressure Sensors (BPS) for Blood Pressure (BP) monitoring and arterial sampling has been completely replaced by a new one with numerous differences. The aim of the study is to evaluate the aptitude to use of the new BPS to limit iatrogeny and to collect caregivers' opinions about the device.
- **Design.** Prospective mono-centric randomized simulation study
- **Setting.** 3 Intensive care units (ICU) (39 beds) of a 2000-bed University Hospital.
- **Participants.** 66 ICU nurses
- **Interventions.** Nurses in group A (GA) (n=33) started by using the BPS on a simulation scenario and then received explanations on differences. Nurses in group B (GB) (n=33) did the opposite. They all had individual feedback on their errors at the end. Then, they explained the information and they would communicate to their colleagues in an emergency simulated situation and completed an anonymous self- questionnaire.
- **Main Results.** The mean number of errors in the act of measuring blood pressure and taking biological samples was statistically higher for GA. The mean times to BP measurement and to collection were similar. Recommendations for asepsis of the sampling site were not followed. Recurrent errors were related to the ergonomics of the BPS. Caregivers (n=55 questionnaires) appreciated the training and the new BPS.
- **Conclusions.** The simulation tools allowed us to evaluate the ability to use the new BPS by nurses in intensive care units and collect their optimization proposals. Because of its widespread use, it was all the more important to prevent usage errors.

Introduction:

Invasive Arterial Blood Pressure Sensors (ABPS) are the most reliable method to measure patients' blood pressure continuously with a high level of reliability and precision [1-5]. They are composed of three main parts: a monitor, a measuring apparatus and a transducer. The monitor amplifies the output signal from the transducer, filters the noise and displays the arterial waveform on a screen. All caregivers can consult in real time a digital display of systolic, diastolic and mean blood pressure [6]. The transducer is a flexible diaphragm with an electric current applied across it. As pressure is applied to the diaphragm it stretches and its resistance changes, altering the electrical output from the system. The transducers used are differential pressure transducers and so must be calibrated relative to atmospheric pressure before use. The measuring apparatus consists of an arterial cannula connected to tubing containing a continuous column of saline which conducts the pressure wave to the transducer. The arterial line is also connected to a flushing system consisting of a 500ml bag of saline pressurized to 300 mmHg *via* a flushing device. This technology is essential for hemodynamic decision-making by practitioners, although certain points of vigilance are described, especially with underdamping/resonance phenomena [7,8]. In addition to pressure monitoring, indwelling arterial catheters are also commonly used to facilitate sampling of arterial blood gases and other laboratory analyses [9, 10]. This can even be used in specific application, for example to monitor systolic BP to safeguard ganglion compression process [11].

In our institution, we changed our Invasive ABPS reference in January 2023. The new reference (ICU Medical) has numerous differences with the old one (Edwards) : all the cables for connection to the blood pressure monitors had to be changed and had a different insertion tip, the blood saver has been modified (volume, shape, fastening system, fastening direction) and the sampling valves have also changed (non-return valves, two instead of one).

Our health care team was keen to accompany this change to limit potential iatrogenicity. Indeed, if the operating modes and principles of use do not change radically, changes in the ergonomics and structure of the medical device are potential sources of error. Without prior training, the potential severity of these risks increases, *via* the probability of occurrence and potential criticality.

The objective was to support the change of ABPS in the care teams and to evaluate the aptitude to use of this new device for caregivers *via* simulation.

Materials and Method:

The design of the scenario was multi-disciplinary, involving anesthetists (n=2), nurses specializing in resuscitation training and equipment (n=2), a clinical pharmacist and a pharmacy intern specializing in medical devices. It was produced following specific, in-depth training on the new version of the ABPS and following the manufacturer instructions.

Caregivers were recruited on a voluntary basis from the usual teams of nurses working in 3 surgical ICU. The nurses were randomly and equally divided into two groups: group A (GA) who started by using the ABPS on a simulation scenario and then received explanations, and group B (GB) who did the opposite.

The tests were carried out on a mannikin, using fake blood. In both cases, the simulation scenario consisted in obtaining a BP measurement and then taking a simple arterial biological sample, using a blood pressure catheter already inserted in a fictitious patient (since catheter insertion is a medical procedure).

The scenario was carried out in a dedicated room directly in each department, so that caregivers could continue to be available for their patients if needed. The simulation session was carried out by a single pharmacy intern. The equipment was set up before each caregiver arrived. The session was organized as follows:

- Explanation of the reference change context (neutral terms)

- Presentation of the training session: a briefing part and a simulation part (order according to randomization group), a debriefing part followed by a questionnaire to be completed.
- Presentation of scenario and materials
- Caregiver draw

In both groups, the caregivers had individual feedback on their errors at the end of the session. They explained the information they would communicate to their colleagues in an emergency situation. They then completed an anonymous self-questionnaire about the training and their perception of the ABPS (<5 minutes to complete).

The data collected about the caregivers were: total number of years of experience as a nurse, total number of years of experience as an ICU nurse (all sectors combined) and how comfortable the nurse felt managing an ABPS in general (between 1 and 10).

The primary endpoint was the number of errors. An error was defined as a significant deviation from the expected way of using the BPS, according to recommendations validated by the training teams.

Secondary endpoints included the time to reach the BP measurement on the scope, the time to finalize a basic arterial biosample, the proportions of nurses experienced at least one notable difficulty, the glove management, the type of errors, the informations that would be given in an emergency situation to a colleague, the self-declared level of satisfaction with the training, the self-declared level of satisfaction with the ABPS and the detailed benefits and limitations of ABPS.

Statistical analysis were made using Jamovi Software. Means were compared using a Student's t test. Comparisons of proportions were made using the Chi-square test.

Results:

- **Participants description**

A total of 66 caregivers took part in the training (33 in group A, 33 in group B). None of them had any prior clinical experience with ICU ABPS tested in this study. Caregiver characteristics were comparable between groups, as shown in Table 1. Total resuscitation experience and initial level of confidence in ABPS management were not significantly different.

Table 1: Characteristics of participants

Group	Number of participants	Average years of total experience	Average years of intensive care experience	Average confidence level in BPS management (/10)
A	33	8.44 (8.09) [min:1; max:33]	6.34 (7.20) [min:1; max:27]	8.24 (1.88) [min:2; max:10]
B	33	7.42 (5.21) [min:1;max:24]	5.35 (5.21) [min:1; max:22]	8.72 (2.05) [min:1; max:10]
<i>P-Value</i>		0.556	0.536	0.355

- **Primary endpoint**

The average number of errors was different in GA compared to GB (*P-value* < 0.01) as represented in Figure 1.

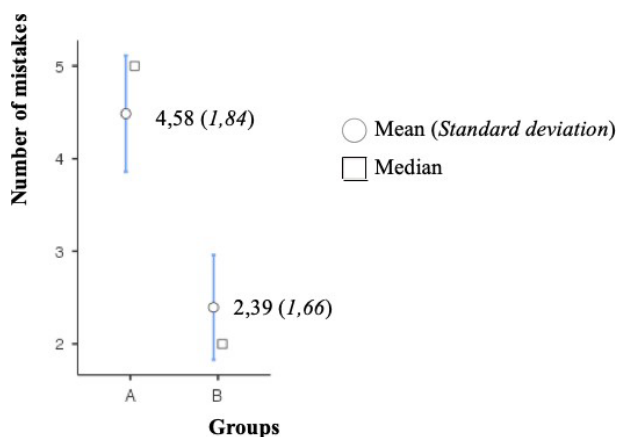


Figure 1: Number of mistakes according to groups of randomization

- **Secondary endpoints**

Times:

The average time to BP measurement was not different in GA compared to GB (pvalue = 0.924), with a mean time of 363 seconds in GA vs 322 in GB.

The average time to biological sample was not different in GA compared to GB (pvalue = 0.207), with a mean time of 465 seconds in GA vs 462 in GB.

These data are shown in Figure 2.

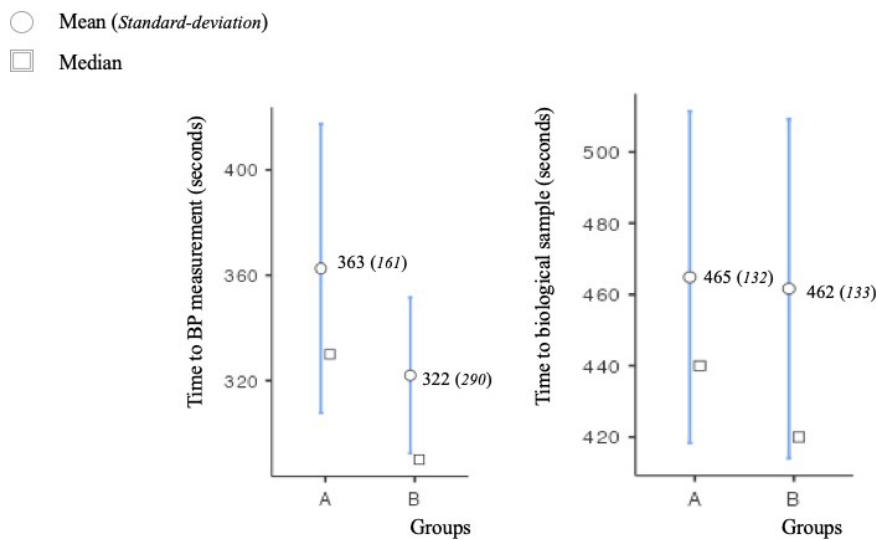


Figure 2: Time to BP measurement and to biological samples according to groups of randomization

Perceived difficulties in use:

There was no significant difference in the number of caregivers experiencing at least one notable difficulty between the groups. (P-value = 0.142).

In GA, 84.8% of participants reported at least one difficulty vs 69.7% in GB. These data are shown in Figure 3.

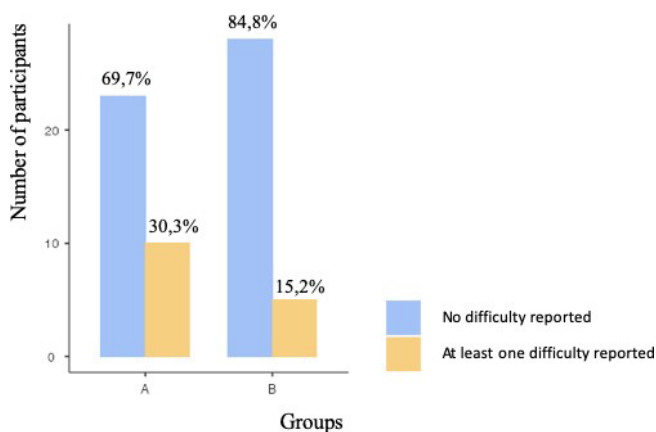


Figure 3: Perceived difficulties in use according to groups of randomization

Types of mistakes:

26.7% of caregivers did not apply the recommended 300 mmHg pressure at the start of the measurement vs 20% in GB. None of the participants in either GA or GB complied with the thirty-second asepsis recommended by the plant's hygiene committee. The type of errors are represented in Table 3. There is a significant difference in proportion of four mistakes: the direction in which the blood saver is attached, insufficient blood savings before blood sampling, sub-optimal use of flush and the removal of ABPS head cap.

Table 3: Proportion of different types of error according to groups of randomization

Type of errors	GA	GB	P-value
No flush	3	6	0.278
No fenwall pocket	0	2	0.151
No zero purge	10	7	0.398
Absence of blood saver attachment	6	1	0.103
No initial device purge	1	5	0.087
Valve open during sampling	7	3	0.170
No blood return for sampling	7	3	0.170
Unsuitable sampling device used	5	4	0.720
Insufficient purging of device	3	2	0.642
Generation of large numbers of air bubbles	4	1	0.163
Use of emergency tap	3	1	0.302
Blood saver attached upside down	23	7	<0.001*
Incomplete attachment of blood saver	16	11	0.211

Volume of blood drawn before biological sample less than 10 ml	14	6	0.032*
Flush by pulling on flush instead of pinching dedicated device	23	2	<0.001*
Incorrect cable connection	4	2	0.392
Problem using Fenwall bag	5	4	0.720
Unnecessary purging of non-return valve	3	7	0.170
Flush before blood return	0	1	0.314
Blood saver attached too late	2	0	0.151
Removal of ABPS head cap	4	0	0.039*
Removal of zero plug	2	0	0.151
Valve removal	2	0	0.151
Problem using zero	0	1	0.314
Sampling tubes purged	1	3	0.302

Glove management :

Glove management was analyzed. The results are presented in Table 2.

Table 2: *Glove management according to groups of randomization*

	No Glove	Right from the start	From the BPS purge	When inserting the Fenwall bag	Biological sampling	Connection to the manikin	When handling BPS
GA	11	14	1	1	3	1	2
GB	7	13		1	1	6	5

Information that would be explained to a colleague in an emergency situation:

There is no statistical difference between GA and GB in the number of details that would be explained to a colleague in an emergency situation (2.74 vs 3.23, *P-value* = 0.058). The information that would be given is represented in Table 4.

Table 4: *Elements that would be transmitted to a colleague in an emergency situation according to groups of randomization*

	GA	GB	Total
Use distal tap for blood sampling	5	13	18
Syringe = blood saver	0	1	1
Fixation direction	6	11	17
Use of flush	19	22	41
Sample volume = 10 ml	0	4	4

Closing the tap during sampling	1	2	3
Fixation system	6	5	11
Do not rinse sampling tap	0	4	4
No change to sampling site	0	1	1
Sampling method	7	8	15
Cable fixation system	8	11	19
Blood sparing attachment system	0	1	1
Only change: blood saver	2	4	6
Operation similar to before	3	2	5
No need to use previous accessory	3	2	5
Tubing	0	1	1
Device description	0	1	1
Very practical	0	1	1
Reminder to purge everything well so no bubbles remain	3	2	5
How the blood saver works	3	2	5
syringe tap	3	0	3
Pressure bag problem	1	0	1
No need to remove stoppers as they are pierced	1	1	2
Zero flush	1	0	1
Need to fit two tap protectors	1	0	1
Everything is upside down compared to before	0	1	1
Do not remove taps	1	0	1

- **Level of satisfaction**

Training part

100% of caregivers believe that this training will help them use the device more effectively (n=54). 100% of caregivers think that the combination of a briefing and a simulation session is the best training formula. (n=54) They were all satisfied with the training (mean satisfaction level: 9.60/10).

ABPS part

Of the 50 caregivers who answered this question, 48 said they were familiar with the old version of the blood pressure sensor. The two who said they were not familiar with it were people with little experience or who had recently been transferred to the department. The histogram representation of the mean declared level of comfort using the old version is shown in Figure 04.

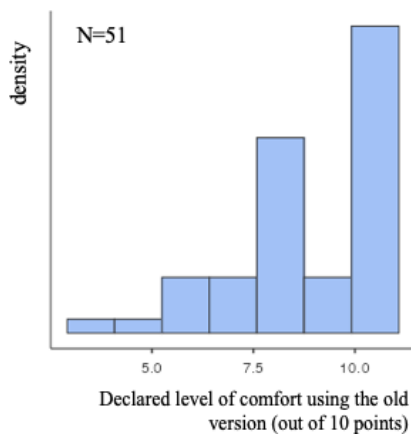


Figure 4: Declared level of comfort using the old version of the ABPS

There was no significant difference between the average a priori assessment of the system (8.45/10, Sd = 0.243) and the average a posteriori assessment of the system (8.66, Sd = 0.195) (pvalue = 0.200).

All of the 51 users who responded were confident about using the new ABPS in the clinic after simulation training.

The benefits and limitations declared by caregivers are detailed in Table 5 and Table 6.

Table 5: Benefits of the ICU ABPS compared to the Edward IPBS accorded to caregivers

Benefits declared by caregivers	Number of declarations
Blood sparing	8
Anti-return valve for sampling	8
Easy blood sampling	7
Flush	3
Less material required for sampling	3
Best patient blood saver	2
Easy one-hand operation	2
Easier purging	2
Easy to use	2
More practical	2
Better fastening	2
Hygiene	1
Aesthetics	1
Good material quality	1
Better ergonomics	1
Greater safety	1
More suitable device length	1
Less breakage	1
2 sampling sites	1

Table 6: Limitations of the ICU IBPS compared to the Edward IPBS accorded to caregivers

Limitations declared by caregivers	Number of declarations
Risk of errors due to multiple taps	7
Fragile	7
Unintuitive syringe attachment direction	6
Blood sparing	4
Flush	4
Cable insertion	3
No indication of cable insertion direction	2
Cable tip fragile when removed	2
Having to change all cables	2
Anti-return valve for sampling	1
Fragility of blood saver fastening system	1
Poor cable quality	1
Risk of knots on tubing	1
Risk of bubbles towards patient	1
Need to close the tap to take a sample	1
More handling when drawing blood, as 2 taps have to be closed (tap above the blood saver + proximal tap where blood is drawn)	1
Direction of tubing	1
Difficulty of 1-handed sampling	1
Clean non-return valves	1
Stiffness of tubing	1
Less intuitive to use	1

Discussion:

To our knowledge, this study is the first to evaluate invasive arterial blood pressure sensors using simulation. Yet these medical devices are widely represented in critical care units [12], even in transport steps [13] and the clinical implications of their proper use are paramount [14-17].

The participating nurses were representative of our critical care caregivers team, with average resuscitation experience of less than ten years. This relatively low number of years of experience makes it all the more important to train caregivers in the use of new devices in critical care units. Indeed, medical devices are frequently modified in these departments, particularly in response to market changes or supply disruptions [18] (a phenomenon which is only increasing in frequency). Caregivers are therefore required to use new devices, without necessarily receiving training [22]. Between 15% and 30% of caregivers experienced at least one notable difficulty in carrying out the scenario. And yet, at the end of the survey, 100% of the caregivers who responded said they were confident about using the new ABPS. The training course therefore helped to reassure the caregivers, despite the fact that they found it difficult to create the scenario. They would have experienced the same difficulties in their clinical practice.

More interestingly, we found that despite a briefing session on the device, caregivers in GB continued to make errors in use. It is therefore useful, specifically when training on medical devices, to include simulation training with expert feed-back whenever possible, so that caregivers can really practice what has been explained to them and understand what they need to improve [23-25]. This conclusion was confirmed by the caregivers themselves, who overwhelmingly preferred the combination of briefing and simulation scenario to be trained on the device.

Some errors were statistically more common in the GA. Two of these were expected (identified by the nurses responsible for the equipment when the new ABPS was introduced),

due to the ergonomics of the ABPS: Removal of PA head cap and Flush by pulling on flush instead of pinching dedicated device. Two others (“Volume of blood drawn before biological sample less than 10 ml” and “Blood saver attached upside down”) had not been expected, illustrating the need to involve caregivers in risk assessment and demonstrating suitability for use. Among all the caregivers, asepsis was generally poorly performed. None of them complied with the thirty-second disinfection time recommended by our hospital's hygiene unit. Hand hygiene is a parameter that has already been evaluated in simulation, using various tools [26-28]. Caregivers can be less rigorous in simulation than in clinical practice, as they perceive less value in applying themselves to this parameter. All the same, this encourages us to take the time to raise awareness among caregivers of the importance of complying with asepsis rules [29].

When it came to the elements that would be communicated to a colleague in an emergency situation, a large number of different elements emerged (n=27) with different frequencies. The selected elements were not necessarily those which have caused the most errors: this is the case for the fixing system and the flush, for which the frequency of error is indeed high, but not for the devices to be used for picking up or connecting to the cable. Our results confirm that communication in critical situations is a major determinant which can be difficult to anticipate. Simulation can be used to determine its impact on clinical criteria and for teamwork this aspect [30-33].

The ergonomic determinants of medical devices are crucial to consider [34-36]. To improve this ABPS reference, the manufacturer should review the ergonomics of its device, in particular with regard to the direction of attachment of the blood saver (risk: poor attachment), the design of the flush (risk: breaking the flush and having to replace the entire device), the direction of the tubing (risk: confusion) and the indication of the cable attachment direction (risk: breakage). The fact that there's an extra tap dedicated to emergency situations has a clinical added value, but it can also cause confusion among caregivers, as confirmed in our

trial. Simulation and new virtual reality techniques should be used to a greater extent instaff training [37], as well as in the evaluation of medical devices.

Conclusion:

This simulation-based evaluation enabled us to support a change of reference for ABPS, while at the same time assessing caregivers' perceptions of the new system. The iatrogenic risk was thus limited. The value of simulation was demonstrated by the fact that the caregivers indicated that they appreciated being able to handle the new device on a fictitious patient, and that they were able to practice and thus reduce residual errors of use post-training. The importance of team training was also highlighted, as the group trained first made fewer operating errors than the other group. The system will need to be improved to incorporate the intuitive use issues identified in our study. This analysis will form part of the post-marketing clinical monitoring of this device.

Bibliography:

- [1] Melamed R, Johnson K, Pothen B, Sprenkle MD, Johnson PJ. Invasive blood pressure monitoring systems in the ICU: influence of the blood-conserving device on the dynamic response characteristics and agreement with noninvasive measurements. *Blood Press Monit.* 2012 Oct;17(5):179-83. doi: 10.1097/MBP.0b013e328356e1c7. PMID: 22797516.
- [2] Araghi A, Bander JJ, Guzman JA. Arterial blood pressure monitoring in overweight critically ill patients: invasive or noninvasive? *Crit Care.* 2006;10(2):R64. doi: 10.1186/cc4896. PMID: 16630359; PMCID: PMC1550873.
- [3] Bur A, Herkner H, Vlcek M, Woisetschläger C, Derhaschnig U, Delle Karth G, Laggner AN, Hirschl MM. Factors influencing the accuracy of oscillometric blood pressure measurement in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):793-9. doi: 10.1097/01.CCM.0000053650.12025.1A. PMID: 12626986.
- [4] Manios E, Vemmos K, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Spengos K, Zakopoulos N. Comparison of noninvasive oscillometric and intra-arterial blood pressure measurements in hyperacutestroke. *Blood Press Monit.* 2007 Jun;12(3):149-56. doi: 10.1097/MBP.0b013e3280b083e2. Erratum in: *Blood Press Monit.* 2007 Oct;12(5):349. Eleni, Koroboki [corrected to Koroboki, Eleni]. PMID: 17496464.
- [5] Magder S. Hemodynamic monitoring in the mechanically ventilated patient. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:36–42.
- [6] Ben Gupta, World Federation of Societies of Anaesthesiologists “Invasive Blood Pressure Monitoring”
- [7] Lam S, Liu H, Jian Z, Settels J, Bohringer C. Intraoperative Invasive Blood Pressure Monitoring and the Potential Pitfalls of Invasively Measured Systolic Blood Pressure. *Cureus.* 2021 Aug 31;13(8):e17610. doi: 10.7759/cureus.17610. PMID: 34646661; PMCID: PMC8483407.
- [8] Romagnoli S, Ricci Z, Quattrone D, Tofani L, Tujjar O, Villa G, Romano SM, De Gaudio AR. Accuracy of invasive arterial pressure monitoring in cardiovascular patients: an

observational study. *Crit Care*. 2014 Nov 30;18(6):644. doi: 10.1186/s13054-014-0644-4.

PMID: 25433536; PMCID:PMC4279904.

[9] Saugel B, Kouz K, Meidert AS, Schulte-Uentrop L, Romagnoli S. How to measure blood pressure using an arterial catheter: a systematic 5-step approach. *Crit Care*. 2020 Apr 24;24(1):172. doi: 10.1186/s13054-020-02859-w. Erratum in: *Crit Care*. 2020 Jun 23;24(1):374. PMID: 32331527; PMCID: PMC7183114.

[10] Garland A, Connors AF Jr. Indwelling arterial catheters in the intensive care unit: necessary and beneficial, or a harmful crutch? [editorial]. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:133–134.

[11] Zuo Y, Song D, Hu Y, Zhao S, Zhang M, Wang M, Guo F. Continuous Intra-Arterial Blood Pressure Monitoring Improves the Efficiency of Percutaneous Balloon Compression of the Trigeminal Ganglion for Trigeminal Neuralgia. *Pain Res Manag*. 2022 Oct 3;2022:7567630. doi: 10.1155/2022/7567630. PMID: 36225719; PMCID: PMC9550456.

[12] Jerman CF, Baker KH, Fitzsimons MG. Invasive Pressure Monitors: Leveling the Playing Field. *JCardiothorac Vasc Anesth*. 2023 Sep;37(9):1793-1800. doi: 10.1053/j.jvca.2023.05.026. Epub 2023 May 18. PMID: 37286401.

[13] Standifird C, Wassermann M, Lauria MJ. Initiation of Invasive Arterial Pressure Monitoring by Critical Care Transport Crews. *Air Med J*. 2022 Mar-Apr;41(2):248-251. doi: 10.1016/j.amj.2021.11.006. Epub 2021 Dec 25. PMID: 35307152.

[14] Kaur B, Kaur S, Yaddanapudi LN, Singh NV. Comparison between invasive and noninvasive blood pressure measurements in critically ill patients receiving inotropes. *Blood Press Monit*. 2019 Feb;24(1):24-29. doi: 10.1097/MBP 0000000000000358. PMID: 30531494.

[15] Cambiaso-Daniel J, Rontoyanni VG, Foncerrada G, Nguyen A, Capek KD, Wurzer P, Lee JO, Hundeshagen G, Voigt CD, Branski LK, Finnerty CC, Herndon DN. Correlation between invasive and noninvasive blood pressure measurements in severely burned children. *Burns*. 2018 Nov;44(7):1787- 1791. doi: 10.1016/j.burns.2018.03.001. Epub 2018 Aug 25.

PMID: 30153960; PMCID: PMC6387786.

[16] Saherwala AA, Stutzman SE, Osman M, Kalia J, Figueroa SA, Olson DM, Aiyagari V. Correlation of Noninvasive Blood Pressure and Invasive Intra-arterial Blood Pressure in Patients Treated with Vasoactive Medications in a Neurocritical Care Unit. *Neurocrit Care*. 2018 Jun;28(3):265-272. doi: 10.1007/s12028-018-0521-0. PMID: 29569130.

[17] Palmer J, Gelmann D, Engelbrecht-Wiggans E, Hollis G, Hart E, Ali A, Haase DJ, Tran Q. Invasive arterial blood pressure monitoring may aid in the medical management of hypertensive patients with acute aortic disease. *Am J Emerg Med*. 2022 Sep;59:85-93. doi: 10.1016/j.ajem.2022.06.054. Epub 2022 Jul 3. PMID: 35816837.

[18] Garzotto F, Ceresola E, Panagiotakopoulou S, Spina G, Menotto F, Benozzi M, Casarotto M, Lanera C, Bonavina MG, Gregori D, Meneghesso G, Opocher G. COVID-19: ensuring our medical equipment can meet the challenge. *Expert Rev Med Devices*. 2020 Jun;17(6):483-489. doi: 10.1080/17434440.2020.1772757. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32434400.

[19] Jain U. Risk of COVID-19 due to Shortage of Personal Protective Equipment. *Cureus*. 2020 Jun 25;12(6):e8837. doi: 10.7759/cureus.8837. PMID: 32754381; PMCID: PMC7386059.

[20] Shields R, Latter K. Improving the uptake of medical device training to promote patient safety. *Nurs Stand*. 2019 Aug 31;35(1):31-34. doi: 10.7748/ns.2019.e11219. Epub 2019 May 30. PMID: 31736285.

[21] Mohess KJ, Turner J. Development and evaluation of an electronic medical device training passport to identify nurses' training needs. *Nurs Manag (Harrow)*. 2022 Aug 4;29(4):24-30. doi: 10.7748/nm.2021.e2024. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34928105.

[22] Poncette AS, Mosch L, Spies C, Schmieding M, Schiefenhövel F, Krampe H, Balzer F. Improvements in Patient Monitoring in the Intensive Care Unit: Survey Study. *J Med Internet Res*. 2020 Jun 19;22(6):e19091. doi: 10.2196/19091. PMID: 32459655; PMCID: PMC7307326.

- [23] Kuszajewski ML. Nursing Simulation Debriefing: Useful Tools. *Nurs Clin North Am*. 2021 Sep;56(3):441-448. doi: 10.1016/j.cnur.2021.05.003. PMID: 34366163.
- [24] So HY, Chen PP, Wong GKC, Chan TTN. Simulation in medical education. *J R Coll Physicians Edinb*. 2019 Mar;49(1):52-57. doi: 10.4997/JRCPE.2019.112. PMID: 30838994.
- [25] Motola I, Devine LA, Chung HS, Sullivan JE, Issenberg SB. Simulation in healthcare education: a best evidence practical guide. *AMEE Guide No. 82. Med Teach*. 2013 Oct;35(10):e1511-30. doi: 10.3109/0142159X.2013.818632. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23941678.
- [26] Konicki T, Miller E. Use of a simulation intervention to examine differences in nursing students' hand hygiene knowledge, beliefs, and behaviors. *Nurse Educ Today*. 2016 Oct;45:96-101. doi: 10.1016/j.nedt.2016.06.022. Epub 2016 Jul 17. PMID: 27429413.
- [27] Bushuven S, Bansbach J, Bentele M, Bentele S, Gerber B, Reinoso-Schiller N, Scheithauer S. Indications for hand and glove disinfection in Advanced Cardiovascular Life Support: A manikin simulation study. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 6;9:1025449. doi: 10.3389/fmed.2022.1025449. PMID: 36687411; PMCID: PMC9853186.
- [28] Mittal MK, Morris JB, Kelz RR. Germ simulation: a novel approach for raising medical students awareness toward asepsis. *Simul Healthc*. 2011 Apr;6(2):65-70. doi: 10.1097/SIH.0b013e318206953a. PMID: 21487344.
- [29] Balachander B, Rajesh D, Pinto BV, Stevens S, Rao Pn S. Simulation training to improve aseptic non-touch technique and success during intravenous cannulation-effect on hospital-acquired blood stream infection and knowledge retention after 6 months: The snowball effect theory. *J Vasc Access*. 2021 May;22(3):353-358. doi: 10.1177/1129729820938202. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32667233.
- [30] Bertrand B, Evain JN, Piot J, Wolf R, Bertrand PM, Louys V, Terrisse H, Bosson JL, Albaladejo P, Picard J. Positive communication behaviour during handover and team-based clinical performance in critical situations: a simulation randomised controlled trial. *Br J*

Anaesth. 2021 Apr;126(4):854-861.doi: 10.1016/j.bja.2020.12.011. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33422288; PMCID: PMC8132877.

[31] Ren DM, Abrams A, Banigan M, Batabyal R, Chamberlain JM, Garrow A, Izem R, Nicholson L, Ottolini M, Patterson M, Sarnacki R, Walsh HA, Zaveri P. Evaluation of Communication and Safety Behaviors During Hospital-Wide Code Response Simulation. *Simul Healthc.* 2022 Feb 1;17(1):e45- e50. doi: 10.1097/SIH 0000000000000575. PMID: 33787552.

[32] Happel O, Papenfuss T, Kranke P. Schockraummanagement--Simulation, Teamtraining und Kommunikation für eine bessere Traumaversorgung [Training for real: simulation, team-training and communication to improve trauma management]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2010 Jun;45(6):408-15. German. doi: 10.1055/s-0030-1255348. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20539968.

[33] Brunette V, Thibodeau-Jarry N. Simulation as a Tool to Ensure Competency and Quality of Care in the Cardiac Critical Care Unit. *Can J Cardiol.* 2017 Jan;33(1):119-127. doi: 10.1016/j.cjca.2016.10.015. Epub 2016 Oct 21. PMID: 28024550.

[34] Tóvölgyi S. User involvement in the ergonomic development of a medical instrument: a longitudinal case study. *Int J Occup Saf Ergon.* 2016;22(2):207-17. doi: 10.1080/10803548.2015.1131072. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27011109.

[35] Wong JMK, Moore KJ, Lewis P, Reid M, Saul K, Carey ET. Ergonomic Assessment of Surgeon Characteristics and Laparoscopic Device Strain in Gynecologic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022 Dec;29(12):1357-1363. doi: 10.1016/j.jmig.2022.09.552. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36191883.

[36] Marjanovic N, L'Her E. A Comprehensive Approach for the Ergonomic Evaluation of 13 Emergency and Transport Ventilators. *Respir Care.* 2016 May;61(5):632-9. doi: 10.4187/respcare.04292. PMID: 27121622.

[37] Laukkavirta M, Tarkkala K, Tienari M, Ikonen TS. Extended Reality Is Underutilized in

Medical Device Training: A Descriptive Literature Review. *Stud Health Technol Inform.*

2023 May 18;302:413-417. doi: 10.3233/SHTI230163. PMID: 37203707.

Discussion générale :

Nouvelles exigences relatives aux DM

Le travail de synthèse du règlement européen MDR 2017/745 [1] présenté en première partie de cette thèse permet de clarifier les nouvelles exigences de sécurité et de performance définies par le texte. Elles sont effectivement plus importantes qu'avec la directive 93/42/CEE [17, 67] : le format du texte est plus conséquent (il contient 175 pages alors que ladite directive contenait 63 pages), et le contenu de ce qui est attendu des différents acteurs est davantage détaillé avec un spectre de responsabilité étendu. Le cycle de vie d'un DM peut désormais être résumé selon le schéma représenté en Figure 1.

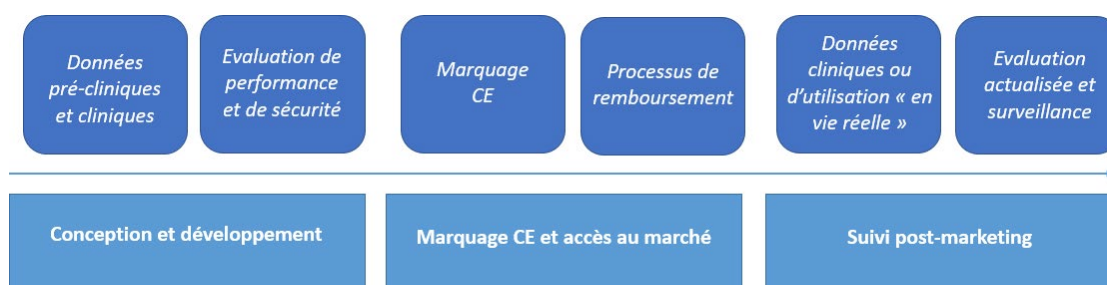


Figure 1 : Cycle de vie d'un DM selon la réglementation MDR 2017/745

Nous avons évoqué précédemment l'actualisation de la classification des risques *via* la nouvelle réglementation. Cette classification constitue le socle de l'analyse de risques puisque les exigences et les preuves attendues sont adaptées à la classe de risque de chaque DM. Les caractéristiques techniques seules ne suffisent pas à établir le profil de risque d'un DM. L'environnement d'utilisation et le profil des utilisateurs jouent un rôle crucial [68]. L'utilisation conjointe d'autres dispositifs peut aussi être un facteur iatrogène, y compris sur des DM identifiés comme peu risqués intrinsèquement. Le maximum de risques doivent être anticipés dès les étapes de conception pour limiter ensuite les répercussions sur les patients [69, 70]. L'interprétation et les usages de cette classification doivent tenir compte de ces notions [71].

L'intuitivité d'utilisation du DM doit alors elle aussi être intégrée [72], notamment dans la mesure où les utilisateurs ne reçoivent pas systématiquement de formation appropriée à l'arrivée d'un nouveau DM [73]. En effet, dans le contexte hospitalier, les changements de référence sont fréquents. Cela est d'autant plus marqué dans le contexte actuel du fait des problématiques de ruptures d'approvisionnement [74] et de décisions de police sanitaire pouvant mener à des retraits de lots massifs, rendant difficile l'anticipation des changements. Ces formations sont fréquemment assurées par les fabricants eux-mêmes, mais peuvent aussi être dispensées par les pharmaciens ou par des infirmiers formateurs dans les services. Cela explique pourquoi le MDR impose aux fabricants de tenir compte des données d'ergonomie [75] et de mettre ces données en lien avec l'analyse de risques.

La réglementation ne répond évidemment pas à l'ensemble des enjeux actuels concernant les DM. Par exemple, en Mai 2023, un retrait de lots a été initié par la société Teleflex suite à un défaut sur certaines références de sondes d'intubation [76]. Un risque de déconnexion avait été décrit par les utilisateurs entre le raccord de 15 mm et la sonde. Face à ce risque, le laboratoire a initié un rappel de lots, afin d'écarter au maximum les dangers potentiels liés à l'utilisation. Ce retrait de lots a concerné l'ensemble des unités produites entre 2018 et début 2023 à l'international. Cela a engendré des problématiques de ruptures d'approvisionnement. Le laboratoire en défaut et les autres fournisseurs potentiels ont rapidement reçu des demandes massives de DM. Du fait des quantités importantes demandées et de l'absence d'alternative disponible chez d'autres fournisseurs pour certaines tailles de sondes, des impossibilités de se fournir pour certaines tailles de sondes ont existé. L'ensemble des établissements ont donc été confrontés à des dilemmes cornéliens : continuer à utiliser des DM concernés par une décision de police sanitaire, ou bien ne pas avoir de DM d'intubation pour des indications vitales ? Cet exemple illustre la complexité des décisions actuelles. L'augmentation des exigences et de la surveillance permet d'améliorer la maîtrise des risques. Pour autant, l'analyse et les décisions doivent être prises en mesurant les impacts et implications des différents paramètres.

Apports de la simulation dans ce contexte

La simulation, d'après le travail présenté en partie 1, peut être utilisée à différentes étapes du cycle de vie des DM, et notamment aux étapes de développement du prototype, d'évaluation clinique (notamment en ce qui concerne l'investigation clinique), et plus précisément de suivi clinique post-commercialisation.

Deux exemples ont illustré ses apports potentiels à l'état de prototype : il s'agit de la ceinture de protection respiratoire contre le COVID et de l'essai sur les masques OCOV®. Dans ces deux cas, la simulation a permis d'appréhender assez tôt le ressenti des utilisateurs dans des conditions d'utilisation représentatives de celles envisagées pour la suite. Les limites relevées ont pu être rapidement intégrées dans l'optimisation des DM, ou à minima être prises en compte dans l'analyse de risques pour les points ne pouvant pas être complètement résolus.

Les autres exemples présentés dans la thèse s'inscrivent dans le contexte de la surveillance post-commercialisation. Bien que n'ayant pas un statut final de DM mais de médicaments, les seringues pré-remplies d'adrénaline ont été évaluées dans le contexte de ce travail pour objectiver l'apport de la partie « dispositif », et donc de la seringue elle-même versus un processus de préparation plus « classique ». Depuis les années 1980 [77], l'usage de ces dispositifs n'a cessé d'augmenter [78]. Pourtant, des études sont encore décrites comme nécessaires dans la littérature pour vérifier leur valeur ajoutée dans différents contextes cliniques et organisationnels [79,80]. Bien qu'elle manque de puissance, notre étude démontre que, dans un contexte d'arrêt cardio-respiratoire, l'usage de PFS fait gagner du temps aux équipes soignantes. Cela est en cohérence avec la littérature [81, 82] et comporte une importance clinique notable puisque les secondes gagnées constituent un gain de chance pour les patients.

L'étude sur les capteurs de pression artérielle peut être analysée selon plusieurs prismes. Le premier concerne le DM lui-même. Ce dernier est ubiquitaire en réanimation avec une utilisation pluriquotidienne par les soignants. Sa classe de risque n'est pas élevée. Pourtant, nous avons pu mettre en évidence dans notre étude que des écarts vis à vis des recommandations étaient constatés lors de son utilisation pour la quasi-intégralité des soignants, alors même que le DM semble globalement apprécié par les utilisateurs. Les risques induits sont infectieux (mauvaise fixation du matériel, non-respect des règles d'asepsie), liés à un fonctionnement non-optimal, liés à la casse du matériel (notamment au niveau du raccord avec le câble), ou encore liés à une perte de temps et au stress généré chez les soignants. Ces risques peuvent prendre d'autant plus d'importance dans le contexte d'un service d'anesthésie réanimation, dans lequel plusieurs urgences sont susceptibles de survenir conjointement. Une « simple » perte de temps peut induire des phénomènes de désorganisation sur plusieurs heures, avec un impact potentiel sur plusieurs patients [83, 84]. Enfin, une mesure non optimale de PA peut avoir des conséquences cliniques notables, notamment dans la prise en charge des patients [85].

Le second prisme de notre étude est celui de la formation : le groupe formé par simulation puis briefing a fait notablement plus d'erreurs en moyenne que celui ayant d'abord reçu un briefing puis ayant manipulé en simulation. Le premier groupe est représentatif des soignants ne recevant pas de formation sur un nouveau matériel. Même s'ils connaissent le fonctionnement de base d'un capteur de PA, leur expérience va les aider à utiliser le DM mais cette utilisation va s'accompagner d'erreurs. Certains soignants n'ont d'ailleurs pas du tout pu utiliser le DM et ont été bloqués. Le nombre d'années d'expérience a alors une influence : les soignants ayant le plus d'expérience arrivaient souvent davantage à dépasser les difficultés que les soignants qui avaient peu d'expérience en anesthésie réanimation.

Ces deux études en anesthésie-réanimation ont mis en évidence l'importance de certains déterminants organisationnels dans la prévision d'une étude par simulation.

Il est important d'anticiper le temps total que va prendre la réalisation du test (briefing + test + débriefing) et d'intégrer sa réalisation dans l'emploi du temps des soignants. Le nombre de professionnels étant restreint dans les établissements de santé actuellement, ceci est d'autant plus important. Les soignants présents ont peu de temps à consacrer à ce type d'étude, bien qu'ils déclarent un intérêt certain pour leur réalisation lors des sessions d'entretien. Il est plus difficile pour eux de s'investir pleinement dans le test s'ils sont en train de s'occuper de leurs patients, mais ne sont pas nécessairement disponibles pour venir réaliser ces études en dehors de leurs heures de travail. L'étude sur les CPA a été réalisée dans un espace dédié à proximité immédiate des services. Les horaires de réalisation ont été adaptés à la charge de travail des équipes. Cela a été possible dans le contexte de cette étude du fait du profil de l'équipe de conception et de réalisation, intégrée au fonctionnement quotidien du service et pouvant être disponible à des horaires étendus. Le nombre de soignants recrutés a, de ce fait, été plus important que l'étude sur les PFS, qui avait été menée spécifiquement dans les locaux de l'équipe de simulation. Les soignants étaient libérés de leurs obligations lors de leur venue. Les participants ont été moins nombreux, mais l'organisation a été plus fluide. Ces paramètres doivent être anticipés et adaptés aux différents contextes d'utilisation de la simulation.

Aspects méthodologiques liés à la simulation dans le cadre de l'évaluation des DM

Notre analyse de la littérature a d'abord mis en évidence que la majorité des études publiées sont réalisées en post-commercialisation. La simulation est utilisée à des stades plus précoces du cycle de vie des DM pour optimiser les prototypes, mais les équipes publient moins ces données. Ces résultats seraient pourtant intéressants car illustratifs du processus de recherche et développement.

La taille des études est relativement modérée (60 soignants / étude en moyenne, avec des disparités importantes) mais permet tout de même de conclure sur les objectifs énoncés. Les études incluses sont essentiellement comparatives (entre DM et *vs standard of care*). Cela semble logique puisque l'univers des DM est marqué par une forte innovation

comparativement à d'autres secteurs. Même les DM déjà existants sont continuellement améliorés pour s'adapter au perfectionnement des techniques. Un autre facteur explicatif est éthique puisqu'il semble plus difficile de comparer des DM en impliquant de vrais patients, notamment dans des indications d'urgence. La simulation tient alors toute sa place pour répondre aux objectifs sans induire de risque.

Les articles présentés reposaient majoritairement sur l'usage de mannequins, avec des degrés de fidélité différents. Certaines études ont fait état de l'utilisation de colliers permettant de simuler des intubations difficiles sur de vrais patients. Ce type d'études pose des questions éthiques. En effet, le recueil du consentement des patients est peu décrit. De plus, si ces patients ont une indication urgente d'intubation, le fait d'ajouter ce collier à leur prise en charge aigue peut-être anxiogène et complexifier le processus de soins. Cela ne paraît pas ajouter de réel bénéfice vis-à-vis d'une approche par mannequin. Le niveau de représentativité peut sembler meilleur puisqu'intégré dans la réalité d'une prise en charge et d'un processus organisationnel, néanmoins le potentiel gain de bénéfice ne paraît pas comparable aux potentiels risques engendrés.

Le choix des critères de jugement principal est également intéressant. Là où les études d'intubation ont majoritairement opté pour un critère objectif facilement quantifiable, il en est tout autrement pour l'arrêt cardio respiratoire. Les critères de jugement principaux sont relativement différents et ne sont pas tous basés sur des critères cliniquement significatifs, ou insuffisamment justifiés. En simulation comme lors d'un essai clinique, la définition du Critère de Jugement Principal (CJP) doit s'appuyer sur un rationnel justifiable [86]. Le CJP choisi doit idéalement être clinique cohérent, évaluable avec les moyens dont dispose l'équipe (le plus facilement possible), objectif, quantifiable et bien défini.

Les progrès actuels dans l'univers de la simulation vont permettre de se rapprocher davantage des critères les plus discriminants, habituellement retrouvés dans les essais cliniques, tels que la mortalité ou la morbidité. En effet, les mannequins sont de plus en plus représentatifs

de la réalité clinique [87,88], et il est désormais possible de mimer des fonctionnements physiopathologiques avec une plus grande similarité [89].

La simulation peut permettre de répondre à certains enjeux méthodologiques de l'évaluation clinique des DM : la randomisation est plus aisée, la mise en insu également et la courbe d'apprentissage peut être rendue davantage comparable entre les utilisateurs. En effet, plus les utilisateurs pratiquent, plus ils maîtrisent les technologies et maximisent l'avantage qu'ils tirent de l'utilisation d'un DM tout en réduisant les erreurs d'utilisation potentielles. L'évaluation des performances et de la sécurité sera donc affectée par ce paramètre. Il est donc souhaitable que les équipes puissent détailler cet aspect dans le cadre de la valorisation de leurs travaux.

Certaines limites subsistent dans l'évaluation clinique des DM. Les cliniciens et les pharmaciens ne disposent pas systématiquement d'assez de données cliniques de bonne qualité pour faire leurs choix [90]. Elles sont inhérentes à la nature de ces produits de santé [91]. Par exemple, les CJP dans une étude sur DM ne sont pas les mêmes que ceux dans des études sur médicaments. La simulation ne peut pas répondre entièrement à ce problème, puisqu'une étude par simulation ne pourra pas reposer sur des CJP aussi « durs » que lors d'essai clinique (exemple : mortalité, morbidité). Ce type de critères n'est absolument pas approprié à des études n'impliquant pas de patients. De plus, la simulation ne reproduit pas encore parfaitement un contexte chirurgical, bien que des progrès soient réalisés dans ce domaine.

Enfin, la simulation permet de diminuer les coûts des études, puisqu'elle nécessite moins de matériel, de suivi et est plus facile à mettre en œuvre. Elle permet aussi de réduire les dépenses en améliorant la connaissance des technologies et en augmentant la confiance des soignants [92-94] Cela peut permettre de répondre aux problématiques d'augmentation des coûts pour les fabricants [95, 96] les conduisant à arrêter de commercialiser certaines références.

Perspectives

La proposition de méthodologie présentée en partie 3 a pour but d'être utilisée par les équipes. Elle va pouvoir évoluer et être adaptée à différents contextes et objectifs. Dans cet objectif, il sera important de pouvoir valoriser les travaux de recherche. Les équipes utilisatrices devront aussi pouvoir avoir la possibilité de se former à cet outil. Les échanges entre équipes permettront de réfléchir aux optimisations potentielles de cette méthodologie.

Les progrès actuels technologiques, notamment en lien avec l'intelligence artificielle, contribueront très certainement à la généralisation des modèles de simulation. Les situations cliniques de plus en plus représentatives de la physiopathologie humaine [97]. Les situations organisationnelles seront également de plus en plus fidèles à la réalité [98]. Le recueil des données pourra également être facilité, puisque ces nouveaux modèles deviennent capables de collecter et d'enregistrer des données nombreuses et facilement extractibles [99]. Dans le cadre de l'évaluation de nouvelles technologies de santé, il sera nécessaire d'attester de la validité et de la représentativité des modèles choisis avant de fixer des conclusions sur la base des résultats qu'ils permettront d'établir. Il est probable alors que les outils et modèles devront être eux-mêmes validés, selon des référentiels qui resteront à préciser, avant de pouvoir être utilisés pour attester des fonctionnements et limites des DM évalués.

Le risque zéro n'existant pas, l'objectif est de minimiser tout risque identifiable potentiel jusqu'à une valeur minimale acceptable compte tenu des bénéfices cliniques attendus. Comme le recommande l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), cet objectif ne pourra être atteint que par une collaboration des professionnels de la santé dans la sélection, l'achat et l'évaluation des DM [100]. Le recours à la simulation ne prémunit pas totalement des situations inattendues ou des erreurs de jugement, mais permet de reproduire et d'étudier les réactions, raisonnements et comportements humains.

Conclusion

La simulation en santé est un outil précieux dans la formation des étudiants et des professionnels (acquisition ou renforcement des compétences). Elle est aussi utile pour évaluer et améliorer la prise en charge des patients.

Notre approche visait à démontrer son intérêt dans le cadre de l'évaluation des DM selon le nouveau règlement européen MDR 2017/745. Les exigences sont considérablement renforcées pour aboutir à la démonstration de la performance et de la sécurité des DM mis sur le marché, y compris en post-commercialisation.

Sur la base de l'analyse de la réglementation et de la littérature, ainsi que de discussions pluridisciplinaires, nous avons pu construire une méthodologie d'évaluation des DM par la simulation. Cette proposition méthodologique a été illustrée à travers la description de plusieurs applications cliniques.

Ce travail démontre les apports de la simulation dans l'évaluation clinique des DM. Elle permet d'évaluer, à moindre coût, la réalité des utilisations dans des contextes organisationnels et humains spécifiques, pouvant intégrer un caractère d'urgence. Le retour des utilisateurs peut directement être pris en compte pour aboutir rapidement à des optimisations et à des mesures de réduction des risques.

La généralisation de son utilisation se fera *via* un accompagnement spécifique des équipes pour s'assurer de la juste utilisation de cet outil. Ce dernier sera adapté aux différents contextes, utilisateurs et objectifs.

L'évolution des technologies de simulation étant rapide, les équipes pourront bénéficier de ces innovations pour augmenter la qualité de leurs analyses de DM par simulation. Les données n'en seront que plus fiables, nombreuses et extrapolables.

THÈSE SOUTENUE PAR : Cordélia Salomez-Ihl

TITRE :

APPORTS DE LA SIMULATION DANS L'ÉVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX SELON LE NOUVEAU RÈGLEMENT EUROPÉEN 2017/745 : PROPOSITION D'UNE MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION ET APPLICATIONS CLINIQUES

CONCLUSION :

La simulation en santé est un outil précieux dans la formation des étudiants et des professionnels (acquisition ou renforcement des compétences). Elle est aussi utile pour évaluer et améliorer la prise en charge des patients. Notre approche visait à démontrer son intérêt dans le cadre de l'évaluation des dispositifs médicaux (DM) selon le nouveau règlement européen MDR 2017/745. Les exigences sont considérablement renforcées pour aboutir à la démonstration de la performance et de la sécurité des DM mis sur le marché, y compris en post-commercialisation.

Sur la base de l'analyse de la réglementation et de la littérature, ainsi que de discussions pluridisciplinaires, nous avons pu construire une méthodologie d'évaluation des DM par la simulation. Cette proposition méthodologique a été illustrée à travers la description de plusieurs applications cliniques.

Ce travail démontre les apports de la simulation dans l'évaluation clinique des DM.

Elle permet d'évaluer, à moindre coût, la réalité des utilisations dans des contextes organisationnels et humains spécifiques, pouvant intégrer un caractère d'urgence. Le retour des utilisateurs peut directement être pris en compte pour aboutir rapidement à des optimisations et à des mesures de réduction des risques.

La généralisation de son utilisation se fera via un accompagnement spécifique des équipes pour s'assurer de la juste utilisation de cet outil. Ce dernier sera adapté aux différents contextes, utilisateurs et objectifs.

L'évolution des technologies de simulation étant rapide, les équipes pourront bénéficier de ces innovations pour augmenter la qualité de leurs analyses de DM par simulation. Les données n'en seront que plus fiables, nombreuses et extrapolables.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

**LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE**

Pr Michel SÈVE



LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

Pr Pierrick BEDOUCH
Pharmacien PU-PH
Responsable de Pôle
Pôle Pharmacie
CHU GRENOBLE ALPES
N° ordre de section : 120414-H
N° RPPS : 10001813269

Bibliographie

- [1] Parlement Européen *RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE* [En ligne] Disponible sur : EUR-Lex - 32017R0745 - EN - EUR-Lex (europa.eu) [Consulté le : 02/09/2023]
- [2] Ministère de la Santé et de la Prévention *Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...)* [En ligne] Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses> [Consulté le : 02/09/2023]
- [3] SNITEM *Le marché du DM* [En ligne] Disponible sur : <https://www.snitem.fr/le-dispositif-medical-dm/lessentiel-sur-le-dm/dm-et-economie-de-la-sante/#:~:text=le%20nombre%20d%27entreprises%20recens%C3%A9es,fabricants%20exclusifs%20de%20dispositifs%20m%C3%A9dicaux> [Consulté le : 02/09/2023]
- [4] Heneghan C. The saga of Poly Implant Prosthese breast implants. *BMJ*. 2012 Jan 11;344:e306.
- [5] Daniels AU. Silicone breast implant materials. *Swiss Med Wkly*. 2012 Jul 23;142:w13614.
- [6] Agence Nationale de la Sécurité du Médicament *Implants mammaires PIP pré-remplis de gel de silicone* [En ligne] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/implants-mammaires-pip-pre-remplis-de-gel-de-silicone> [Consulté le : 02/09/2023]
- [7] Swanson E. Concerns Regarding Dishonesty in Reporting a Large Study of Patients Treated With Allergan Biocell Breast Implants. *Ann Plast Surg*. 2022 Jun 1;88(6):585-588.
- [8] Agence Nationale de la Sécurité du Médicament *Retrait du marché des implants mammaires macrotexturés et des implants mammaires à surface recouverte de polyuréthane* [En ligne] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/retrait-du-marche-des-implants-mammaires-macrotextures-et-des-implants-mammaires-a-surface-recouverte-de>

polyurethane [Consulté le : 02/09/2023]

[9] Mignet-Bensouda C, Parant F, Grenet G, Cerruto E, Nohuz E, Chene G. Clinical improvement after Essure® devices removal: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2023 Aug;28(4):238-248.

[10] Agence Nationale de la Sécurité du Médicament *Surveillance de l'implant de stérilisation définitive Essure* [En ligne] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/surveillance-de-limplant-de-sterilisation-definitive-essure> [Consulté le : 02/09/2023]

[11] Robinson D, Araklitis G. Vaginal mesh: What lessons have we learnt? *Case Rep Womens Health*. 2020 Oct 5;28:e00258.

[12] Grisales T, Ackerman AL, Rogo-Gupta LJ, Kwan L, Raz S, Rodriguez LV. Improvement in dyspareunia after vaginal mesh removal measured by a validated questionnaire. *Int Urogynecol J*. 2021 Nov;32(11):2937-2946.

[13] Agence Nationale de la Sécurité du Médicament *Dispositifs médicaux du traitement des prolapsus pelviens et de l'incontinence urinaire : Point d'étape sur les actions de contrôle et surveillance en cours* [En ligne] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/dispositifs-medicaux-du-traitement-des-prolapsus-pelviens-et-de-lincontinence-urinaire-point-detape-sur-les-actions-de-controle-et-surveillance-en-cours> [Consulté le : 02/09/2023]

[14] Fugelli P. The Zero-vision: potential side effects of communicating health perfection and zero risk. *Patient Educ Couns*. 2006 Mar;60(3):267-71.

[15] C. Vaugelade, Le cadre réglementaire des dispositifs médicaux, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, Volume 203, Issue 5, 2019, Pages 257-263

[16] Parlement Européen *Directive 90/385/CEE* [En ligne] Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:fr:PDF> [Consulté le : 02/09/2023]

- [17] Parlement Européen *Directive 93/42/CEE* [En ligne] Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:fr:PDF> [Consulté le :02/09/2023]
- [18] Parlement Européen *Directive 2007/47/CEE* [En ligne] Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:FR:PDF> [Consulté le : 24/08/2023]
- [19] Shatrov K, Blankart CR. After the four-year transition period: Is the European Union's Medical Device Regulation of 2017 likely to achieve its main goals? *Health Policy*. 2022 Dec;126(12):1233- 1240. Centre d'Analyse Stratégique *Le dispositif médical innovant* [En ligne] Disponible sur : https://medias.vie-publique.fr/data_storage_s3/rapport/pdf/124000579.pdf [Consulté le : 02/09/2023]
- [20] Coralie Tur. Mise en place du Règlement (UE) 2017/745 et impacts pour les fabricants et les distributeurs. *Sciences pharmaceutiques*. 2021. ffdumas-0351328
- [21] H. Sayin, C. Gaillard, A. Henry, D. Cabelguenne, X. Armoiry, Impact du nouveau règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux sur l'activité des pharmacies hospitalières : exemple de la fonction d'approvisionnement pharmaceutique au sein d'un centre hospitalo- universitaire français, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Volume 80, Issue 5, 2022, Pages 730-737,
- [22] Bayrak T, Safak Yilmaz E. What Will Be the Economic Impact of the New Medical Device Regulation? An Interrupted Time-Series Analysis of Foreign Trade Data. *Value Health Reg Issues*. 2022 May;29:1-7.
- [23] Malvey J, Ginsberg R, Sampietro-Colom L, Ficapal J, Combalia M, Svedenhag P. New regulation of medical devices in the EU: impact in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Mar;36(3):360-364.
- [24] G_NIUS *Le marquage CE, par où commencer ?* [En ligne] Disponible sur : <https://gni.us.esante.gouv.fr/fr/le-dispositif-medical-numerique/le-marquage-ce-par-ou->

médicaux », 2021, Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf
[Consulté le : 02/09/2023]

[31] Ahn Y, Lee S, Kim WK, Lee SG. Learning curve for minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion: a systematic review. *Eur Spine J.* 2022 Dec;31(12):3551-3559. doi: 10.1007/s00586-022-07397-3. Epub 2022 Sep 30.

[32] Reitano E, de'Angelis N, Schembari E, Carrà MC, Francone E, Gentili S, La Greca G. Learning curve for laparoscopic cholecystectomy has not been defined: A systematic review. *ANZ J Surg.* 2021 Sep;91(9):E554-E560. doi: 10.1111/ans.17021. Epub 2021 Jun 28.

[33] Kuznietsova V, Woodward RS. Estimating the Learning Curve of a Novel Medical Device: Bipolar Sealer Use in Unilateral Total Knee Arthroplasties. *Value Health.* 2018 Mar;21(3):283-294.

[34] Le Gac C, Gondé H, Gillibert A, Laurent M, Selim J, Bottet B, Varin R, Baste JM. Medico- economic impact of robot-assisted lung segmentectomy: what is the cost of the learning curve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020 Feb 1;30(2):255-262.

[35] Vincent CJ, Li Y, Blandford A. Integration of human factors and ergonomics during medical device design and development: it's all about communication. *Appl Ergon.* 2014 May;45(3):413-9.

[36] Shah SG, Robinson I. Benefits of and barriers to involving users in medical device technology development and evaluation. *Int J Technol Assess Health Care.* 2007 Winter;23(1):131-7. doi: 10.1017/S0266462307051677. PMID: 17234027.

[37] Pelletier D, Duffield C, Mitten-Lewis S, Nagy S, Crisp J. Australian nurses and device use: the ideal and the real in clinical practice. *Aust Crit Care.* 1998 Mar;11(1):10-4.

[38] Schmid F, Goepfert MS, Reuter DA. Patient monitoring alarms in the ICU and in the operating room. *Crit Care.* 2013 Mar 19;17(2):216.

- [39] Lee SJ, Lee YM, Seo EJ, Son YJ. Impact of Hospital Nurses' Perception on Clinical Alarms and Patient Safety Culture on Alarm Management Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 12;18(8):4018.
- [40] Sendelbach S, Funk M. Alarm fatigue: a patient safety concern. *AACN Adv Crit Care*. 2013 Oct- Dec;24(4):378-86; quiz 387-8.
- [41] Organisation internationale de normalisation, *IEC 62366-1:2015* [En ligne] Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/63179.html> [Consulté le : 02/09/2023]
- [42] A trouver
- [43] Suri A, Patra DP, Meena RK. Simulation in neurosurgery: Past, present, and future. *Neurol India*. 2016 May-Jun;64(3):387-95
- [44] Bernard F, Zare M, Sagot JC, Paquin R. Using Digital and Physical Simulation to Focus on Human Factors and Ergonomics in Aviation Maintainability. *Hum Factors*. 2020 Feb;62(1):37-54.
- [45] Eubanks AA, Volner K, Lopreiato JO. Past Present and Future of Simulation in Military Medicine. 2022 Oct 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
- [46] E. A. LINK, JR *Combination training device for student aviators and entertainment apparatus* [En ligne] Disponible sur : <https://patentimages.storage.googleapis.com/af/90/f1/d285ed1242b560/US1825462.pdf> [Consulté le : 02/09/2023]
- [47] Ke L, Zhang Z, Ma Y, Xiao Y, Wu S, Wang X, Liu X, He J. Evaluating Flight Performance and Eye Movement Patterns Using Virtual Reality Flight Simulator. *J Vis Exp*. 2023 May 19;(195).
- [48] King K, Smith M. Developing the military GP using immersive simulation in specialty training. *BMJ Mil Health*. 2021 Oct 20:bmjmilitary-2021-001964.
- [49] Ministère des armées [*Eurosatory*] *Préparer les forces par la simulation* [En ligne]

Disponible sur : <https://www.defense.gouv.fr/eurosatory/actualites/eurosatory-preparer-forces-simulation> [Consulté le : 02/09/2023]

[50] Harmon J, Pitt V, Summons P, Inder KJ. Use of artificial intelligence and virtual reality within clinical simulation for nursing pain education: A scoping review. *Nurse Educ Today*. 2021 Feb;97:104700.

[51] Lal A, Pinevich Y, Gajic O, Herasevich V, Pickering B. Artificial intelligence and computer simulation models in critical illness. *World J Crit Care Med*. 2020 Jun 5;9(2):13-19.

[52] Commissariat à l'Energie Atomique *La simulation numérique* [En ligne] Disponible sur : <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/physique-chimie/simulation-numerique.aspx?Type=Chapitre&numero=1> [Consulté le : 02/09/2023]

[53] The National Security Archive *The Atomic Bomb and the End of World War II* [En ligne] Disponible sur : <https://nsarchive2.gwu.edu/NSAEBB/NSAEBB162/index.htm> [Consulté le : 02/09/2023]

[54] Haute Autorité de Santé *Simulation en Santé* [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_930641/fr/simulation-en-sante [Consulté le : 02/09/2023]

[55] Muséum d'Histoire Naturelle *Madame de Coudray* [En ligne] Disponible sur : <https://www.mnhn.fr/fr/mannequin-pedagogique-d-accouchement> [Consulté le : 02/09/2023]

[56] Patrimoine Hospitalier du Nord *Mannequin Rescuci Anne* [En ligne] Disponible sur : <http://www.patrimoinehospitalierdunord.fr/anesthesie-reanimation-mannequin-resuscianne.html>, [Consulté le : 02/09/2023]

[57] Hirsch J, Generoso JR, Latoures R, Acar Y, Fidler RL. Simulation Manikin Modifications for High-Fidelity Training of Advanced Airway Procedures. *A A Case Rep*. 2016 May 1;6(9):268-71.

[58] Tubelo RA, Portella FF, Gelain MA, de Oliveira MMC, de Oliveira AEF, Dahmer A, Pinto MEB. Serious game is an effective learning method for primary health care education of medical students: A randomized controlled trial. *Int J Med Inform*. 2019

- Oct;130:103944.Drummond D, Delval P, Abdenouri S, Truchot J, Ceccaldi PF, Plaisance P, Hadchouel A, Tesnière A. Serious game versus online course for pretraining medical students before a simulation- based mastery learning course on cardiopulmonary resuscitation: A randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* 2017 Dec;34(12):836-844.
- [59] Olszewski AE, Wolbrink TA. Serious Gaming in Medical Education: A Proposed Structured Framework for Game Development. *Simul Healthc.* 2017 Aug;12(4):240-253.
- [60] Nørlev J, Sondrup K, Derosche C, Hejlesen O, Hangaard S. Game Mechanisms in Serious Games That Teach Children with Type 1 Diabetes How to Self-Manage: A Systematic Scoping Review. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 Sep;16(5):1253-1269.
- [61] Fovet T, Micoulaud-Franchi JA, Vaiva G, Thomas P, Jardri R, Amad A. Le serious game : applications thérapeutiques en psychiatrie [Serious game as a therapeutic tool in psychiatry: A systematic review]. *Encephale.* 2016 Oct;42(5):463-469. French.
- [62] Miller AC, Blalock TW. Augmented reality: a novel means of measurement in dermatology. *J Med Eng Technol.* 2021 Jan;45(1):1-5.
- [63] Ayoub A, Pulijala Y. The application of virtual reality and augmented reality in Oral & Maxillofacial Surgery. *BMC Oral Health.* 2019 Nov 8;19(1):238.
- [64] Munzer BW, Khan MM, Shipman B, Mahajan P. Augmented Reality in Emergency Medicine: A Scoping Review. *J Med Internet Res.* 2019 Apr 17;21(4):e12368.
- [65] Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. How does medical device regulation perform in the United States and the European union? A systematic review. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001276. doi: 10.1371/journal.pmed.1001276. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22912563; PMCID: PMC3418047.
- [66] Tsai IC, Wang CD, Chen PT. Strategies for Medical Device Development: User and Stakeholder Perceptions. *J Healthc Eng.* 2023 May 29;2023:6724656. doi: 10.1155/2023/6724656. PMID: 37284489; PMCID: PMC10241585.
- [67] Ferner RE, Aronson JK. Medical Devices: Classification and Analysis of Faults

Leading to Harms. *Drug Saf.* 2020 Feb;43(2):95-102. doi: 10.1007/s40264-019-00879-2.

PMID: 31691257.

[68] Hagedorn TJ, Grosse IR, Krishnamurty S. A concept ideation framework for medical device design. *J Biomed Inform.* 2015 Jun;55:218-30. doi:

10.1016/j.jbi.2015.04.010. Epub 2015 May 6. PMID: 25956618.

[69] Aronson JK, Heneghan C, Ferner RE. Medical Devices: Definition, Classification, and Regulatory Implications. *Drug Saf.* 2020 Feb;43(2):83-93. doi: 10.1007/s40264-019-00878-3. PMID: 31845212.

[70] Martin JL, Norris BJ, Murphy E, Crowe JA. Medical device development: the challenge for ergonomics. *Appl Ergon.* 2008 May;39(3):271-83. doi: 10.1016/j.apergo.2007.10.002.

Epub 2007 Dec 3. PMID: 18061139.

[71] Shields R, Latter K. Improving the uptake of medical device training to promote patient safety. *Nurs Stand.* 2019 Aug 31;35(1):31-34. doi: 10.7748/ns.2019.e11219. Epub 2019 May 30. PMID: 31736285.

[72] Ressault A, Bros A, Pepe V, et al. Ruptures en dispositifs médicaux, un challenge quotidien, 2022, *La Revue des Dispositifs médicaux*

[73] Vincent CJ, Li Y, Blandford A. Integration of human factors and ergonomics during medical device design and development: it's all about communication. *Appl Ergon.* 2014 May;45(3):413-9. doi: 10.1016/j.apergo.2013.05.009. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23778022.

[74] Teleflex *Avis de Rappel EIF-000537* [En ligne] Disponible sur :

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/sondes-dintubation-endotracheale-teleflex-medical-sdn-bhd> [Consulté le : 02/09/2023]

[75] Wright R. Pre-filled adrenaline syringes. *Lancet.* 1981 Jan 17;1(8212):155. doi: 10.1016/s0140-6736(81)90740-6. PMID: 6109831.

[76] Travers A, Taylor K. Adrenaline use: The use of pre-filled adrenaline syringes in

anaphylaxis kits. *Br Dent J.* 2019 Jan 25;226(2):85-86. doi: 10.1038/sj.bdj.2019.57.

PMID: 30679849.

[77] Sacha G, Rogers JA, Miller RL. Pre-filled syringes: a review of the history, manufacturing and challenges. *Pharm Dev Technol.* 2015 Jan;20(1):1-11. doi:

10.3109/10837450.2014.982825. PMID: 25589433

[78] Moss RB, Moll T, Daniels K, Carlo DJ. Human factors study of a newly approved prefilled syringe of epinephrine for the treatment of anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2018 Sep 1;39(5):389-393. doi: 10.2500/aap.2018.39.4154. PMID: 30153890.

[79] Ceylan G, Topal S, Turgut N, Ozdamar N, Oruc Y, Agin H, Devrim I. Assessment of potential differences between pre-filled and manually prepared syringe use during vascular access device management in a pediatric intensive care unit. *J Vasc Access.* 2022

Nov;23(6):885-889. doi: 10.1177/11297298211015500. Epub 2021 May 13. PMID: 33983076.

[80] Lawson S, Flannigan C, Green C, Freeburn L, Burns A, McCann J, Bourke T.

Intubation drug pack containing pre-filled syringes reduces the time to endotracheal intubation in a simulated paediatric emergency. *BMJ Simul Technol Enhanc Learn.* 2020

Mar 2;6(2):105-107. doi: 10.1136/bmjstel-2019-000437. PMID: 35516083; PMCID: PMC8936946.

[81] Waterworth S. Time management strategies in nursing practice. *J Adv Nurs.* 2003

Sep;43(5):432-40. doi: 10.1046/j.1365-2648.2003.02740.x. PMID: 12919261.

[82] Vizeshfir F, Rakhshan M, Shirazi F, Dokoochaki R. The effect of time management education on critical care nurses' prioritization: a randomized clinical trial. *Acute Crit Care.*

2022 May;37(2):202-208. doi: 10.4266/acc.2021.01123. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35545237; PMCID: PMC9184972.

[83] Romagnoli S, Ricci Z, Quattrone D, Tofani L, Tujjar O, Villa G, Romano SM, De

Gaudio AR. Accuracy of invasive arterial pressure monitoring in cardiovascular patients: an

observational study. *Crit Care*. 2014 Nov 30;18(6):644. doi: 10.1186/s13054-014-0644-4.

PMID: 25433536; PMCID: PMC4279904.

[84] Runjic R, Plenkovic M, Piroasca S, Clarke M, Treweek S, Puljak L. Recommendations from Cochrane reviews for improving future trials on anesthesia and pain: a meta-research study. *J Comp Eff Res*. 2022 Jun;11(9):669-677. doi: 10.2217/cer-2022-0042. Epub 2022 May 13. PMID: 35549352.

[85] Hirsch J, Generoso JR, Latoures R, Acar Y, Fidler RL. Simulation Manikin Modifications for High-Fidelity Training of Advanced Airway Procedures. *A A Case Rep*. 2016 May 1;6(9):268-71. doi:10.1213/XAA.0000000000000278. PMID: 26752178.

[86] Ranger C, Paradis MR, Morris J, Perron R, Drolet P, Cournoyer A, Paquet J, Robitaille A. Transcutaneous cardiac pacing competency among junior residents undergoing an ACLS course: impact of a modified high fidelity manikin. *Adv Simul (Lond)*. 2018 Dec 7;3:24. doi: 10.1186/s41077-018-0082-5. PMID: 30555721; PMCID: PMC6286521.

[87] Jessee JK, Miller A, Ebied AM. Beyond the Classroom: An Observational Study to Assess Student Pharmacists' Confidence and Perception of a High-Fidelity Manikin Chemotherapy Infusion Reaction Simulation. *J Pharm Technol*. 2022 Jun;38(3):135-141. doi: 10.1177/87551225211073570. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35600280; PMCID: PMC9116123.

[88] Beaussier H, Junot H, Lancrenon S, Faure P. Évaluation des DM innovants au sein des hôpitaux : avec quelles données cliniques ? [New medical device hospital assessment: what kind of clinical data?]. *Ann Pharm Fr*. 2012 Jan;70(1):35-45. French. doi: 10.1016/j.pharma.2011.12.003. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22341007.

[89] Santos IC, Gazelle GS, Rocha LA, Tavares JM. Medical device specificities: opportunities for a dedicated product development methodology. *Expert Rev Med Devices*. 2012 May;9(3):299-311. doi:10.1586/erd.12.3. PMID: 22702261.

[90] Haerling KA. Cost-Utility Analysis of Virtual and Mannequin-Based Simulation. *Simul*

Healthc. 2018 Feb;13(1):33-40. doi: 10.1097/SIH.0000000000000280. PMID: 29373382.

[91] Isaranuwatjai W, Brydges R, Carnahan H, Backstein D, Dubrowski A. Comparing the cost-effectiveness of simulation modalities: a case study of peripheral intravenous catheterization training. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2014 May;19(2):219-32. doi: 10.1007/s10459-013-9464-6. Epub 2013 Jun 1. PMID: 23728476.

[92] Cohen ER, Feinglass J, Barsuk JH, Barnard C, O'Donnell A, McGaghie WC, Wayne DB. Cost savings from reduced catheter-related bloodstream infection after simulation-based education for residents in a medical intensive care unit. *Simul Healthc*. 2010 Apr;5(2):98-102. doi: 10.1097/SIH.0b013e3181bc8304. PMID: 20389233.

[93] Sertkaya A, DeVries R, Jessup A, Beleche T. Estimated Cost of Developing a Therapeutic Complex Medical Device in the US. *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 1;5(9):e2231609. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31609. PMID: 36103178; PMCID: PMC9475382.

[94] Maresova P. Impact of Regulatory Changes on Innovations in the Medical Device Industry Comment on "Clinical Decision Support and New Regulatory Frameworks for Medical Devices: Are We Ready for It? - A Viewpoint Paper". *Int J Health Policy Manag*. 2023;12:7262. doi: 10.34172/ijhpm.2022.7262. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35942961; PMCID: PMC10125071.

[95] Sonetha VA, Bellare JR. Mathematical Modeling and Simulation of an Occlusion Device in a Blood Vessel. *Cardiovasc Eng Technol*. 2016 Dec;7(4):420-431. doi: 10.1007/s13239-016-0278-6. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27552824.

[96] Beaven A, Griffin D, James H. Highly realistic cadaveric trauma simulation of the multiply injured battlefield casualty: an international, multidisciplinary exercise in far-forward surgical management. *Injury*. 2021 May;52(5):1183-1189. doi: 10.1016/j.injury.2020.09.023. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33039179.

[97] Udassi JP, Udassi S, Theriaque DW, Shuster JJ, Zaritsky AL, Haque IU. Effect of

alternative chest compression techniques in infant and child on rescuer performance. *Pediatr Crit Care Med.* 2009May;10(3):328-33. doi: 10.1097/PCC.0b013e31819886ab. PMID: 19307812; PMCID: PMC4088329.

[98] European Association of Hospital Pharmacists *Medical Device Regulation* [En ligne] Disponiblesur : <https://www.eahp.eu/practice-and-policy/medical-device-regulation> [Consulté le : 02/09/2023]



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

APPORTS DE LA SIMULATION DANS L'ÉVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX SELON LE NOUVEAU RÈGLEMENT EUROPÉEN 2017/745 : PROPOSITION D'UNE MÉTHODOLOGIE ET APPLICATIONS CLINIQUES EN ANESTHÉSIE RÉANIMATION

Introduction : Le nouveau règlement européen (MDR) 2017/745 accroit les exigences relatives aux dispositifs médicaux (DM). La simulation en santé est un outil reconnu pour améliorer la qualité des soins aux patients qui peut être utilisé pour évaluer de nouvelles prises en charge. **L'objectif** de ce travail consiste à 1) évaluer les apports de la simulation dans le contexte de l'évaluation clinique des DM selon le MDR, 2) proposer une méthodologie d'évaluation spécifique des DM par la simulation, sur la base d'une réflexion pluri-professionnelle et d'une analyse de la littérature, 3) illustrer la mise en application de cette méthodologie par la réalisation d'évaluation clinique de dispositifs via la simulation en anesthésie-réanimation. **Méthodologie :** Après une analyse exhaustive du MDR 2017/745, basée sur la reformulation de l'ensemble des essais réglementaires contenant les termes « risque », « gestion des risques », « évaluation clinique » et « investigation clinique », un consensus pluri-professionnel a permis de déterminer les étapes du cycle de vie des DM auxquelles la simulation pouvait permettre de répondre, conformément aux évolutions de la réglementation. Dans un second temps, une revue systématique de la littérature internationale a permis d'établir une synthèse de l'ensemble des études d'évaluation de dispositifs basées sur l'outil de simulation. Sur la base de l'analyse de ces données réglementaires, de la littérature, et de l'expérience en simulation et pharmacie clinique des membres de notre équipe, une méthodologie d'évaluation des DM par simulation a été proposée et illustrée par différents exemples concrets. Nous avons notamment détaillé l'évaluation de seringues pré-remplies d'adrénaline (démonstration centrée sur la seringue elle-même bien que statut réglementaire final de médicament) vs standard of care et l'évaluation d'une nouvelle référence de capteurs de monitoring invasif de la pression artérielle (CPA). Ces deux dernières études étaient monocentriques, prospectives et randomisées.

Résultats et discussion : Notre analyse suggère que les étapes auxquelles la simulation peut être un outil précieux sont l'optimisation de prototype (recherche et développement), l'évaluation clinique (avant et après commercialisation, que ce soit dans le cadre du marquage CE ou de l'évaluation médico-économique) et la démonstration d'aptitude à l'utilisation (prototypage et suivi post-commercialisation). Son utilisation est intrinsèquement liée à la démarche de gestion des risques tout au long du cycle de vie des DM. Notre analyse de la littérature nous a permis de recenser 75 articles ayant utilisé la simulation comme outil d'évaluation clinique des DM, très majoritairement en post-commercialisation. Ces études ont impliqué 4267 soignants, étaient majoritairement randomisées, avec un design « cross-over » et réalisées en services d'anesthésie et réanimation. Les DM les plus évalués par cet outil concernaient des indications d'urgence, comme notamment l'intubation (46.7% des cas) et l'arrêt cardio-respiratoire (30.6 % des cas). Les critères de jugement principaux sont variés, y compris pour des indications similaires. Sur la base de ces données, la méthodologie d'évaluation des DM par la simulation que nous avons proposée s'articule autour de 6 étapes clés : définition du contexte, formation, construction du scénario, test et validation du scénario, réalisation du scénario, évaluation du scénario par les acteurs et validation et exploitation des résultats. Nous avons pu l'illustrer par différents exemples qui ont démontré les apports de la simulation dans des évaluations à différentes étapes du cycle de vie des DM, aussi bien en pré-marquage CE qu'en post-commercialisation. L'évaluation des seringues d'adrénaline a montré un gain de temps entre la prescription et l'administration pour les 22 soignants de réanimation recrutés ($p = 0,04$), sans variation statistiquement significative des autres critères de jugement. L'évaluation de l'utilisation des nouveaux CPA par 66 soignants de réanimation a démontré la nécessité d'accompagnement dans ce changement de référence (diminution statistiquement significative (p -value $< 0,01$) du nombre d'erreurs moyen par soignant dans le groupe formé vs le groupe non formé). La formation associant simulation + briefing était préférée à un briefing seul. L'évaluation du CPA par simulation a relevé un ressenti globalement positif des soignants face à cette nouvelle référence, tout en détectant des erreurs systématiques intrinsèquement liées à l'ergonomie du dispositif. L'analyse de ces erreurs et des retours des soignants pourront mener à des optimisations du design du DM.

Conclusion : L'outil de simulation est précieux dans le cadre de l'évaluation clinique des DM selon les exigences de la nouvelle réglementation européenne. Une méthodologie adaptée doit être suivie pour pouvoir répondre aux enjeux associés aux évolutions des exigences.

MOTS CLEF : Simulation en santé – Dispositifs Médicaux – Evaluation Clinique – Aptitude à l'utilisation -

FILIERE : Pharmacie hospitalière – pratique et recherche