

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2019

THESES 2019 TOU3 2005

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par
Madame Hélène DESPLAS

Quel cadre réglementaire pour un dispositif médical implantable ?
Exemple de la prothèse totale de hanche

Le 8 février 2019

Directeur de thèse : Madame le professeur Florence Taboulet

JURY

Président : Madame le professeur Florence Taboulet
1er assesseur : Madame le docteur Blandine Juillard-Condat
2ème assesseur : Madame le docteur Aurélie Mahalatchimy
3ème assesseur : Madame le docteur Frédérique Démoulin

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Remerciements

Je souhaite tout d'abord adresser mes remerciements à Madame Florence Taboulet d'avoir accepté de consacrer du temps à la direction et à la revue de ma thèse d'exercice ainsi qu'à la présidence du jury le jour de la soutenance.

Je remercie tous les jurés, Madame Blandine Juillard-Condat, Madame Aurélie Mahalatchimy, Madame Frédérique Démoulin, qui ont accepté de participer à l'évaluation de mon travail en répondant présent le jour de la soutenance.

Je remercie Monsieur Nicolas Fabre d'avoir pris le temps de discuter de mon projet de thèse au préalable.

Je remercie toutes les personnes, avec qui j'ai eu la chance d'interagir tout au long de mon parcours scolaire et professionnel, qui ont cru en moi et m'ont accordé avec conviction leur confiance. Je remercie en particulier Madame Michèle German, anciennement responsable du master Développement et Enregistrement International des Médicaments à l'Université Paris Sud, Madame Geneviève Giovannoni et Madame Anne-Sophie Fabre d'avoir supervisé mon stage à Air Liquide Santé International, Monsieur Pierre Roussel de m'avoir ouvert la porte de GSK Vaccines en me recrutant à l'Université Paris Sud, Madame Ana Milinkovic d'avoir supervisé mon stage à GSK Vaccines et d'avoir soutenu mes projets avec constance. Je remercie enfin Madame Carole Ifi et Monsieur Xavier Raquet, mes derniers managers à GSK Vaccines, d'avoir toujours été présents pendant ces dernières années et de m'avoir soutenue dans mes projets. Je remercie de manière générale tous mes collègues avec qui j'ai partagé des moments mémorables et auprès de qui j'ai beaucoup appris humainement et professionnellement.

Je remercie toute ma famille, en particulier mes parents, qui m'a toujours apporté son affection ainsi que son vif soutien dans toutes les épreuves de la vie jusqu'à aujourd'hui.

J'ai une pensée particulière pour ma grand-mère paternelle qui nous a quitté ce lundi 4 février 2019.

J'embrasse tous mes proches amis qui me sont essentiels et qui restent fidèlement présents à mes côtés malgré la distance qui le plus souvent nous sépare.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	1
LISTE DES TABLEAUX.....	1
TABLE DES ABRÉVIATIONS	2
INTRODUCTION	4
PARTIE I : LA PROTHESE TOTALE DE HANCHE	6
I. Description de la prothèse totale de hanche	6
1. Éléments constitutifs	6
2. Composition	7
3. Fixation de la prothèse	7
II. Milieu d'implantation: l'articulation coxo-fémorale	8
1. Les surfaces articulaires	8
a. La cavité cotyloïdienne	8
b. La tête du fémur	9
c. Moyen d'union des deux surfaces articulaires	10
d. Rôle du cartilage dans la mobilité articulaire	10
2. Affections justifiant la pose d'une PTH	10
3. Arthroplastie totale de la hanche avec pose d'une prothèse	13
4. Risques liés à l'implantation d'une PTH	13
PARTIE II : CADRE RÉGLEMENTAIRE APPLICABLE À LA PROTHESE TOTALE DE HANCHE	15
SECTION 1 : Introduction au règlement (UE) 2017/745	15
I. Les institutions européennes à l'origine de la réglementation	15
II. Historique du cadre réglementaire relatif aux dispositifs médicaux	16
1. Ancienne réglementation : la directive 93/42/CEE	16
2. Nouvelle réglementation : le règlement (UE) 2017/745	17
a. Les raisons du changement	18
b. Principaux objectifs du règlement (UE) 2017/745	19
c. Mise en oeuvre progressive de la nouvelle réglementation.....	20
III. Réglementation de type « nouvelle approche » et présomption de conformité aux exigences essentielles.....	22
1. Le respect des exigences essentielles	22
a. Les normes harmonisées	22
b. Les spécifications communes	24
2. Mise en oeuvre de procédures d'évaluation de la conformité	25
IV. Les parties prenantes au règlement (UE) 2017/745.....	25
1. La Commission européenne (CE)	25
2. Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux.....	26

3. Agences nationales de santé (ou Autorités Compétentes).....	27
4. Organismes Notifiés (ON).....	28
5. Les opérateurs économiques	29
a. Le fabricant	29
b. Le mandataire	31
c. L'importateur	33
d. Le distributeur	34
6. Les utilisateurs	35
7. Le Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (Snitem)	36
SECTION 2 : Démarche de certification UE appliquée à la PTH	37
I. Vérification de l'applicabilité à la PTH du règlement (UE) 2017/745	37
1. Définition du dispositif médical	37
2. Définition d'un dispositif médical implantable	38
3. Confirmation du statut réglementaire de la PTH.....	38
II. Place de la PTH dans la classification des dispositifs médicaux.....	38
III. Choix de la procédure d'évaluation de la conformité.....	42
1. Introduction sur les procédures	42
2. Procédure envisageable pour la PTH	45
IV. Mise en conformité du fabricant et de la PTH aux exigences essentielles.....	48
1. Exigences pertinentes en terme de transparence et de traçabilité	48
a. Base de données EUDAMED	49
b. Carte d'implant.....	51
c. Résumé des caractéristiques de sécurité et de performances cliniques.....	51
2. Exigences pertinentes en terme de sécurité et de performance	52
a. Evaluation préclinique.....	52
b. Evaluation clinique	55
i. Données issues de la littérature scientifique.....	56
ii. Données issues d'une investigation clinique	56
iii. Le suivi clinique après commercialisation.....	58
c. Surveillance après commercialisation	59
i. Système de surveillance après commercialisation	59
ii. Matéiovigilance	61
V. Choix de l'organisme notifié	63
VI. Matérialisation de la conformité aux exigences essentielles	64
1. Délivrance du certificat UE de conformité par l'organisme notifié	64
2. Déclaration de conformité UE par le fabricant	65
3. Apposition du marquage CE par le fabricant sur l'étiquetage	65
4. Émission du certificat de libre vente (CLV).....	65

PARTIE III : PERSPECTIVES D'EVOLUTION TECHNOLOGIQUE DE LA PTH ET IMPACT REGLEMENTAIRE	67
I. Evolution des biomatériaux : exemple de la bioactivité	67
II. Evolution des méthodes de fabrication : exemple de la fabrication additive	69
III. Evolution de la thérapie cellulaire : la PTH sera t'elle délaissée au profit d'un médicament de thérapie innovante ?	71
1. Introduction sur les médicaments de thérapie innovante	71
2. Exemple de développement d'un médicament de thérapie cellulaire somatique indiqué dans le traitement de l'arthrose	72
3. Développement d'un médicament combiné de thérapie innovante pour remplacer la perte osseuse en arthroplastie de la hanche	73
CONCLUSION.....	75
BIBLIOGRAPHIE	76

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre
1	Prothèse totale de hanche.
2	Hanche normale.
3	Os coxal - emplacement de la cavité cotyloïdienne.
4	Tête fémorale.
5	Radiographie d'une Articulation coxo-fémorale - articulation saine (à gauche) et cas de coxarthrose (à droite).
6	Evolution entre les années 2000 et 2010 de la distribution de pose de PTH par tranche d'âge (en %) aux États-unis.
7	Guide MEDDEV 2.4/1 rev. 9 (Juin 2010) - Détermination de la classification des dispositifs médicaux implantables introduits chirurgicalement dans l'organisme et destinés à y demeurer au long terme - dérogation spécifique aux implants articulaires.
8	Extraits du certificat de notification du G-MED en application de la directive 93/42/CEE établi par l'ANSM à l'intention de la CE.
9	Marquage CE.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre
1	Composition des couples de frottement disponibles sur le marché.
2	Implémentation du règlement (UE) 2017/745 - calendrier prévisionnel (non exhaustif).
3	Détermination de la classification selon l'annexe VIII du règlement (UE) 2017/745.
4	Procédures d'évaluation de la conformité en fonction de la classe du dispositif médical.
5	Annexe II - Contenu de la documentation technique (DT).
6	Annexe III - Documentation technique relative à la SAC.
7	Procédures envisageables pour l'évaluation de la conformité.
8	Rapport de surveillance après commercialisation et PSUR.
9	Délai maximal de notification des autorités compétentes au sujet d'un incident grave.

TABLE DES ABRÉVIATIONS

AC	Autorité Compétente
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AR	Autorité Responsable des organismes notifiés
CE	Commission Européenne
CEE	Communauté Économique Européenne
CEN	Centre Européen de Normalisation
CJUE	Cour de Justice de l'Union Européenne
COFRAC	Comité Français d'Accréditation
CSP	Code de la Santé Publique
DM	Dispositif Médical
DMI	Dispositif Médical Implantable
DMIA	Dispositif Médical Implantable Actif
EMA (en)	European Medicine Agency (fr) Agence Européenne du Médicament
ESB (en)	European Society of Biomaterials (fr) Société Européenne des Biomatériaux
EUDAMED (en)	European Database on Medical Device
GCDM	Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux
GMDN	Global Medical Device Nomenclature
HXLPE (en)	Highly Cross-Linked Polyethylene (fr) Polyéthylène hautement réticulé
IMDRF	International Medical Device Regulatory Forum
ISO (en)	International Organization for Standardization (fr) Organisation internationale de normalisation
JOUE	Journal Officiel de l'Union Européenne
MDSAP	Medical Device Single Audit Program
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
NBOG (en)	Notified Bodies Organisation Group
PAUMM	Programme d'Audit Unique pour le Matériel Médical (pour le Dispositif Médical)

PE	Polyéthylène
PSUR (en)	Periodic Safety Update Report (fr) Rapport périodique actualisé de sécurité
PTH	Prothèse Totale de Hanche
OBL (en)	Own Brand Labeller
OEM (en)	Original Equipment Manufacturer
ON (fr)	Organisme Notifié (en) Notified Body (NB)
RRAC	Récupération Rapide Après Chirurgie
RCSPC	Résumé des Caractéristiques de Sécurité et de Performances Cliniques
SAC	Surveillance Après Commercialisation
SCAC	Surveillance Clinique Après Commercialisation
SFHG	Société Française de Chirurgie de la Hanche et du Genou
SMQ	Système de Management Qualité
SofCOT	Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SoFCOT)
UE	Union Européenne
IUD	Identification Unique du Dispositif (en) Unique Device Identification

INTRODUCTION

Le dispositif médical tient une place de plus en plus prépondérante dans le secteur sanitaire et social dans le monde. En France, les dépenses d'assurance maladie relatives aux dispositifs médicaux sont en hausse (plus de 5% de hausse annuelle en moyenne). A titre de comparaison, les dépenses concernant les médicaments remboursables stagnent depuis plusieurs années. On peut expliquer cette tendance par la conjoncture actuelle marquée par le vieillissement de la population (demande de systèmes ancillaires comme par exemple des prothèses articulaires), l'évolution épidémiologique (prévalence de maladies chroniques) et les nets progrès scientifiques et technologiques observés depuis le début du XXIème siècle (liés à la convergence de la biologie, de l'informatique, des sciences cognitives, etc.) [1]. L'émergence dans le secteur sanitaire et social de produits innovants qui résultent de ces progrès a incité les institutions européennes à les inclure, lorsque ce n'était pas encore le cas, sous la définition du dispositif médical qui fut considérée comme un support juridique pertinent. En vue d'accompagner cette mutation du monde médico-social, la Commission européenne s'est attelée à une refonte de la réglementation relative aux dispositifs médicaux devenue obsolète, en l'axant en particulier sur l'innovation mais aussi sur la sécurité des utilisateurs qui avait été naguère remise en question par l'opinion publique.

Cette thèse a pour objectif d'étudier cette réglementation, en particulier le nouveau règlement (UE) 2017/745, et ainsi de prendre conscience de l'impact qu'elle peut avoir sur le cycle de vie d'un dispositif médical appartenant à la classe du plus haut niveau de risque comme par exemple la prothèse totale de hanche (PTH).

Pourquoi avoir choisi cet exemple ? La pose de PTH représente un des actes chirurgicaux les plus fréquents avec 142 000 patients opérés en France en 2017 [2]. Ce chiffre, en constante augmentation chaque année, s'explique par la demande croissante, non seulement, de la part des personnes âgées, dont l'espérance de vie s'allonge, qui souhaitent conserver leur mobilité le plus longtemps possible, et aussi de la part de plus en plus de jeunes seniors pour qui la pose d'une prothèse n'est plus systématiquement retardée, grâce à l'avènement de prothèses innovantes plus durables et mieux adaptées à leur mode de vie actif [3]. Aussi, que nous réservent les innovations encore bourgeonnantes aujourd'hui dont nous bénéficierons peut-être demain ? Il est ainsi intéressant de découvrir la réglementation des dispositifs

médicaux au travers de la PTH bien connue des professionnels de santé et du grand public qui en bénéficie toujours plus largement.

Dans cette optique, une **première partie** introduira la prothèse totale de hanche et sa finalité médicale. Une **deuxième partie** portera sur le cadre réglementaire relatif aux dispositifs médicaux et en particulier sur les principales dispositions réglementaires qui sont à considérer par le fabricant en vue du développement et de la mise sur le marché d'une prothèse totale de hanche. Dans une **troisième partie**, nous aborderons quelques perspectives technologiques qui visent ce type de dispositif et sa finalité médicale.

Sera exclue du champ de cette thèse toute considération autre que celles jugées pertinentes avec la classe à laquelle appartient la prothèse totale de hanche.

PARTIE I : LA PROTHESE TOTALE DE HANCHE

I. Description de la prothèse totale de hanche

1. Éléments constitutifs

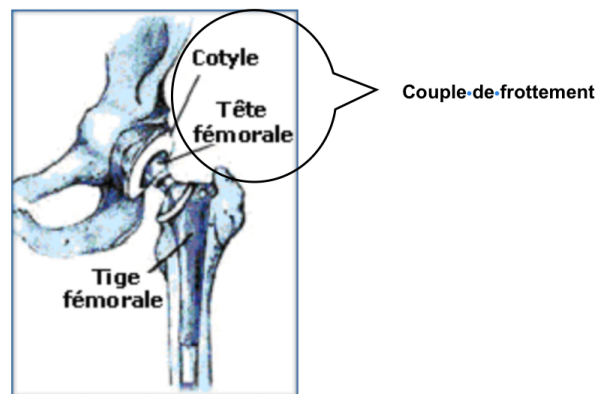


FIGURE 1 : PROTHÈSE TOTALE DE HANCHE [4]

La prothèse totale de hanche (PTH) est constituée de trois parties:

- la **tige fémorale** insérée dans l'os du fémur ;
- la **tête fémorale** qui fait la jonction entre la tige fémorale et la cotyle prothétique ;
- le **cotyle prothétique** ou la **cupule** de forme hémisphérique qui vient se fixer directement au niveau de la cavité cotyloïdienne creusée naturellement dans l'os coxal du bassin. L'articulation de la cupule avec la tête fémorale forme le **couple de frottement**.

Une prothèse de hanche peut être partielle ou totale. La prothèse est partielle lorsqu'elle ne remplace que la tête du fémur*. La prothèse est totale lorsqu'elle vise à remplacer à la fois la tête du fémur et le cotyle.

Différentes prothèses de hanche standardisées sont disponibles sur le marché. Elles varient en fonction :

- des matériaux qui entrent dans leur composition
- de la conception de la PTH : diamètre de la tête fémorale, taille du cotyle variable, cotyle à double motilité ou anti-luxation.

* la prothèse partielle qui n'inclut pas le remplacement du cotyle est appelée prothèse céphalique.

Dans des cas exceptionnels de morphologies atypiques acquises ou congénitales, la prothèse totale de hanche peut être réalisée sur mesure. Voici quelques exemples d'anomalies d'origine congénitale: nanisme, gigantisme, dysplasie sévère, dystrophie osseuse liée à une maladie évolutive.

2. Composition

• Couples de frottement

La composition des prothèses est très variable mais on distingue actuellement quatre grandes familles de prothèses en fonction des matériaux qui entrent dans la composition du couple de frottement [5]. Le choix d'un couple de frottement plutôt qu'un autre est laissé au chirurgien en fonction du patient candidat au port d'une PTH, de l'expérience du chirurgien orthopédiste, etc.

	Couple de frottement	
	Tête fémorale	Cupule ou cotyle prothétique
Composition	céramique (notamment alumine)	céramique (notamment alumine)
	métal (acier inoxydable ou alliage à base de chrome et de cobalt)	métal (acier inoxydable ou alliage à base de chrome et de cobalt)
	céramique (notamment alumine)	Polyéthylène (PE) à très haute densité ou PE réticulé
	métal (acier inoxydable ou alliage à base de chrome et de cobalt)	Polyéthylène (PE) à très haute densité ou PE réticulé

TABEAU 1 : COMPOSITION DES COUPLES DE FROTTEMENT DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ

• Tige fémorale

La tige fémorale est généralement en alliage à base de titane ou acier inoxydable.

3. Fixation de la prothèse

La fixation de la prothèse au niveau du tissu osseux peut s'effectuer:

- au moyen d'un revêtement de surface en hydroxyapatite de calcium ou titane poreux sur la cupule et la tige fémorale en contact avec l'os (**prothèse non cimentée**) [6]. Ce revêtement contribue à la régénération osseuse à

l'environnement de la prothèse pour une stabilisation progressive de la fixation en 6 à 12 semaines [7];

- au moyen d'un ciment qui est un substitut osseux synthétique (**prothèse cimentée**): la cupule et la tige fémorale sont de préférence en acier inoxydable, matériau sur lequel un ciment adhère mieux. Il permet une fixation solide en une quinzaine de minutes [8].

La cupule est souvent insérée dans un « metal-back » qui fait l'intermédiaire avec l'os de la cavité cotyloïdienne [9]. Le metal-back est généralement en alliage de titane. Il est possible de fixer cette partie métallique au moyen de vis, d'un ciment, d'un revêtement de surface. [10]

II. Milieu d'implantation: l'articulation coxo-fémorale

1. Les surfaces articulaires

a. La cavité cotyloïdienne

La hanche, ou ceinture pelvienne, relie le membre inférieur au tronc. Elle est constituée de l'os iliaque ou os coxal (du latin *coxa* qui désigne la hanche). L'os iliaque est un os plat de structure particulière et constitué de trois os - ilion, pubis et ischion - qui se rejoignent au niveau de la cavité cotyloïdienne (encore appelé cotyle ou acétabulum).

La cavité cotyloïdienne est destinée à recevoir la tête du fémur (extrémité de l'os du fémur).

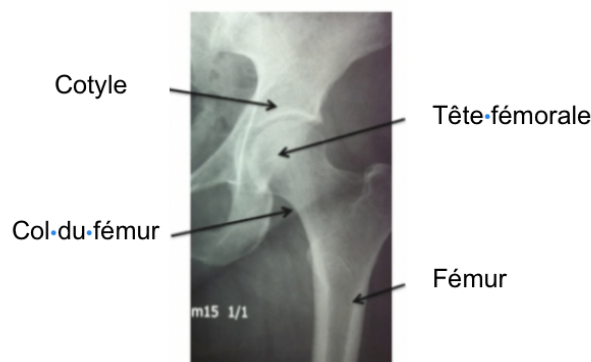


FIGURE 2 : HANCHE NORMALE [11]

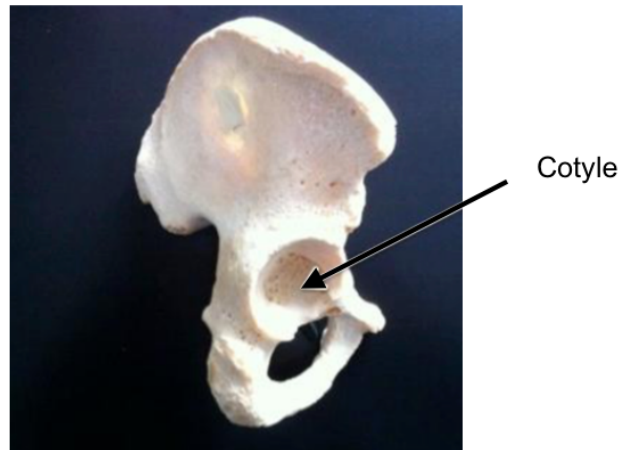


FIGURE 3 : OS COXAL - EMLACEMENT DE LA CAVITÉ COTYLOÏDIENNE [12]

b. La tête du fémur

L'os du fémur constitue l'os de la cuisse. Il s'agit d'un os long constitué d'un corps, appelé la diaphyse, terminé à chacune de ses extrémités, par une épiphyse (une épiphyse proximale et une épiphyse distale). L'épiphyse proximale s'articule avec le cotyle au niveau de l'os coxal via la tête du fémur.

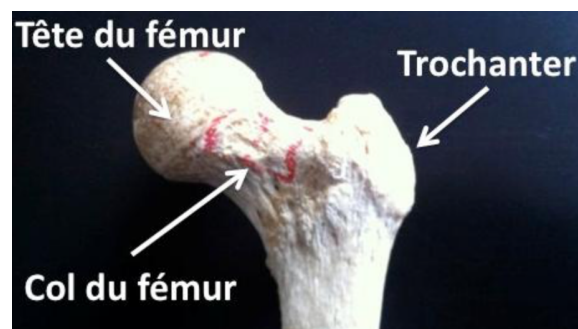


FIGURE 4 : TÊTE FÉMORALE [13]

c. Moyen d'union des deux surfaces articulaires

Plusieurs éléments interviennent dans le maintien de l'articulation coxo-fémorale:

- les ligaments actifs c'est-à-dire les muscles ;
- les ligaments passifs dont la capsule articulaire qui enveloppe la totalité de l'articulation. Il s'agit d'un ligament passif car à l'inverse des muscles, il s'agit d'un élément fibreux qui ne se contractent pas mais qui va se tendre ou se détendre en fonction des mouvements imposés à l'articulation.

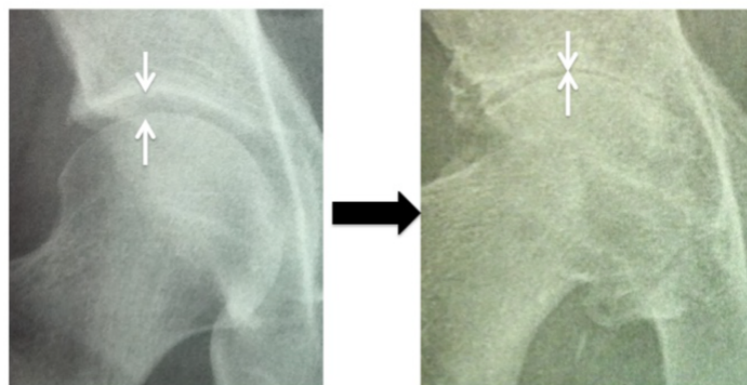
d. Rôle du cartilage dans la mobilité articulaire

La capsule articulaire est tapissée par la membrane synoviale sécrétant la synovie qui nourrit le cartilage revêtant les surfaces articulaires (tête fémorale et cotyle). En limitant le frottement des surfaces articulaires, le cartilage confère à l'articulation coxo-fémorale sa mobilité.

2. Affections justifiant la pose d'une PTH

• Indications de la PTH

L'arthrose de la hanche, ou coxarthrose, est le plus souvent une indication justifiant la pose d'une prothèse totale de hanche. L'arthrose consiste en une usure du cartilage entraînant le frottement du cotyle avec la tête fémorale. Elle est à l'origine de douleurs et de raideurs fonctionnelles.



**FIGURE 5 : RADIOGRAPHIE D'UNE ARTICULATION COXO-FÉMORALE -
CAS D'UNE ARTICULATION SAIN (À GAUCHE) ET CAS DE COXARTHROSE (À DROITE) [14]**

On distingue la **coxarthrose primaire**, lorsque l'origine de l'arthrose n'est pas identifiée, et la **coxarthrose secondaire**, lorsqu'elle est le résultat d'une pathologie identifiée (dysplasie congénitale, conflit fémoro-acétabulaire, post-traumatisme, post-infection, nécrose aseptique, arthrite inflammatoire). L'indication la plus fréquente reste de loin la coxarthrose primaire douloureuse qui diminue la qualité de vie du patient. [15] Cela est confirmé par le rapport bisannuel de 2017 sur la prothèse totale de hanche établi par la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SoFCOT) [16].

Les principaux critères conduisant à l'indication d'une PTH sont cliniques: douleur, handicap fonctionnel avec limitation du périmètre de marche et de l'amplitude articulaire, la résistance aux traitements antalgiques et les douleurs nocturnes. [17]

Concernant les **contre-indications** de la pose de PTH, il n'y a pas de consensus bien défini. Elle sera cependant essentiellement contre-indiquée dans les cas suivants [18]:

- un mauvais état général du patient présentant un risque élevé de complications per- et post-opératoires ;
- un foyer d'infection actif ;
- certaines conditions neurologiques.

En général, le médecin traitant, le chirurgien orthopédique et l'anesthésiste jugent conjointement de la faisabilité d'une arthroplastie totale au cas par cas sur la base de l'évaluation de chaque patient.

- **Nombre de pose de PTH: tendance haussière globalisée**

La demande de PTH est en constante augmentation. En France, 142 000 poses de PTH ont été réalisées en 2017 ce qui en fait l'un des actes chirurgicaux les plus fréquents réalisés dans les hôpitaux français [19]. D'autres pays présentent la même tendance. La pose de PTH a en effet plus que doublé chez les plus de 45 ans aux Etats-Unis en une décennie, passant d'un total de 138700 en 2000 à 310800 en 2010 [20].

- **Distribution au sein de la population: les jeunes séniors de plus en plus concernés**

Les jeunes séniors, ayant entre 45 et 54 ans, sont de plus en plus concernés par le port d'une PTH. Dans cette tranche d'âge, la pose de PTH a augmenté, en une décennie, de 205% contre « seulement » 92% chez les plus de 75 ans [21].

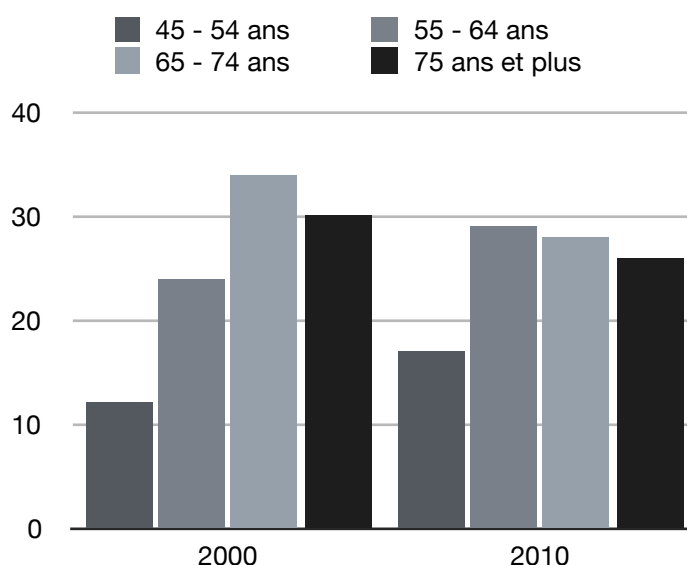


FIGURE 6 : EVOLUTION ENTRE LES ANNÉES 2000 ET 2010 DE LA DISTRIBUTION DE POSE DE PTH PAR TRANCHE D'ÂGE (EN %) AUX ÉTATS-UNIS

Des raisons pouvant expliquer le rajeunissement des patients bénéficiant d'une PTH ont été apportées par le Docteur Epinette dans un entretien accordé à la revue médicale Medscape en février 2015 alors qu'il était président de la Société Française de Chirurgie de la Hanche et du Genou (SFHG). L'avènement de nouveaux couples de frottement comme le couple céramique sur céramique offrant une meilleure longévité de la PTH, le polyéthylène hautement réticulé (HXLPE) plus résistant à la friction, la fixation double mobilité qui réduit le risque de luxation, l'usage de revêtement de surface qui favorise l'ostéointégration, ainsi que l'évolution de la pose chirurgicale de la PTH qui réduit les risques et désagréments liés à l'intervention, sont, selon lui, en partie, à l'origine d'une offre de PTH plus pertinente pour le jeune sénior. Il explique également que la demande de la part d'un plus jeune public, est motivée, non pas pour retrouver une mobilité perdue, mais pour pouvoir se remettre

à une activité plus soutenue, le sport [22]. Il s'agit en effet d'une motivation émergente ces dernières années alors qu'auparavant la pose de PTH était justifiée principalement chez la population plus âgée qui se retrouvait en situation avancée de handicap moteur d'origine ostéo-articulaire.

3. Arthroplastie totale de la hanche avec pose d'une prothèse

L'arthroplastie de la hanche consiste en la réfection chirurgicale de l'articulation coxo-fémorale avec ou sans* pose d'une prothèse de hanche (totale ou partielle).

Il s'agit d'une opération chirurgicale programmée durant en général une à trois heures, qui est réalisée, soit sous anesthésie générale soit sous anesthésie loco-régionale. Ayant chacune leurs avantages et inconvénients, une anesthésie sera privilégiée plutôt que l'autre en prenant en compte plusieurs facteurs décisionnels: le patient (âge, état physique), l'opération (durée, complexité, voie d'abord, confort per-opératoire du patient et du chirurgien), l'expérience de l'anesthésiste notamment pour l'anesthésie loco-régionale, etc. [23]

En arthroplastie totale, il existe des techniques chirurgicales classiques et mini-invasives selon différentes voies d'abord. Les voies d'abord les plus pratiquées en France sont la voie postéro-externe (environ 45% des interventions) et la voie antérieure (30% des interventions) [24]. Les techniques de chirurgie classique tendent à être remplacées par des techniques mini-invasives, qui ont l'avantage de préserver au maximum la musculature environnant l'articulation coxo-fémorale tout en réduisant la section cutanée (moins de 10 centimètres contre en moyenne 25 centimètres pour une technique de chirurgie classique).

Suite à l'opération, le patient reste hospitalisé pendant 3 à 10 jours en fonction de son état général. [25]

4. Risques liés à l'implantation d'une PTH

Bien que le risque lié à l'intervention chirurgicale reste faible, il reste toujours des risques de complications per- et post-opératoires (précoces et tardifs). [26]

* On retrouve dans la littérature la notion d'arthroplastie totale pour désigner la pose d'une prothèse totale de hanche.

- **Complications per-opératoires :**

- **hémorragies** (saignement normal des os et tissus sectionnés): les saignements sont limités par la technique chirurgicale (chirurgie mini-invasive), par hémostase locale, etc.
- **fracture d'un os** fragilisé (notamment en cas d'ostéoporose) ;
- **lésion neurologique** pouvant entraîner une paralysie du membre inférieur.

- **Complications post-opératoires précoces :**

- **hémorragies secondaires et hématomes** (rares sont ceux qui impliquent une ré-intervention). Un hématome peut être à l'origine de la compression d'un nerf entraînant une paralysie temporaire qui disparaît progressivement après son évacuation ;
- **infection du site opératoire** (rare): Pour prévenir les infections, le patient fera l'objet d'un bilan préopératoire pour éliminer tout foyer infectieux. Il reçoit en plus systématiquement une antibioprophylaxie administrée juste avant l'intervention qui est bien évidemment réalisée dans un environnement aseptique ;
- **thrombose veineuse/phlébite**: une thromboprophylaxie est administrée systématiquement (anti-coagulant administré par voie injectable ou par voie orale en fonction du patient) ;
- **inégalité de longueur** des membres inférieurs ;
- **luxation de la prothèse**, possible pendant les 6 premières semaines. Des conseils sont prodigués au patient afin d'éviter tout mouvement à risque ;
- **douleurs**: un traitement antalgique peut être prescrit (un médicament de type AINS complétant l'action de l'antalgique sera pris avec vigilance à cause de l'interaction médicamenteuse connue avec les anticoagulants par voie orale).

- **Complications post-opératoires tardives :**

- **usure**: l'usure dépend des matériaux entrant dans la composition du couple de frottement de la prothèse qui aujourd'hui présentent une bien meilleure longévité comme par exemple la céramique, le polyéthylène extra-réticulé évoqués précédemment ;
- **descellement de la prothèse** par usure, par résorption osseuse, par infection, etc. ;
- **fracture péri-prothétique** rare ;
- **fracture de la prothèse** rare.

PARTIE II : CADRE RÉGLEMENTAIRE APPLICABLE À LA PROTHESE TOTALE DE HANCHE

En introduction, on identifie la prothèse totale de hanche (PTH) comme étant un dispositif médical. Qu'est-ce qui nous permet de confirmer cette assertion ? Dans un premier temps, nous allons introduire le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. Dans un deuxième temps, nous vérifierons l'applicabilité de ce règlement à la PTH puis nous déterminerons les dispositions réglementaires qui lui sont applicables.

SECTION 1 : Introduction au règlement (UE) 2017/745

I. Les institutions européennes à l'origine de la réglementation

La Commission européenne, le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne sont les trois principales institutions de l'Union européenne (UE) constituant le « triangle institutionnel » qui est à l'origine des prises de décision applicables au sein de l'UE. Les décisions prises par l'UE sont, entre autres, des actes législatifs (règlement*, directive†, etc.). Les actes législatifs sont proposés par la Commission européenne au Parlement et au Conseil de l'UE qui, le plus souvent, les adoptent conjointement. [27]

* Un **règlement** est un acte législatif juridiquement contraignant. En effet, il doit être appliqué dans son intégralité, uniformément, dans tous les États membres de l'Union européenne sans exception.

† Une **directive** est un acte législatif fixant des objectifs à tous les États membres de l'UE. Elle instaure une obligation de résultat mais chaque État membre reste libre de mettre en place ses propres mesures pour atteindre les objectifs fixés par la directive. Dans cette optique, chaque État membre transpose la directive en droit national en faisant entrer en vigueur des mesures législatives, réglementaires ou administratives. Les États membres disposent d'un délai de transposition fixé par la directive (en général deux ans). Les États membres doivent informer la Commission européenne des mesures prises pour l'application de la directive. Lorsqu'un pays ne transpose pas une directive, la Commission européenne peut engager une procédure d'infraction devant la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE).

II. Historique du cadre réglementaire relatif aux dispositifs médicaux

1. Ancienne réglementation : la directive 93/42/CEE

Trois directives établies selon la « nouvelle approche » ont été adoptées dans les années 1990 en vue d'harmoniser la réglementation de la mise sur le marché des dispositifs médicaux au sein de l'Union européenne* :

- la **Directive 93/42/CEE** du Conseil, du 14 juin 1993, relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux ;
- la **Directive 90/385/CEE** du Conseil, du 20 juin 1990, relative au dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) ;
- la **Directive 98/79/CE** du Parlement européen et du Conseil, du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Des directives additionnelles sont venues compléter ou modifier ces directives en vue d'apporter des précisions applicables à certains types de dispositifs† ‡ :

- la **Directive 2000/70/CE** relative aux dispositifs médicaux contenant des dérivés stables du sang ou du plasma humain ;
- la **Directive 2001/104/CE** relative aux dispositifs médicaux contenant des dérivés stables du sang ou du plasma humain (modifie la directive 2000/70/CE) ;
- le **Règlement (CE) n° 1882/2003** portant adaptation à la décision 1999/468/CE du Conseil, des dispositions relatives aux comités assistant la Commission dans l'exercice de ses compétences d'exécution prévues dans des actes soumis à la procédure visée à l'article 251 du traité CE ;
- la **Directive 2003/12/CE** relative à la re-classification des implants mammaires ;
- la **Directive 2003/32/CE** relative aux dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale ;

* La Commission européenne (CE) est aussi à l'origine de l'élaboration des guides MEDDEV visant à rendre plus explicite certaines dispositions prévues par les directives en couvrant des sujets généraux ou spécifiques à certains groupes de dispositifs. En apportant une ligne directrice en vue de l'application de ces directives, ils visent à uniformiser leur interprétation et ainsi leur transposition en droit national. Ils n'ont aucune valeur légale et aucun caractère obligatoire - seule l'interprétation des directives par la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) est considérée comme officielle.

† En vue de faciliter la lecture des directives modifiées par de nouvelles dispositions, la Commission européenne a établi des textes dits « consolidés » comme c'est le cas pour la directive 93/42/CEE.

‡ Plusieurs directives peuvent couvrir un même dispositif médical. Par exemple, une prothèse de hanche est couverte à la fois par la directive 93/42/CEE et la directive 2005/50/CE la complétant.

- la **Directive 2005/50/CE** relative à la re-classification des implants orthopédiques (genou, hanche et épaule) ;
- la **Directive 2007/47/CE** modifiant la directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux (93/42/CEE) et la directive relative à mise sur le marché des produits biocides (98/8/CE).

Toutes les directives citées précédemment ont été transposées en droit national dans chaque État membre de l'UE. En France, les actes transposant ces directives sont regroupés dans le Code de la santé publique (CSP).

2. Nouvelle réglementation : le règlement (UE) 2017/745

Le **Règlement (UE) 2017/745** du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux est entré en vigueur le 26 mai 2017.

Ce texte **modifie** :

- la **directive 2001/83/CE** du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;
- le **règlement (CE) n° 178/2002** du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires ;
- le **règlement (CE) n° 1223/2009** du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

Il **abroge** :

- la **Directive 93/42/CEE** du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux ;
- la **Directive 90/385/CEE** du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives au dispositifs médicaux implantables actifs.

a. Les raisons du changement

Plusieurs raisons [28] sont à l'origine de la remise en cause de la capacité de la directive 93/42/CEE à assurer la sécurité des patients et de la santé publique et ont ainsi motivé les institutions européennes à réfléchir à l'élaboration d'une nouvelle réglementation.

• L'ancienneté de la directive 93/42/CEE

La réglementation relative aux dispositifs médicaux date des années 1990 ; or les progrès technologiques et scientifiques ont été très importants sur les 25 dernières années. Toute réglementation relative à un secteur innovant comme celui des dispositifs médicaux doit faire l'objet d'une révision régulière.

• Les faiblesses de l'acte juridique qu'est la directive

Une directive renseigne les États membres de l'Union européenne sur les objectifs qui doivent être atteints afin de garantir la mise sur le marché de dispositifs médicaux performants et sûrs vis-à-vis de leurs utilisateurs. Sur la base de leur interprétation du texte, chaque État membre le transpose en droit national. Les États membres ont effectivement la liberté de mettre en place leurs propres mesures réglementaires au niveau national dès lors qu'ils atteignent les résultats qui leur sont exigés par les institutions européennes.

Pour les directives relatives aux dispositifs médicaux, il s'est avéré que les États membres interprètent et appliquent les règles de manière différente conduisant alors à des niveaux de protection de la santé du patient et des tiers différents entre les États membres. L'adoption d'un règlement européen est alors un moyen pour s'assurer que les règles soient appliquées uniformément sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne.

• Le besoin de plus de transparence

Les utilisateurs (patients et professionnels de santé) et plus largement le grand public n'ont accès ni aux informations relatives aux dispositifs médicaux commercialisés ni aux données cliniques prouvant la sécurité et la performance des dispositifs médicaux.

- **La nécessité d'une meilleure traçabilité**

Il a été constaté que l'identification de tous les maillons de la chaîne d'approvisionnement comme les fournisseurs de certains dispositifs médicaux n'étaient pas toujours possible -cela est essentiel en particulier lorsqu'il s'agit de rappeler/suspendre/retirer un dispositif médical.

- **L'émergence de scandales sanitaires largement médiatisés**

Au cours de la dernière décennie, le secteur du dispositif médical a été secoué par diverses affaires ayant été relayées par les médias, comme par exemple, en 2010, l'affaire des prothèses mammaires frauduleuses de la société Poly Implant Prothèse (PIP), ou en 2012, l'affaire dénonçant les éventuels préjudices que risquent les patients porteurs de prothèses de hanche ASP à couple de frottement métal sur métal de la société DePuy Synthes.

Ces événements n'ont cependant pas constitué l'élément déclencheur de l'élaboration de la nouvelle réglementation. En effet, la Commission européenne travaillait déjà, avant la survenue de ces scandales, à l'établissement d'une nouvelle réglementation dont elle avait proposé une refonte en 2009 [29]. Toutefois, l'analyse approfondie de ces événements a permis de confirmer la robustesse des propositions, notamment celles relatives à la sécurité des utilisateurs, afin d'éviter la survenue d'événements similaires.

b. Principaux objectifs du règlement (UE) 2017/745

En accord avec les principaux éléments perfectibles relevés dans le paragraphe précédent, les principaux objectifs de la réglementation furent alors les suivants [30] [31][32]:

- adapter le cadre réglementaire au **contexte scientifique et technologique** d'aujourd'hui et ainsi combler certains vides juridiques ;
- **uniformiser l'application** des dispositions réglementaires entre tous les États membres **par l'adoption d'un règlement** et non d'une directive ;
- resserrer le niveau d'exigences en particulier pour les dispositifs médicaux à haut risque ;
- améliorer la **traçabilité** avec, entre autres, la mise en place d'un système d'identification unique du dispositif (IUD) et l'enregistrement des opérateurs économiques ;

- renforcer l'encadrement réglementaire des **investigations cliniques et des données cliniques** nécessaires à l'évaluation des dispositifs médicaux en pré- et post-commercialisation ;
- améliorer la **transparence des organisations** et activités nationales avec notamment la mise en place d'une base de données accessible au public ;
- rendre plus rigoureuse la **sélection des organismes d'évaluation de la conformité** (organismes notifiés) et renforcer leur **surveillance** ;
- renforcer la surveillance pré et post-commercialisation des dispositifs médicaux.

c. Mise en oeuvre progressive de la nouvelle réglementation

Le règlement (UE) 2017/745 a été publié le 05 avril 2017 au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) et est entré en vigueur le 26 mai 2017. La directive 93/42/CEE reste valide et ne sera abrogée que le 26 mai 2020, date à laquelle l'application du nouveau règlement sera obligatoire. En effet, un délai d'implémentation est laissé aux acteurs concernés afin qu'ils puissent prendre les mesures nécessaires en vue de se conformer aux nouvelles dispositions réglementaires prévues par le nouveau règlement.

D'éventuels actes d'exécution* sont amenés à être publiés par la Commission européenne afin de préciser ce règlement, le cas échéant.

Certaines dispositions du règlement ne sont pas encore applicables et leur implémentation s'échelonne à partir de la date d'entrée en vigueur du texte jusqu'à la date de son application obligatoire, voire au delà.

* Suite à l'adoption d'un acte législatif, la Commission européenne, sous la supervision de comités composés de représentants des états membres de l'UE, peut adopter des **actes d'exécution** (juridiquement contraignants) afin de fixer des conditions garantissant l'application uniforme de la législation de l'UE. Elle peut adopter aussi des **actes délégués** (juridiquement contraignants) afin de compléter ou modifier des éléments d'un acte législatif en accord avec l'évolution du secteur du dispositif médical.

Objet	Calendrier
Publication au JOUE du règlement (UE) 2017/745	5 avril 2017
Entrée en vigueur du règlement (UE) 2017/745	26 mai 2017
Période de transition: Co-validité de la directive 93/42/CEE et du règlement (UE) 2017/745: la certification selon l'un ou l'autre acte juridique dépendra de l'avancée des notifications des organismes notifiés.	Délai de 3 ans à compter du 26 mai 2017 au 26 mai 2020
Application obligatoire du règlement (UE) 2017/745	26 mai 2020
Abrogation de la directive 93/42/CEE impliquant la fin des certifications CE selon cette directive	26 mai 2020
Dernier certificat CE établi selon l'annexe IV n'est plus valable	26 mai 2022
Arrêt de la commercialisation des DMs certifiés CE selon la directive 93/42/CEE (stocks concernés)	26 mai 2024

**TABLEAU 2 : IMPLÉMENTATION DU RÈGLEMENT (UE) 2017/745 -
CALENDRIER PRÉVISIONNEL (NON EXHAUSTIF)**

En accord avec ce calendrier prévisionnel, on peut distinguer trois situations générales [33] pouvant se présenter aux fabricants de dispositifs médicaux pendant la période de transition réglementaire.

- **Modification d'un dispositif médical**

Dans le cas où un dispositif médical, déjà certifié CE et actuellement commercialisé, serait concerné par une ou des modifications substantielles impliquant une réévaluation par un organisme notifié pendant la période de transition, son fabricant devra modifier le dossier de marquage CE correspondant conformément au nouveau règlement.

- **Changement de classe prévue par le règlement (UE) 2017/745**

Un dispositif médical actuellement commercialisé qui serait concerné par un changement de classe selon le nouveau règlement doit être mis en conformité avec celui-ci pour le 26 mai 2020.

- **Nouveau dispositif médical**

Le fabricant d'un nouveau dispositif médical, dont le niveau de classification implique une évaluation initiale de conformité par un organisme notifié afin de se voir octroyer le droit d'y apposer un marquage CE, peut faire en théorie la demande d'une certification CE selon la directive 93/42/CEE jusqu'au 26 mai 2020. Comme tout dispositif médical certifié CE selon la directive 93/42/CEE ne pourra plus être commercialisé en 2024, il convient que le dispositif soit conforme aux exigences du nouveau règlement car il devra de toute manière être certifié ultérieurement par un organisme notifié qui aura été désigné en application du nouveau règlement par l'autorité responsable des organismes notifiés (AR) de l'État dans lequel il siège.

III. Réglementation de type « nouvelle approche » et présomption de conformité aux exigences essentielles

Le règlement (UE) 2017/745, comme les directives qui l'ont précédé, a été élaboré selon le principe de la « nouvelle approche » qui repose sur deux principes* :

- la **détermination d'exigences essentielles** qui sont des objectifs fixés par le règlement et que les États membres doivent atteindre avec obligation de résultat ;
- la **mise en oeuvre de procédures d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles**.

1. Le respect des exigences essentielles

a. Les normes harmonisées

Afin d'assurer le respect des exigences essentielles, un système de normalisation vient en soutien d'une réglementation de type nouvelle approche en décrivant des solutions/prescriptions permettant d'atteindre les objectifs fixés dans la réglementation au moyen de normes dites harmonisées. Elles s'appliquent, entre autres, aux exigences relatives aux systèmes de gestion de la qualité, à la gestion des risques, aux systèmes de surveillance après commercialisation, aux investigations cliniques, à l'évaluation clinique ou au suivi clinique après commercialisation (SCAC). L'élaboration d'une norme harmonisée en application

* ref. [1]

d'une réglementation se fait sur demande de normalisation officielle de la Commission européenne* auprès de l'organisme européen de normalisation compétent †. Une fois établie par l'organisme de normalisation, la norme est soumise à la Commission européenne qui prendra la décision de citer la référence de la norme au Journal Officiel de l'Union européenne (JOUE) ‡.

Il existe deux types de normes :

- les **normes horizontales** qui couvrent une thématique générale comme par exemple la norme ISO 13485 « Système de management qualité - exigences réglementaires » ;
- les **normes verticales** ou spécifiques qui concernent un groupe de dispositif comme par exemple la norme ISO 21535 « Implants chirurgicaux non actifs - impacts de remplacement de l'articulation - exigences spécifiques aux implants de remplacement de l'articulation de la hanche ».

Les dispositifs médicaux conçus selon les prescriptions de normes harmonisées sont présumés conformes aux exigences essentielles fixées par la réglementation en vigueur. Cette présomption de conformité est valable tant que le dispositif reste techniquement inchangé (conception, matériaux constitutifs, origine des éléments constitutifs, procédés de fabrication, etc.).

Les normes harmonisées ont un caractère volontaire c'est à dire que le fabricant reste libre de choisir d'atteindre les objectifs fixés par la réglementation par d'autres moyens. Dans certains cas, il se peut qu'il n'existe tout simplement pas encore de normes applicables à un dispositif (ou à un procédé ou à un système). Le cas échéant, le fabricant peut se conformer à d'autres solutions de son choix dès lors qu'elles garantissent un niveau élevé de sécurité et de performance, au moins équivalent à celui prévu par les normes harmonisées si elles existent.

Les normes harmonisées citées au JOUE font partie du droit de l'UE, et, bien que les normes aient un caractère volontaire, les juges de l'UE sont compétents pour les

* Article 2 du règlement (UE) n° 1025/2012.

† L'organisation de normalisation concernée est en général le Comité Européen de Normalisation (CEN).

‡ La liste des normes harmonisées sous la directive 93/42/CEE publiée au JOUE est accessible sur la page du site internet de la Commission européenne: <http://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/medical-devices>. Une liste mise à jour de normes harmonisées sous le règlement (UE) 2017/745 devrait lui succéder.

interpréter notamment en cas de litiges survenant dans le cadre d'un contrat où elles seraient citées. [34]

b. Les spécifications communes

La Commission européenne prévoit l'adoption de spécifications communes au moyen d'actes d'exécution *:

- lorsqu'il n'existe pas de normes harmonisées, ou,
- lorsque les normes harmonisées applicables ne suffisent pas à établir une présomption de conformité, ou,
- lorsqu' « *il y a lieu de répondre à des préoccupations de santé publique en ce qui concerne les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I, la documentation technique prévue aux annexes II et III, l'évaluation clinique et SCAC prévus à l'annexe XIV ou les exigences relatives aux investigations cliniques énoncées à l'annexe XV* ».

C'est le cas pour certains groupes de produits n'ayant pas de destination médicale† « *mais qui sont similaires à des dispositifs médicaux de par leur fonctionnement et leur profil de risque* »‡.

Une spécification commune est « un ensemble d'exigences techniques et/ou cliniques, autres qu'une norme, offrant un moyen de se conformer aux obligations légales applicables à un dispositif, à un procédé ou à un système ». Les spécifications communes doivent porter au moins sur l'application de la gestion des risques, et si nécessaire sur l'évaluation clinique en ce qui concerne la sécurité. Les spécifications communes ne sont pas destinées à être utilisées pour évaluer la conformité de dispositifs analogues ayant une destination médicale et reposant sur une technologie similaire. Quant aux dispositifs ayant à la fois une destination médicale et une destination non médicale, ils doivent respecter les exigences applicables aux deux types de dispositifs§.

* Article 9, règlement (UE) 2017/745.

† La liste de ces groupes de produits est disponible en annexe XVI du règlement (UE) 2017/745.

‡ Considérant 12, règlement (UE) 2017/745.

§ Article 2, règlement (UE) 2017/745.

En l'absence de spécification commune ou bien si le fabricant ne souhaite pas suivre une spécification commune, il peut se conformer à d'autres solutions de son choix dès lors qu'elles garantissent un niveau élevé de sécurité et de performance au moins équivalent à celui prévu par les spécifications communes, si elles existent.

Comme cela est valable pour les normes harmonisées, les dispositifs conçus selon les prescriptions d'une spécification commune sont alors présumés conformes aux exigences essentielles fixées par la réglementation.

2. Mise en oeuvre de procédures d'évaluation de la conformité

Une évaluation de conformité fait intervenir un organisme d'évaluation de la conformité qui aura été désigné en application du règlement (UE) 2017/745 - l'organisme désigné est alors juridiquement reconnu comme étant un organisme notifié (ON). La Commission européenne a établi différentes procédures en fonction, notamment, de la classe de risque à laquelle appartient un dispositif médical. Plus de précisions sur les procédures d'évaluation de conformité sont apportées ultérieurement ci-après. L'évaluation de la conformité permet donc de confirmer la conformité aux exigences essentielles du dispositif médical et de son système qualité. Si tel est le cas, le fabricant est autorisé à apposer un marquage CE sur son dispositif avant de le mettre sur le marché.

IV. Les parties prenantes au règlement (UE) 2017/745

1. La Commission européenne (CE)

La **Commission européenne**, indépendante des États membres de l'Union européenne, représente les intérêts de l'Union Européenne.

À l'origine de l'élaboration du règlement (UE) 2017/745, la Commission européenne coordonne la régulation du secteur, avec le soutien du groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM) et en collaboration avec les autorités nationales compétentes de chaque État membre.

Missions de la Commission européenne dans le cadre des dispositifs médicaux :

- veille du respect de la réglementation en vigueur ;
- représentation de l'Union européenne au niveau international (contribution à l'harmonisation de la réglementation internationale via notamment sa participation à l'International Medical Device Regulators' Forum ou IMDRF) ;
- présidence du groupe de coordination en terme de dispositifs médicaux (GCDM) ;
- membre au sein du Notified Bodies Operations Group (NBOG) ;
- adoption d'actes d'exécution et d'actes délégués dans le cadre du règlement (UE) 2017/745 ;
- révision régulière de la réglementation relative aux dispositifs médicaux (proposition au Parlement et au Conseil de l'UE de projets de procédures législatives pour adoption).

2. Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux

La mise en place d'un groupe de coordination des autorités nationales en matière de dispositifs médicaux (GCDM) est une nouvelle disposition prévue par le règlement (UE) 2017/745. Ce groupe est composé d'experts représentant l'autorité compétente de chaque État membre. Chaque état membre désigne pour un mandat de trois ans renouvelable, un ou deux titulaire(s) et un ou deux suppléant(s). Le groupe, présidé par un représentant de la Commission européenne, se réunit selon un calendrier régulier et ponctuellement à la demande de la Commission ou d'un État membre. Les décisions sont prises de préférence par consensus ou autrement par vote à la majorité (1 voix par État membre).

Missions du GCDM :

- contribution à l'évaluation des demandes de désignation des organismes d'évaluation de la conformité ;
- contribution à l'élaboration d'orientation pour une application efficace et harmonisée du nouveau règlement ;
- contribution à l'élaboration de normes, de spécifications communes, d'orientations ;
- assistance aux autorités compétentes des États membres dans leurs activités de coordination ;

- émission de conseils et avis à la Commission européenne ;
- contribution à l'harmonisation des pratiques administratives dans les états membres.

3. Agences nationales de santé (ou Autorités Compétentes)

L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) représente l'autorité compétente (AC) pour les dispositifs médicaux sur le territoire national français.

Missions des AC en matière de DM - exemple de l'ANSM [35] *:

- **évaluation, désignation et surveillance des organismes notifiés** en France. En France, c'est l'ANSM qui évalue les demandes de désignation des organismes candidats en qualité d'autorité responsable des organismes notifiés (AR) - l'AR pouvant être ou ne pas être une entité juridique distincte de l'autorité compétente nationale ;
- **participation au contrôle des compétences des autres AR** conjointement avec la Commission européenne dont les rapports seront rendus public (l'ANSM fera à son tour également l'objet d'un contrôle tous les trois ans par ses pairs) ;
- **évaluation et autorisation des investigations cliniques** devant être menées en France (l'ANSM peut être amenée à coordonner ou à contribuer à l'évaluation d'une investigation clinique devant être conduite en France et dans d'autres pays de l'UE dans le cadre spécifique d'une procédure d'évaluation coordonnée) ;
- **activités de matériovigilance** - centralisation et évaluation des signalements - en collaboration avec les fabricants de dispositifs médicaux ;
- membre du Groupe de coordination en terme de dispositifs médicaux (GCDM) ;
- membre du Notified Bodies Operations Group (NBOG) [36] ;
- **surveillance du marché des dispositifs médicaux en collaboration avec les autres autorités compétentes†** (évaluation de la documentation technique et évaluation d'échantillons mis à disposition gratuitement sur demande aux opérateurs économiques; inspections annoncées et, si nécessaire, inspections

* Articles 35 & 37 & 93, règlement (UE) 2017/745.

† Les autorités compétentes établissent et partagent avec les autres autorités compétentes et la Commission européenne, le résumé annuel des résultats de leurs activités de surveillance, les rapports d'inspection, autres documents appropriés, par l'intermédiaire du système électronique relatif à la surveillance de marché (via EUDAMED).

inopinées dans les locaux des opérateurs économiques, des fournisseurs, des sous-traitants, dans les installations des utilisateurs professionnels). Les autorités compétentes peuvent à tout moment prendre des mesures de police sanitaire de mise en conformité ou d'interdiction de mise sur le marché.

4. Organismes Notifiés (ON)

Un organisme d'évaluation de la conformité est « en charge des activités d'évaluation de la conformité par un tiers, y compris l'étalonnage, la mise à l'essai, la certification et l'inspection »*. L'organisme notifié est « un organisme d'évaluation de la conformité désigné en application du [règlement (UE) 2017/745], [par une autorité responsable des organismes notifiés] »†. Les organismes notifiés interviennent dans l'évaluation des dispositifs médicaux ‡ avant leur mise sur le marché.

En vue d'obtenir la désignation en application du règlement (UE) 2017/745, les organismes candidats doivent déposer une demande de notification auprès de l'Autorité Responsable des organismes notifiés de l'État membre dans lequel il sont établis§. Le dossier de désignation doit préciser, entre autres, les activités d'évaluation de la conformité et les dispositifs médicaux pour lesquels l'organisme candidat souhaite être agréé. L'évaluation de la demande de désignation, dont la durée estimée est de dix-huit mois [37], s'effectue selon une procédure collégiale d'examen impliquant des délais standardisés. L'évaluation de la demande de désignation porte essentiellement sur le respect de la part des organismes candidats à un certain niveau d'exigences quant à leur structure organisationnelle et sa gestion de la qualité, à leur devoirs professionnels (indépendance, impartialité, confidentialité), à la disponibilité et à la qualification du personnel (notamment en terme de critères liés à la compétence des experts dans les domaines d'activités pour lesquels ils souhaitent être agréés), à la qualité de l'évaluation de conformité**. L'organisme nouvellement notifié se voit attribuer un numéro d'enregistrement. Un

* Article 2(41), règlement (UE) 2017/745.

† Article 2(42), règlement (UE) 2017/745.

‡ Un organisme notifié n'intervient pas dans l'évaluation de certains dispositifs appartenant à la classe de risque Ia.

§ On rappelle qu'en France, c'est l'ANSM qui évalue les demandes de désignation des organismes candidats en qualité d'AR.

** Les exigences incombant aux organismes notifiés relatives à l'évaluation de conformité sont précisées en particulier en annexe IV du règlement (UE) 2017/745.

organisme notifié sous l'ancienne directive 93/42/CEE conserve toutefois son numéro d'immatriculation à l'issue de la nouvelle notification pour le règlement (UE) 2017/745. Aujourd'hui en France, le G-MED est le seul organisme notifié par l'ANSM pour l'ancienne directive 93/42/CEE (il conservera le numéro 0459) [38].

Des demandes de désignation en application du nouveau règlement (UE) 2017/745 ont été déposées par certains organismes notifiés et sont en cours d'évaluation par les autorités. Les premières notifications* sont attendues pour l'été 2019. [39]

Missions d'un organisme notifié :

- **évaluation de la conformité** du système de management qualité (QMS) du fabricant et du dispositif médical lui-même selon la procédure choisie par le fabricant ;
- **délivrance du certificat de conformité UE** ;
- **communication avec l'AR** de l'État dans lequel il est établi quant aux certificats qu'il délivre/modifie/complète/suspend/retire/refuse et de toute autre information additionnelle qu'il juge bon de communiquer ;
- **surveillance des fabricants** (audits de suivi/de renouvellement/inopinés) ;
- **évaluation des modifications** mineures et substantielles impactant des dispositifs médicaux certifiés et commercialisés.

5. Les opérateurs économiques

a. Le fabricant

Le fabricant est « *une personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque* »†. Les institutions européennes font peser la responsabilité juridique sur le fabricant, qu'il conçoive, fabrique ou retrace un dispositif médical lui-même ou bien qu'il sous-traite une ou plusieurs de ces activités. En effet, le règlement dresse un certain nombre d'obligations incombant au fabricant qui doit s'assurer que le dispositif médical a été

* La liste des organismes notifiés en application du nouveau règlement paraîtra au JOUE et sur le système électronique NANDO de la Commission Européenne accessible en ligne.

† Article 2(30), règlement (UE) 2017/745.

conçu et fabriqué ou retraité conformément en vue de sa mise sur le marché. Dans le cas contraire, le fabricant devra prendre les mesures correctives nécessaires.

Missions et obligations du fabricant ^{*}:

- conception, fabrication d'un ou plusieurs dispositifs médicaux (ou délégation de ces activités) conformément aux exigences de la réglementation en vigueur ;
- maintien de la conformité du ou des dispositif(s) aux exigences de la réglementation en vigueur ;
- mise en oeuvre et maintien d'un système de management de la qualité (SMQ) conforme en adéquation avec la taille de l'entreprise et ses activités, le type et la classe de risque du ou des dispositif(s) concerné(s) ;
- mise en oeuvre et maintien d'un système de gestion des risques ;
- rédaction de la documentation technique (DT)[†] dont la revue par l'organisme notifié constituera la base pour l'évaluation de conformité aux exigences essentielles ;
- maintien à jour de la DT tout au long du cycle de vie du dispositif et tenue à la disposition des autorités compétentes ;
- le cas échéant, mise à la disposition du mandataire de la DT nécessaire ;
- établissement et mise à jour de la déclaration de conformité UE et apposition d'un marquage CE sur l'étiquetage du dispositif médical sur base d'une certification UE délivrée par l'organisme notifié ;
- mise en place d'un système de surveillance après commercialisation (matéiovigilance, suivi clinique après commercialisation SCAC) ;
- collaboration et communication avec les autorités compétentes (le cas échéant, via le mandataire) ;
- usage des divers systèmes électroniques de la base de données EUDAMED (enregistrement des dispositifs médicaux et enregistrement de ses coordonnées de contact, demande d'autorisation d'investigation clinique, matéiovigilance, etc.) ;
- apposition de l'identifiant unique du dispositif (IUD) sur l'étiquetage et enregistrement dans la base de données EUDAMED ;

^{*} Article 10, règlement (UE) 2017/745.

[†] conformément aux annexes II et III du règlement (UE) 2017/745.

- accomplissement des activités réglementaires par l'intermédiaire d'un chargé des affaires réglementaires, présent ou non sur site, qui répond à un certain niveau de qualification.

- **Cas particulier de l'own brand labeller (OBL) [40]**

Il convient d'évoquer enfin la notion d' « Own Brand Labeller » (OBL). L'OBL est un fabricant qui achète un dispositif médical marqué CE à un autre fabricant dit « Original Equipment Manufacturer » (OEM), pour le mettre sur le marché sous son propre nom. L'OBL devient alors la personne réglementairement responsable* de la conception, de la fabrication, conditionnement, étiquetage, etc, du dispositif médical, que ces opérations soient effectuées par lui-même ou par des sous-traitants. L'OEM devient quant à lui le sous-traitant ou le fournisseur de l'OBL. Les obligations qui lient l'OBL et l'OEM doivent être définies dans un contrat. Par le passé, il avait été constaté à maintes reprises, lors d'inspections menées par l'ANSM, des manquements de la part de certains OBL quant à leurs responsabilités vis-à-vis de la rédaction et du maintien à jour de la documentation technique. La Commission européenne avait alors publié des recommandations générales en cas d'externalisation de la production auprès de sous-traitants ou de fournisseurs dans lesquelles ils réaffirmaient la responsabilité du fabricant y compris dans le cas de sous-traitance totale des opérations.

b. Le mandataire

Le mandataire est « une personne physique ou morale établie dans l'Union ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant, situé hors de l'Union, pour agir pour le compte du fabricant aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées liées aux obligations incombant à ce dernier [...] »†. Un mandataire intervient donc lorsque le siège social du fabricant n'est pas localisé dans un des États membres de l'UE.

Le mandataire accepte une désignation (ou mandat) de la part du fabricant par écrit pour qu'elle soit valable. Le mandat s'applique à au moins tous les dispositifs médicaux d'un même groupe générique (ensemble de dispositifs destinés à un usage identique ou similaire, ou possédant une technologie commune permettant

* Les responsabilités prévues à l'article 10 du règlement (UE) 2017/745 qui incombent au fabricant reviennent à l'OBL.

† Article 2(32), règlement (UE) 2017/745.

une classification générique de ces dispositifs sans prise en compte de leurs caractéristiques particulières). Les missions incombant au mandataire, convenues avec le fabricant, sont détaillées dans le mandat. Une copie du mandat est remis à l'autorité compétente de l'État où siège le mandataire, si celle-ci en fait la demande. Le fabricant ne peut désigner qu'un seul mandataire mais peut cependant choisir de le changer. Les modalités de changement sont définies dans un accord écrit * entre le fabricant, le nouveau mandataire et le mandataire sortant.

Missions et obligations du mandataire :

Un minimum de tâches administratives doivent obligatoirement être accomplies par le mandataire †:

- mise à disposition de la documentation technique, la déclaration de conformité UE et, le cas échéant, le certificat UE qui seraient demandés par les autorités compétentes. Le mandataire a le devoir de vérifier au préalable que ces documents sont conformes à la réglementation en vigueur ;
- coopération avec les autorités compétentes (le cas échéant, communication de la mise en place de mesures préventives et correctives par le fabricant) ;
- communication au fabricant des réclamations, signalements des incidents supposés liés à(aux) dispositif(s) relevant de son mandat ;
- accomplissement des activités réglementaires par l'intermédiaire d'un chargé des affaires réglementaires qui répond à un certain niveau de qualification ‡;
- enregistrement de ses coordonnées dans la base de données EUDAMED.

Le fabricant ne délègue certainement pas toutes ses obligations réglementaires §, à savoir, la conception et la fabrication conformément au règlement, la mise en oeuvre et le maintien d'un système de gestion de risques, l'évaluation clinique, la rédaction et mise à jour de la documentation technique, la déclaration de conformité UE et l'apposition du marquage CE, les obligations liées au système IUD, l'enregistrement des dispositifs médicaux et du fabricant, le système de management qualité, le système de surveillance après commercialisation, l'étiquetage, la mise en conformité,

* Le contenu de l'accord entre mandataire et fabricant est prévu à l'article 12 du règlement (UE) 2017/745.

† Article 11(3), règlement (UE) 2017/745.

‡ Article 15, règlement (UE) 2017/745.

§ Article 11(4), règlement (UE) 2017/745.

le cas échéant. Le mandataire a le devoir de mettre fin au mandat si le fabricant ne respecte pas les obligations qui lui incombent - le mandataire a contrairement au droit classique connu en droit civil, l'obligation réglementaire de contrôler son mandant [41].

Dans le cas où un dispositif serait défectueux et causerait des dommages, le mandataire et le fabricant partageraient la responsabilité juridique* lorsque le fabricant n'a pas satisfait à ses obligations générales†.

c. L'importateur

Un importateur est « une personne physique ou morale établie dans l'Union européenne qui met un dispositif provenant d'un pays tiers sur le marché de l'Union européenne »‡.

Seuls les dispositifs conformes aux exigences de la réglementation en vigueur peuvent être mis sur le marché. Dans cette optique, l'importateur, responsabilisé par le règlement§, doit s'assurer que le fabricant qui le précède dans la chaîne d'approvisionnement a satisfait à l'évaluation de conformité. Si tel n'est pas le cas, l'importateur en informe le fabricant, le mandataire afin que les mesures correctives soient prises (mise en conformité). Avant l'importation d'un dispositif, il doit par conséquent vérifier avant que :

- le dispositif médical porte un marquage CE ;
- une déclaration de conformité UE du dispositif a été établie ;
- le fabricant est identifié et qu'il a désigné un mandataire ;
- le dispositif répond aux exigences en terme d'information produit (étiquetage, notice d'utilisation) et en terme de traçabilité (apposition de l'IUD et enregistrement dans les base de données EUDAMED).

* Cette responsabilité juridique solidaire encourue par le mandataire est remise en question par les auteurs (Garnier E., Perroy A-C) de l'article intitulé « *Le règlement européen N°2017/745 sur les dispositifs médicaux: une clarification des responsabilités des opérateurs économiques* » de l'édition de février 2018 de la Revue de Droit Sanitaire et Social.

† Considérant 35, règlement (UE) 2017/745.

‡ Article 2(33), règlement (UE) 2017/745.

§ Article 13(1-2), règlement (UE) 2017/745.

Autres obligations incombant à l'importateur dans le cadre de ses activités :

- apposition de ses coordonnées sur le dispositif/conditionnement/document joint au dispositif ;
- enregistrement de ses coordonnées dans la base de données EUDAMED ;
- collaboration avec le fabricant, le mandataire et l'autorité compétente ;
- mise en oeuvre et maintien d'un registre des réclamations, des dispositifs non conformes, des rappels, des retraits afin d'être en mesure de communiquer toute information pouvant lui être demandée par le fabricant, le mandataire, le distributeur ;
- mise à disposition gratuitement d'échantillons du dispositif aux autorités compétentes dans le cadre de la surveillance après commercialisation ;
- vérification constante de la conformité et de la sécurité du produit, et, si tel n'est pas le cas ou s'il subsiste un doute, il en informe le fabricant, le mandataire, l'autorité compétente pour la mise en place de mesures correctives (mise en conformité, rappel, retrait).

d. Le distributeur

Un distributeur* est une « personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement, autre que le fabricant ou l'importateur, qui met un dispositif à disposition sur le marché, jusqu'au stade de sa mise en service. »†.

En tant que maillon de la chaîne d'approvisionnement le distributeur est responsabilisé juridiquement comme l'importateur par la réglementation. Il doit en effet s'assurer lui aussi que le fabricant a satisfait à l'évaluation de conformité‡.

Dans le cas d'un dispositif importé, il a en outre une activité de contrôle sur l'importateur qui le précède dans la chaîne d'approvisionnement. Par conséquent, le distributeur doit vérifier que :

- le dispositif médical porte un marquage CE ;
- une déclaration de conformité UE du dispositif a été établie ;
- le fabricant est identifié (et qu'il a désigné un mandataire, le cas échéant);

* Le champ des activités du distributeur n'est toutefois pas explicite dans l'article 14 du règlement (UE) 2017/745 mais selon le considérant 28 les activités du distributeur « *sont censées comprendre l'acquisition, la détention et l'offre de dispositifs* ». Aussi, le distributeur au détail (vente au public) s'inscrit dans le champ de la précédente définition et ainsi le pharmacien d'officine est donc lui aussi soumis aux obligations incombant au distributeur.

† Article 2(34), règlement (UE) 2017/745.

‡ Article 14(1-2), règlement (UE) 2017/745.

- le cas échéant, l'importateur a bien renseigné ses coordonnées sur le dispositif ou dans un document joint et dans la base de données EUDAMED ;
- le dispositif répond aux exigences en terme d'information produit (étiquetage, notice d'utilisation) et en terme de traçabilité (apposition de l'IUD et enregistrement dans les base de données EUDAMED).

Autres obligations incombant au distributeur dans le cadre de ses activités* :

- mise à disposition des informations et documents afférents au dispositif médical nécessaires à la démonstration de conformité du dispositif dont le distributeur dispose ;
- mise à disposition gratuitement d'échantillons du dispositif aux autorités compétentes dans le cadre de la surveillance après commercialisation;
- mise en oeuvre et maintien d'un registre des réclamations, des dispositifs non conformes, des rappels, des retraits afin d'être en mesure de communiquer toute information pouvant lui être demandée par le fabricant, le mandataire et l'importateur le cas échéant ;
- vérification constante de la conformité et de la sécurité du produit, et, si tel n'est pas le cas ou s'il subsiste un doute, il en informe le fabricant, l'autorité compétente, le mandataire le cas échéant, pour la mise en place de mesures correctives (mise en conformité, rappel, retrait).

6. Les utilisateurs

L'utilisateur désigne « *tout professionnel de la santé ou tout profane qui utilise un dispositif* [et est considérée profane toute] *personne physique qui n'est titulaire d'aucun diplôme dans une branche des soins de santé ou dans une discipline médicale* »†.

Les utilisateurs ont la possibilité d'émettre des réclamations ou signalement à différents acteurs à savoir l'autorité compétente‡, le fabricant, le distributeur, et le cas échéant, l'importateur.

* Selon les articles 30 et annexe VI du règlement (UE) 2017/745: absence d'obligation de renseignement de ses coordonnées que ce soit dans EUDAMED ou sur le dispositif mais chaque état membre conserve la possibilité d'introduire en droit interne des dispositions imposant l'enregistrement des distributeurs de dispositifs mis sur le marché sur leur territoire national.

† Article 2(37), règlement (UE) 2017/745.

‡ L'ANSM met à disposition, sur son site internet, un lien pour déclarer tout incident supposé lié à l'usage d'un dispositif médical.

7. Le Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (Snitem)

Le Snitem, créé en 1987, est la première organisation professionnelle représentant la majeure partie de l'industrie du secteur des dispositifs médicaux et des Technologies de l'Information et de la Communication en Santé (TICS). Cette organisation fédère 420 entreprises françaises et internationales, principalement des PME et ETI (les PME et ETI représentant environ 90% des acteurs du marché des dispositifs médicaux). [42]

Le Snitem n'étant aucunement visé par les obligations prévues par le règlement (UE) 2017/745, il convient de préciser que le Snitem est abordé brièvement dans cette thèse en tant que partie prenante du règlement (UE) 2017/745, car, de par sa nature, il est incontestablement un acteur activement impliqué et ayant une incidence sur la réglementation relative aux dispositifs médicaux. Le Snitem est un interlocuteur référent du secteur auprès des autorités françaises, un membre actif dans de nombreuses instances françaises et européennes. En outre, il met à disposition divers documents à destination de ses membres et également une plateforme réglementaire d'information et d'aide à la mise en conformité (PRIAM) [43], destinée à aider le fabricant dans l'identification des nouvelles exigences qu'il doit respecter pour un dispositif médical donné dans le cadre de l'application du nouveau règlement (UE) 2017/745.

SECTION 2 : Démarche de certification UE appliquée à la PTH

Préalablement à toute évaluation de conformité aux exigences essentielles du règlement (UE) 2017/745, le fabricant doit pouvoir démontrer que son dispositif médical et la structure mise en place pour le fabriquer sont conformes à la réglementation. Pour cela, s'il le souhaite, il peut s'appuyer sur une ou plusieurs normes harmonisées horizontales et verticales qui le guideront dans la mise aux normes de sa structure et de son dispositif et lui conféreront alors une présomption de conformité au regard des exigences essentielles*. La procédure d'évaluation de la conformité d'un dispositif médical par un organisme notifié est choisie par le fabricant en fonction de deux variables: la classification du dispositif médical candidat et la stratégie d'entreprise propre au fabricant.

I. Vérification de l'applicabilité à la PTH du règlement (UE) 2017/745

1. Définition du dispositif médical

Selon l'article 2 du règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, un **dispositif médical (DM)** est défini comme « *tout instrument, appareil, 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*

* Certaines normes harmonisées selon la directive 93/42/CEE sont évoquées dans cette thèse pour faire le lien entre réglementation et exigences essentielles au travers d'exemples concrets - du fait de l'impossibilité encore à l'heure actuelle de citer des normes harmonisées avec le nouveau règlement (UE) 2017/745.

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 destinées 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. »*

2. Définition d'un dispositif médical implantable

Selon l'article 2 du règlement (UE) 2017/745, « *tout dispositif, y compris ceux qui sont absorbés en partie ou en totalité, destiné :*

- *à être introduit intégralement dans le corps humain, ou,*
- *à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'oeil,*

***par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention.** »* est un dispositif médical implantable (DMI).

3. Confirmation du statut réglementaire de la PTH

Une prothèse totale de hanche est destinée à être introduite intégralement dans le corps humain par une intervention clinique et à y demeurer en place après l'intervention en vue de remplacer définitivement une structure anatomique, en l'occurrence, la totalité de l'articulation coxo-fémorale dans le cas de la PTH.

Ce système ancillaire peut donc bien être considéré comme un dispositif médical implantable et doit par conséquent répondre aux exigences essentielles prévues par le règlement (UE) 2017/745.

II. Place de la PTH dans la classification des dispositifs médicaux

La classification des dispositifs médicaux est fondé sur la vulnérabilité du corps humain en tenant compte des risques potentiels liés à la conception technique et à la fabrication des dispositifs médicaux*.

* Considérant 58, règlement (UE) 2017/745.

Il existe 4 classes de risque qui dépendent du niveau de risque des dispositifs médicaux:

- **classe I**: faible degré de risque ;
- **classe IIa**: degré moyen de risque ;
- **classe IIb**: potentiel élevé de risque ;
- **classe III**: potentiel très sérieux de risque.

L'annexe VIII du règlement (UE) 2017/745 prévoit 22 règles de classification des dispositifs médicaux en fonction de leur destination.

Ces règles de classification tiennent compte des critères suivants :

- la durée d'utilisation (temporaire, court terme, long terme) ;
- le caractère invasif ou non invasif ;
- le caractère actif ou non actif ;
- le caractère implantable ou non ;
- l'usage unique ou multiple ;
- la visée thérapeutique ou diagnostique ;
- la partie du corps en contact avec le dispositif.

Les 22 règles de classification peuvent être regroupées comme suit:

- les règles 1 à 4 concernent certains dispositifs médicaux non invasifs ;
- les règles 5 à 8 concernent certains dispositifs médicaux invasifs ;
- les règles 9 à 13 concernent certains dispositifs actifs ;
- les règles 14 à 22 concernent des règles applicables à certains dispositifs particuliers.

Plusieurs règles peuvent s'appliquer à un même dispositif, et, si tel est le cas, la règle la plus contraignante et la classe la plus élevée s'appliquent.

Dans le règlement (UE) 2017/745, les règles de classification ont été modifiées par rapport à celles figurant dans la directive 93/42/CEE. La modification substantielle correspond à l'ajout de quatre règles couvrant des dispositifs médicaux particuliers considérés à haut risque à savoir les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA), les implants mammaires et treillis chirurgicaux, les prothèses discales ou de dispositifs implantables entrant en contact avec la colonne vertébrale, **les prothèses articulaires totales ou partielles**. Tous ces dispositifs appartiennent dorénavant systématiquement à la classe III.

Cette modification est en accord avec le considérant 59 rédigé en préambule du règlement (UE) 2017/745: « Les règles qui s'appliquaient aux dispositifs invasifs dans le cadre de la directive 93/42/CEE ne prenaient pas suffisamment en compte l'importance du caractère invasif et de la toxicité potentielle de certains dispositifs introduits dans le corps humain. Afin d'obtenir une classification fondée sur les risques des dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont absorbés par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci, il est nécessaire d'établir des règles de classification spécifiques pour ces dispositifs. Les règles de classification devraient tenir compte de l'endroit où le dispositif agit, à l'intérieur ou à la surface du corps humain, de l'endroit où il est introduit ou appliqué et de l'absorption systémique ou non des substances dont est composé le dispositif ou des produits de métabolisme des ces substances dans le corps humain. »

À l'origine, l'annexe IX directive 93/42/CEE prévoyait une classe IIb pour les prothèses articulaires. La directive 2005/50/CEE avait établi ultérieurement une dérogation aux dispositions de la directive 93/42/CEE afin de re-classer les prothèses articulaires totales de la hanche* en classe III comme le suggérait par la suite le guide MEDDEV 2.4/1 REV.9 (figure 7).

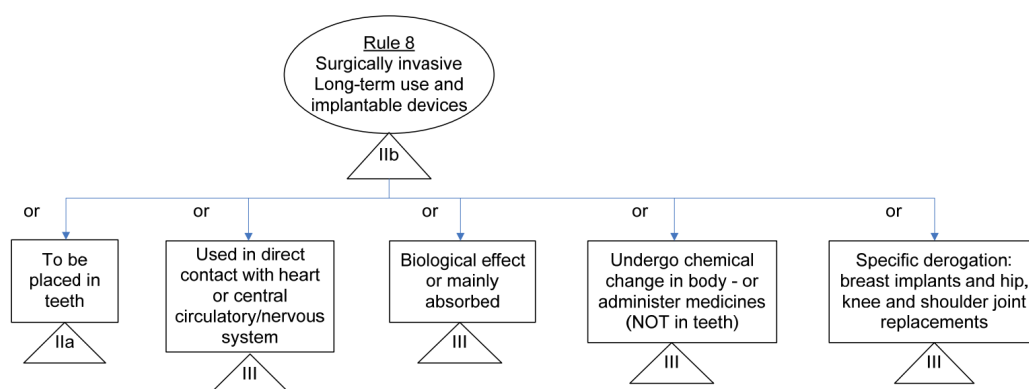


FIGURE 7 : GUIDE MEDDEV 2.4/1 REV.9 (JUIN 2010) - DÉTERMINATION DE LA CLASSIFICATION DES DMI INTRODUCIS CHIRURGICALEMENT DANS L'ORGANISME ET DESTINÉS À Y DEMEURER AU LONG TERME - DÉROGATION SPÉCIFIQUE AUX IMPLANTS ARTICULAIRES [44]

* et du genou et de l'épaule.

Un certain nombre de raisons sont à l'origine de cette nouvelle classification* :

- la prothèse totale de hanche est à distinguer des autres prothèses articulaires totales en raison de la complexité de la fonction articulaire qui doit être restaurée. La prothèse de hanche, destinée à supporter le poids du corps, est un implant extrêmement sophistiqué, et, il a été observé une augmentation du risque d'échec associé au dispositif lui-même impliquant alors une augmentation du risque de reprise chirurgicale ;
- la prothèse de hanche concerne de plus en plus de sujets jeunes ayant une espérance de vie élevée d'où une nécessité d'augmenter le ratio bénéfice/risque ;
- des données cliniques spécifiques aux prothèses de hanche ne sont pas toujours disponibles y compris les performances sur le long terme en amont de leur mise sur le marché. Il est donc nécessaire que les données cliniques recueillies par le fabricant en matière de sécurité et performances soit soumises à examen attentif ;
- une prothèse totale de hanche peut faire l'objet de multiples modifications après le début de sa première utilisation clinique et l'expérience a montré que des changements apparemment mineurs à la conception de prothèses peuvent entraîner de graves problèmes.

Les incidents liés aux prothèses de hanche ASR métal sur métal qui ont été rappelés par leur fabricant DePuy Synthes en 2010 [45] n'ont pu que ré-affirmer le maintien de ce dispositif médical en classe III dans le nouveau règlement (UE) 2017/745 afin de réduire le risque de sécurité lié à la conception du dispositif en le soumettant à l'examen par l'organisme notifié selon une procédure d'évaluation plus complète avant d'autoriser son utilisation dans une investigation clinique.

Dispositif médical	Usage	Règle d'application	Classe
Dispositif Médical Implantable: prothèse de hanche	- implantable - usage à long terme (> 30 jours) - caractère invasif de type chirurgical	Règle 8	IIb applicable pour les implants, les dispositifs invasifs de type chirurgical et pour un usage à long terme. Les prothèses articulaires totales ou partielles font exception à cette règle et la classe III est d'application.

**TABLEAU 3 : DÉTERMINATION DE LA CLASSIFICATION
SELON L'ANNEXE VIII DU RÈGLEMENT (UE) 2017/745**

* Considérants 1-13, directive 2005/50/CEE.

III. Choix de la procédure d'évaluation de la conformité

1. Introduction sur les procédures

Classe de risque	I	I*	IIa	IIb	IIb**	III
Documentation technique (DT)	Annexes II et III					
Évaluation de la DT selon:	N/A		Annexes IX (chapitre 2) sur au moins un DM de la même catégorie		Annexes IX (chapitre 2) sur tous les DMs de la même catégorie	
SMQ 1 au choix 1 ou 2	N/A	Annexes IX (certaines sections des chapitres 1 et 3)	Annexes IX (chapitres 1 et 3) sur au moins un DM de la même catégorie			
SMQ 2	N/A	Annexes XI (partie A)	Annexes XI (sections 10 ou 18)		Annexes X et XI	
Légende	I*: DM de classe I stérile, ayant une fonction de mesure ou DM chirurgical réutilisable IIb**: DM de classe IIb implantables ne figurant pas dans la liste de l'article 52.4 du règlement (UE) 2017/745 SMQ: Système de Management de la Qualité N/A: Non Applicable					

TABEAU 4 : PROCÉDURES D'ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX [46]

Différentes procédures sont applicables en fonction de la classe de risque des dispositifs médicaux. Quelle que soit la classe de dispositif - excepté la classe I - l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles au règlement (UE) 2017/745 repose sur :

- l'évaluation de la documentation technique (DT) ;
- l'évaluation du système de management de la qualité (SMQ).

Le fabricant doit rédiger et maintenir à jour une documentation technique relative à son dispositif médical quelle que soit sa classe de risque. Les tableaux 5 et 6 ci-après présentent le contenu global de la documentation technique prévu par le règlement (UE) 2017/745.

Les procédures d'évaluation prévues par le règlement (UE) 2017/745 diffèrent en fonction du niveau d'exigence relatif au SMQ. La réglementation offre une certaine flexibilité quant à certaines exigences de gestion de la qualité dès lors que chaque procédure d'évaluation prévue permet de certifier la conformité du produit final, le dispositif médical. C'est ainsi que le fabricant doit établir, mettre en oeuvre et certifier un SMQ selon le niveau de maturité qui est le plus pertinent. Dans cette optique, le fabricant prend en compte non seulement la classe du dispositif mais aussi d'autres facteurs tels que le type de fabrication en terme de fréquence et de volume de production (à l'unité/en grande série, campagne de production, etc.), la pertinence du niveau de maturité de SMQ en accord avec ses activités, le coût, la durée et la flexibilité qu'implique chaque procédure envisageable pour sa classe de dispositif.

Il convient de préciser ici l'intérêt du SMQ pour comprendre la stratégie sur laquelle repose le choix de la procédure envisagée par le fabricant pour l'évaluation de la conformité. Un SMQ vise à systématiser les modes opératoires à suivre par le personnel d'une entreprise selon des processus pertinents afin que l'entreprise atteigne ses objectifs. L'objectif de la démarche qualité est de mettre sur le marché un produit fini et/ou un service conforme. Chaque processus décrit des données d'entrée, des données de sortie, des ressources (y compris une matrice des responsabilités), des indicateurs (dont des indicateurs de performance), des procédures, des instructions de travail, des formulaires, etc. Toute entreprise peut s'appuyer sur la norme ISO9001 « Systèmes de management de la qualité - exigences » pour mettre en place et gérer un système de management qualité conforme [47]. La norme harmonisée ISO13485 « Dispositifs médicaux - systèmes de management de la qualité - exigences à des fins réglementaires » est une adaptation de la norme ISO9001 au secteur particulier des dispositifs médicaux. La certification ISO13485 d'un fabricant de dispositifs médicaux étant le plus haut niveau d'exigences quant à la gestion de la qualité de l'entreprise. Elle répond aux exigences les plus complètes quant à la gestion de la qualité en accord avec l'annexe II de la directive 93/42/CEE et son équivalent l'annexe IX du règlement (UE) 2017/745. L'ISO19011 donne des lignes directrices pour les audits internes et externes des systèmes de management qui permettent - à l'entreprise dans le cas d'un audit interne - de vérifier si les objectifs fixés sont remplis en accord avec les processus mis en place et si la conformité à la norme est assurée.

Annexe II: Documentation Technique
1) Description et spécification du dispositif, y compris les variantes et les accessoires 1.1. Description et spécifications du dispositif 1.2. Référence à des générations précédentes et similaires du dispositif
2) Informations devant être fournies par le fabricant - Etiquetage: DM + conditionnement(s) - Notice d'utilisation
3) Informations sur la conception et la fabrication
4) Exigences générales en matière de sécurité et de performances - Exigences générales applicables au DM - Méthodes utilisées pour démontrer la conformité - Normes harmonisées/spécifications communes/autres solutions appliquées - Référence précise des documents contrôlés
5) Analyse bénéfice/risque et gestion des risques
6) Vérification et validation du produit 6.1 Données pré-cliniques et cliniques 6.2 Informations supplémentaires requises dans des cas spécifiques

TABEAU 5 : ANNEXE II - CONTENU DE LA DOCUMENTATION TECHNIQUE (DT)

Annexe III: Documentation Technique relative à la surveillance après commercialisation (SAC)	
1.1 Plan de surveillance après commercialisation établi conformément à l'article 84	a) Plan de collecte et d'utilisation des informations disponibles: - incidents graves (informations provenant du PSUR, mesures correctives de sécurité) - autres incidents (données relatives aux éventuels effets secondaires) - rapport de tendances - publications, bases de données/registres techniques ou spécialisés - informations fournies par les utilisateurs, distributeurs, importateurs y compris retours d'information, réclamations - informations publiques concernant DMs similaires b) Plan de surveillance: - processus pro-actif et systématique et collecte d'informations - méthodes et processus pour l'évaluation des données collectées - indicateurs et seuils adaptés à utiliser pour procéder à la réévaluation continue de l'analyse B/R et de la gestion des risques - méthodes et protocoles pour: gérer les événements faisant l'objet du rapport de tendances/communiquer efficacement avec les ACs, les ONs, les opérateurs économiques, les utilisateurs - référence aux procédures permettant aux fabricants de satisfaire aux obligations visées aux articles 83, 84 et 86 - procédures systématiques pour définir et engager les mesures appropriés - outils efficaces permettant d'identifier et de retrouver les DMs susceptibles de nécessiter des mesures correctives - un plan de SCAC
1.2 PSUR (art. 86) et rapport SAV (art. 85)	- PSUR (applicable aux dispositifs de classe IIa, IIb, III) - Rapport SAC (applicable aux dispositifs de classe I)

TABEAU 6 : ANNEXE III - DOCUMENTATION TECHNIQUE RELATIVE À LA SAC

2. Procédure envisageable pour la PTH

Dans le cas d'une PTH, dispositif médical de classe III, le fabricant a le choix de mettre en oeuvre:

- un **SMQ complet** en accord avec la totalité de la norme ISO13485 et prévu par l'annexe IX ;
- un **SMQ partiel** qui fait défaut à certains paragraphes de la norme ISO13485 en fonction de la procédure choisie.
 - Procédure selon les annexes X (examen UE de type) et XI partie A (assurance qualité de la production) : un SMQ est mis en place mais certains points de l'ISO 13485 ne sont pas d'application tels que l'écoute client, la communication interne, les processus relatifs aux clients, la conception et le développement.
 - Procédure selon les annexes X (examen UE de type) et XI partie B (vérification de conformité du produit) : un SMQ est mis en place mais certains points de l'ISO 13485 ne sont pas d'application tels que l'écoute client, la communication interne, les processus relatifs aux clients, la conception et le développement, l'infrastructure, l'environnement de travail, les achats, les validations des processus de production et de la préparation du service, la propriété du client. Dans ce cas, l'objectif du SMQ n'est pas d'assurer la maîtrise de la production mais d'assurer la conformité du produit fini.

Trois options de procédure sont envisageables dans le cas d'un dispositif médical de classe III. Ces options sont présentées dans le tableau 7 ci-après. La pertinence, les avantages et inconvénients de chaque option qui y sont proposés sont issus de la littérature [48] afin de faciliter la compréhension du choix d'une procédure plutôt qu'une autre*. Des précisions quant à la procédure d'examen UE de type et à la procédure de vérification de conformité sont apportées en accompagnement du tableau 7.

* Le tableau 7 ne présente en aucun cas des critères de choix officiels.

Options de procédures	1	2	3
DT	Evaluation de la DT sur tous les dispositifs d'une même catégorie (chapitre 2 annexe IX)		
SMQ	Evaluation du SMQ complet (chapitre 1 annexe IX)	Examen UE de type qui prévoit l'examen d'un échantillon représentatif(annexe X) + Assurance qualité de la production (partie A annexe XI)	Examen UE de type qui prévoit l'examen d'un échantillon représentatif (annexe X) + Vérification de conformité qui implique le contrôle de la production de chaque lot par l'ON (partie B annexe XI)
Conditions préalables	SMQ complet (conformément à l'ISO 13485)	SMQ partiel couvrant la production	SMQ partiel ne couvrant pas la production
Exemples pertinents	Fabricant déjà certifié ISO13485 fabriquant déjà de nombreux dispositifs médicaux	- Fabricant certifié ISO9001 mettant son premier dispositif médical sur le marché (la mise en place des adaptations spécifiques au secteur du DM permet de se conformer rapidement à l'ISO13485) - Créateur d'entreprise ou entreprise non certifié(e) ne souhaitant pas s'engager dans une démarche qualité globale.	- Fabricant dont le SMQ est certifié ou non d'un dispositif médical de taille importante dont la production est très limitée (un ou deux appareils produits par an) - Fabricant d'un dispositif produit selon des campagnes de production (une à deux production par an suffisante(s) pour subvenir à la demande du marché)
Avantages pour le fabricant	- SMQ complet: la certification ISO13485 offre un avantage commercial (image, mise sur le marché hors CEE) - Indépendance vis-à-vis des ONs une fois le SMQ certifié - l'ensemble des DM peut être évalué lors d'un même audit	SMQ partiel: plus léger à mettre en place qu'un SMQ complet et par conséquent moins coûteux.	SMQ partiel: le plus léger à mettre en place par rapport aux options 1 et 2. Si le choix de l'option 3 est pertinent, le coût est moindre pour seulement une ou deux intervention(s) annuelle(s) d'un ON pour vérifier la conformité au type de ses lots produits.

Options de procédures	1	2	3
Inconvénients pour le fabricant	Coût d'une mise en place et maintien du SMQ complet		- Si choix non pertinent: coût financier pour une production en série importante (paiement de l'ON pour son intervention sur chaque lot) - Prévoir l'intervention et disponibilité d'un ON pour certifier chaque lot produit - Cas d'un DM stérile: pour les seuls aspects de la fabrication liés à l'obtention et au maintien de l'état stérile, les dispositions 6 et 7 de la partie A annexe XI sont d'application (contrainte supplémentaire)

TABEAU 7 : PROCÉDURES ENVISAGEABLES POUR L'ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ

• Précision sur l'examen UE de type

L'**examen UE de type** est une procédure selon laquelle un ON évalue et atteste qu'un DM, y compris sa documentation technique et les processus du cycle de vie pertinents, ainsi qu'un échantillon représentatif correspondant de la production de dispositifs envisagée, satisfont aux dispositions pertinentes du règlement. Le fabricant soumet un dossier de demande d'évaluation à un ON de son choix qui comprend entre autres la DT attendue et met à disposition un échantillon représentatif du dispositif médical qu'il fabrique (cet échantillon représentatif est appelé le « type »). A l'issue de l'évaluation, l'ON établit un rapport d'examen UE de type dans lequel on retrouve tous les résultats des évaluations et des essais effectués (y compris les contrôles vérifiant l'application des normes harmonisées, le cas échéant). Si le type est jugé conforme alors l'ON délivre un certificat d'examen UE de type.

• Précision sur la vérification de conformité

La **vérification de conformité** vise à assurer que les dispositifs médicaux sont conformes au type pour lequel un certificat d'examen UE de type a été délivré (en accord avec l'annexe X). L'annexe XI détaille deux procédures, l'une dans une **partie A (Assurance qualité de la production)** et l'autre dans une **partie B (vérification du produit)**. Le fabricant peut appliquer, au choix, l'une des deux en fonction notamment du SMQ mis en place dans son entreprise et du type de production de son dispositif.

Dans le cadre de l'évaluation du système de gestion de la qualité (partie A), l'organisme notifié vérifie que le SMQ relatif à la production du dispositif médical concerné est conforme aux exigences prévues par la partie A de l'annexe XI. L'objectif de cette évaluation est de confirmer que le SMQ est suffisamment robuste pour garantir la conformité de chaque lot de dispositifs médicaux produits au dispositif médical type décrit dans le certificat d'examen UE de type.

La vérification du produit (partie B) vise à vérifier la conformité de chaque dispositif produit au type décrit dans le certificat d'examen UE de type. Cette procédure s'applique lorsque la reproductibilité de chaque dispositif médical produit n'est pas certifiée par la mise en place d'un système de management de qualité. Il est malgré tout attendu du fabricant qu'il définisse et documente les procédures de fabrication (y compris les procédures liées à la stérilisation) qui assurent la conformité du dispositif médical produit avec le type décrit dans le certificat d'examen UE de type. Ces procédures seront appliquées systématiquement par le fabricant pour assurer la reproductibilité de la production conformément à ce type (à défaut de garantir la reproductibilité par la mise en place d'un SMQ). Cette procédure d'évaluation implique l'intervention systématique de l'organisme notifié pour effectuer les contrôles et essais appropriés sur chaque dispositif sortant de la chaîne de production. L'ON appose son numéro d'identification sur chaque dispositif approuvé avec l'établissement conjoint d'un certificat UE de vérification du produit en accord avec les contrôles et essais effectués.

IV. Mise en conformité du fabricant et de la PTH aux exigences essentielles

1. Exigences pertinentes en terme de transparence et de traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité permettent de retracer l'historique d'un dispositif médical et de favoriser la surveillance du marché. Si des mesures de police sanitaire ou mesures préventives/correctives doivent être prises pour un dispositif médical donné, les autorités compétentes surveillant le marché doivent pouvoir identifier les opérateurs économiques qui interviennent dans la chaîne d'approvisionnement du dispositif et obtenir les éléments attestant de sa conformité. Ces exigences portent essentiellement sur l'enregistrement des opérateurs et dispositifs médicaux et sur la génération d'informations portant sur le dispositif médical, dont l'étiquetage, y compris l'identification unique du dispositif IUD et autres informations spécifiques à certaines classes de dispositifs.

a. Base de données EUDAMED

EUDAMED (European database on medical devices) est une base de données européenne sur les dispositifs médicaux. Elle n'est pas encore fonctionnelle et sa mise en service* est prévue en mars 2020 [49]. Avant cette date, les obligations qui sont liées à l'usage d'EUDAMED, prévues par le règlement (UE) 2017/745, ne sont pas applicables et les dispositions correspondantes de la directive 93/42/CE sont applicables.

Lorsqu'elle sera fonctionnelle, elle devrait permettre les usages suivants :

- l'accès gratuit à une nomenclature des dispositifs médicaux† qui s'inspirerait de la nomenclature internationalement reconnue élaborée par l'agence GMDN ‡. Elle sera établie selon les prescriptions de la norme non harmonisée ISO15225 « Dispositifs médicaux - Management de la qualité - structure des données de nomenclature des dispositifs médicaux » [50] ;
- l'information du public quant aux dispositifs médicaux disponibles sur le marché ainsi que leurs certificats correspondants ;
- l'information du public quant aux investigations cliniques qui ont été effectuées ;
- l'identification unique des dispositifs (IUD) disponibles sur le marché de l'Union européenne afin de faciliter leur traçabilité ;
- le renforcement de la collaboration entre les autorités compétentes des États membres et la Commission européenne ainsi que l'accomplissement des tâches qui leur incombent conformément au règlement (UE) 2017/745 ;
- la communication et la collaboration à double sens entre les opérateurs économiques et les autorités compétentes via les divers systèmes qui intégreront la base de données EUDAMED :
 - le système d'enregistrement des dispositifs ;
 - la base de données IUD ;

* La Commission Européenne publiera un avis au JOUE pour annoncer sa mise en service.

† Article 26, règlement (UE) 2017/745.

‡ La GMDN (Global Medical Device Nomenclature), établie par l'agence GMDN, est une base de données constituée d'une liste de noms génériques, appelés « termes », visant à identifier tous les dispositifs médicaux. Bien que son accès soit payant, cette nomenclature est officielle et internationale (son usage est recommandé par l'IMDRF). La GMDN constitue un langage commun facilitant la coopération et l'échange des données relatives aux dispositifs médicaux sur un plan international entre les autorités réglementaires, les opérateurs économiques, les utilisateurs. Elle recense aujourd'hui plus de 22000 termes relatifs aux dispositifs médicaux. La GMDN est accessible en ligne sur: <https://www.gmdnagency.org/About/Database>.

- le système d'enregistrement des opérateurs économiques ;
- le système relatif aux organismes notifiés et aux certificats ;
- le système relatif aux investigations cliniques ;
- le système relatif à la vigilance et la surveillance après commercialisation ;
- le système relatif à la surveillance du marché.

En tant que support de plusieurs systèmes électroniques qui en feront partie intégrante, la base de données EUDAMED constituera donc le pivot des activités prévues par le règlement (UE) 2017/745 en réponse à ses exigences en matière de traçabilité et de transparence.

• **Précision concernant l'identification unique des dispositifs**

Le système d'identification unique des dispositifs ou « système IUD »* vise à identifier et renforcer la traçabilité des dispositifs médicaux :

- tout au long de leur distribution et de leur utilisation (excepté les dispositifs médicaux sur mesure) ;
- évalués dans le cadre d'une investigation clinique.

Le règlement prévoit un IUD comprenant deux composantes:

- un **identifiant « dispositif » (IUD-ID)** propre à un fabricant et à un dispositif donnant accès aux informations prévues à l'annexe VI partie B ;
- un **identifiant « production » (IUD-IP)** qui permet l'identification de l'unité de production du dispositif et, le cas échéant, des dispositifs conditionnés.

Ces identifiants seront attribués par une entité désignée par la Commission européenne ultérieurement à l'entrée en vigueur du règlement.

Seul l'IUD-ID figurera sur le certificat de conformité UE et sur la déclaration de conformité UE et dans la base de données EUDAMED.

L'IUD devra être apposé sur l'étiquette du dispositif et sur son(ses) conditionnement(s) via divers supports faisant intervenir une technologie permettant la capture automatique des données (par exemple, le code QR ou le code à barres bi-dimensionnels).

Le fabricant établira et maintiendra à jour une liste de tous les IUD qu'il a attribué dans la documentation technique prévue par l'annexe II.

* Articles 27 & 28 et partie C de l'annexe VI, règlement (UE) 2017/745.

b. Carte d'implant

La prothèse totale de hanche (PTH) étant un dispositif médical implantable de classe III, elle contraint son fabricant à un grand nombre d'exigences, notamment en terme de partage d'informations vis-à-vis du patient porteur de son dispositif. En effet, il doit joindre à son dispositif une carte d'implant où figure un certain nombre d'informations permettant l'identification du dispositif à savoir, le nom, le numéro de série, le numéro de lot, l'IUD, le modèle du dispositif et les coordonnées du site internet du fabricant via lequel les éventuelles mises à jour seront mises à la disposition du patient. D'autres informations, ne figurant pas sur la carte d'implant, sont également communiquées au patient concerné par le chirurgien orthopédique et autres professionnels de santé compétents au sein de l'établissement de santé où le patient a subi la pose de la PTH : les mises en garde, les précautions ou mesures à prendre par le patient ou par un professionnel de la santé à l'égard des interférences réciproques avec des sources ou conditions d'environnement extérieures ou des examens médicaux raisonnablement prévisibles, la durée de vie prévue du dispositif et son suivi éventuel, les informations quantitatives et qualitatives générales sur les matériaux et substances auxquels les patients sont susceptibles d'être exposés, toute autre information destinée à assurer une utilisation sécurisée du dispositif par le patient.*

c. Résumé des caractéristiques de sécurité et de performances cliniques

Comme pour la carte d'implant, le résumé des caractéristiques de sécurité et de performances cliniques (RCSPC) est requis pour les dispositifs médicaux de classe III et s'adresse au patient à qui est posé une PTH. Le fabricant rédige† le RCSPC et l'intègre dans la documentation technique soumise à l'évaluation de conformité par un organisme notifié. Une fois le document validé, le fabricant devra le télécharger dans la base de données EUDAMED où il sera accessible au public.

* Article 18, règlement (UE) 2017/745.

† Selon les prescriptions de l'article 32 du règlement (UE) 2017/745 en terme de contenu.

2. Exigences pertinentes en terme de sécurité et de performance

La démonstration de la conformité d'un dispositif médical aux exigences en matière de sécurité et de performance, est fondée sur l'analyse des résultats issus de:

- l'**évaluation préclinique** qui permet au fabricant d'acquérir les premières connaissances sur le comportement du dispositif concerné ;
- l'**évaluation clinique** qui doit permettre l'obtention d'un niveau de preuve clinique suffisant à partir de données cliniques relatives au dispositif concerné ou à des dispositifs équivalents ;
- la **surveillance après commercialisation (SAC)** du dispositif qui aura été préalablement certifié UE.

a. Evaluation préclinique

L'évaluation préclinique, qui s'inscrit dans la gestion des risques, consiste en la réalisation d'essais *in vitro* réalisés sur le dispositif médical. Les essais peuvent être réalisés sur l'animal si certaines données manquantes ne sont accessibles que par cette alternative; par exemple, les études sur l'animal sont parfois un moyen efficace pour obtenir des données sur la toxicité chronique ou l'immunotoxicité liée au vieillissement du dispositif. Une étude sur l'animal n'est pas obligatoire pour obtenir une certification UE, les institutions européennes tendant à limiter au maximum les essais réalisés sur les animaux.

Les essais pour un dispositif de classe III doivent être réalisés soit par un laboratoire accrédité pour ces essais (accréditation COFRAC en France par exemple), soit par un organisme notifié choisi par le fabricant. Ils sont à réaliser sur le dispositif médical fini qui aura subi l'ensemble des étapes du procédé de fabrication jusqu'à son conditionnement final, en passant par l'étape de stérilisation dans le cas d'une PTH.

La démonstration de biocompatibilité, en particulier, est obligatoire pour tout dispositif médical qui entre en contact direct avec le corps humain. Elle est essentielle avant le passage en investigation clinique qui n'est pas suffisamment sensible pour identifier les problèmes de biocompatibilité (les symptômes liés à la présence d'un matériau non biocompatible ne sont pas forcément identifiables). Si le fabricant conclut que le produit est biocompatible, sa performance sera évaluée seulement chez l'Homme dans le cadre d'une investigation clinique.

Le fabricant peut s'appuyer sur la première partie de la norme ISO 10993 relative à l'« évaluation biologique des dispositifs médicaux » qui propose une aide à la décision afin de déterminer les essais de biocompatibilité qui sont nécessaires.

Le fabricant doit suivre plusieurs étapes pour démontrer la maîtrise du risque biologique en accord avec cette norme ISO 10993 [51] :

- le cas échéant, identification de normes plus spécifiques au dispositif en terme de biocompatibilité ;
- composition, description, fabrication et utilisation du dispositif ;
- classification du dispositif en fonction de sa nature et sa durée de contact avec le corps humain ;
- caractérisation du matériau ;
- analyse des résultats et méthode de recherche bibliographique ;
- conclusion sur base de l'analyse des résultats.

Sur cette base le fabricant doit pouvoir justifier pour chaque matériau, que ses caractéristiques sont identiques aux données issues de la littérature ou issues de l'historique du fabricant (type et durée de contact avec le tissu considéré, forme physique, formulation, fabrication, interactions entre les composants, durée de vie revendiquée, durée de vie, conditions de stockage). Dans le cas contraire, il doit envisager un programme d'essai biologique afin de répondre aux risques potentiels ne pouvant être maîtrisés par les données bibliographiques. S'ensuit une analyse globale des résultats et la finalisation du dossier de gestion des risques; ce dossier doit inclure l'analyse des risques biologiques.

Parmi les nombreuses PTH disponibles sur le marché, de nombreux matériaux viennent entrer dans leur composition (céramiques, polyéthylène, titane, acier inoxydable, etc.). Ces matériaux vont être amenés à interagir avec le tissu osseux et les fluides environnants et doivent donc être biocompatibles - dès lors ils sont dénommés biomatériaux. Mais qu'entend-on par biomatériau ? Lors de la conférence de Chester (UK) en 1986, la Société Européenne des Biomatériaux (European Society for Biomaterials ou ESB) a d'abord défini le biomatériau comme étant « *un matériau conçu pour interagir avec les systèmes biologiques* ». En 1991, elle complète cette définition de la manière suivante: « *un matériau conçu pour interagir avec les systèmes biologiques, qu'il participe à la constitution d'un dispositif à visée diagnostique ou à celle d'un substitut de tissu ou d'organe ou encore à celle d'un dispositif de suppléance (ou d'assistance) fonctionnelle* » [52].

Dans le cadre des essais de biocompatibilité appliqués à une PTH, le fabricant doit prendre en compte non seulement la biocompatibilité chimique mais aussi la biocompatibilité mécanique d'un nouveau matériau.

- **La biocompatibilité chimique [53]**

La biocompatibilité chimique d'un matériau implanté correspond à la réponse biologique du corps humain après la pose de l'implant. L'implant doit posséder des qualités biologiques sachant que le corps humain est un milieu agressif et corrosif, notamment par la présence d'ions chlorure et oxygène dissous.

L'évaluation de la biocompatibilité chimique d'un matériau couvre en particulier :

- la tenue à la corrosion du matériau ;
- la toxicité vis-à-vis du corps humain des potentiels produits relargués par le matériau.

Une usure mécanique de la PTH au niveau du couple de frottement ou à l'interface implant-tissu osseux peut être à l'origine d'un relargage de débris d'usure pouvant entraîner une ostéolyse suite à une réaction inflammatoire locale, justifiant une reprise prothétique [54].

- **La biocompatibilité mécanique [55]**

La biocompatibilité mécanique correspond au comportement mécanique du matériau implanté. Elle conditionne sa bonne intégration et la pérennité de la PTH dans le tissu osseux où elle est destinée à être implantée en faisant intervenir sa structure et ses caractéristiques mécaniques. Le succès de la pose d'une prothèse de hanche est donc en majeure partie lié à sa capacité d'ostéointégration. Le phénomène d'ostéointégration consiste en l'adaptation du tissu osseux à la présence de l'implant via des mécanismes de remodelage osseux adaptatifs. L'activité des cellules osseuses intervenant dans ces mécanismes est influencée essentiellement par des facteurs hormonaux, des facteurs de croissance et par des contraintes mécaniques locales au niveau de l'interface tissu osseux-implant. En effet, l'implant va constituer une nouvelle contrainte mécanique vis-à-vis du tissu osseux qui l'accueille. Le fabricant de l'implant va devoir s'assurer que le transfert des contraintes à l'interface tissu osseux-implant est homogène pour éviter des déviations de contraintes (phénomène dit de stress-shielding). Une contrainte trop importante exercée par l'implant sur le tissu osseux entraîne une ostéo-densification délétère. Inversement,

une contrainte trop faible exercée sur le tissu osseux entraîne une résorption osseuse et par conséquent un risque de descellement de l'implant.

La géométrie de la prothèse étant limitée par la géométrie de l'os, le fabricant limite donc ce phénomène de stress-shielding - et atteint ainsi un équilibre entre résorption et densification osseuse - en adaptant au maximum ses caractéristiques mécaniques des matériaux (module élastique et résistance mécanique du matériau) constituant sa prothèse:

- le module élastique du matériau doit se rapprocher au maximum de celui de l'os cortical (20-30 GPa) ;
- la résistance mécanique du matériau doit se rapprocher de la résistance de l'os qui se situe autour de 900-1000 MPa. En outre, la résistance doit être suffisante pour supporter les chargements mécaniques (poids du corps) subi par l'implant.

b. Evaluation clinique

Le fabricant doit justifier le niveau de preuve clinique suffisant pour démontrer la conformité aux exigences générales en matière de sécurité et de performance, du dispositif médical qu'il développe en tenant compte de ses caractéristiques et de sa destination. Dans cette optique, le fabricant doit planifier, mener et documenter une évaluation clinique qui vise à collecter et analyser des données cliniques provenant de différentes sources, qu'il juge pertinentes, afin de déterminer le rapport bénéfice/risque du dispositif médical en développement*.

L'évaluation clinique globale comprend :

- l'analyse des données cliniques citées dans la **littérature scientifique** relatives à des dispositifs médicaux dont l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée ;
- l'analyse des données cliniques issues de la (ou les) **investigation(s) clinique(s)** du dispositif médical concerné, le cas échéant ;
- l'analyse des données cliniques recueillies dans le cadre du **suivi clinique après commercialisation (SCAC)** en accord avec le plan de surveillance après commercialisation.

* Article 61(1), règlement (UE) 2017/745.

Toutes les données favorables ou défavorables issues de l'évaluation clinique globale, y compris les résultats et la preuve clinique, sont documentés dans le rapport sur l'évaluation clinique*. Ce rapport fait partie intégrante de la documentation technique et le fabricant doit le documenter tout au long du cycle de vie du dispositif médical. Au cours de l'évaluation de la conformité du dispositif médical, l'organisme notifié revoit toute la documentation technique y compris ce rapport sur l'évaluation clinique qui constitue un élément clé dans la décision d'octroi d'une certification UE au fabricant et à son dispositif médical.

i. Données issues de la littérature scientifique

Une évaluation critique de la littérature scientifique pertinente repose sur la démonstration de l'équivalence du dispositif médical concerné avec les dispositifs médicaux auxquels il serait comparé. Cette évaluation comprend :

- l'évaluation des données concernant la sécurité, les performances, les caractéristiques de conception et la destination de la PTH relatives à un dispositif équivalent ;
- l'évaluation des résultats disponibles d'investigations cliniques antérieures ou d'autres études menées sur un dispositif équivalent ;
- l'évaluation des rapports relatifs à toute autre expérimentation clinique du dispositif concerné ou d'un dispositif équivalent ;
- l'évaluation des éventuelles alternatives de traitement disponibles sur le marché.

ii. Données issues d'une investigation clinique

Dans le cadre d'une évaluation clinique concernant un dispositif médical en développement, une investigation clinique, « impliquant un ou plusieurs participants humains, est destinée à évaluer la sécurité et les performances d'un dispositif »† dans des conditions normales d'utilisation. Elle consiste en une recherche de données cliniques pertinentes permettant de répondre à des questions non encore résolues et ainsi de compléter et confirmer les données cliniques favorables et défavorables issues de l'évaluation de la littérature scientifique.

* Le contenu du rapport d'évaluation clinique est précisé en partie A de l'annexe XIV.

† Article 2(45), règlement (UE) 2017/745.

Le fabricant peut s'appuyer sur la norme ISO 14155 sur l' « investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - bonnes pratiques cliniques » pour la mise en place de son investigation clinique. La justification, les objectifs, la conception, la méthodologie, le contrôle, les aspects statistiques, l'organisation et la conduite d'une telle investigation sont définis dans le protocole d'investigation clinique. Le lancement, la gestion et l'organisation du financement d'une investigation clinique relève de la responsabilité du promoteur qui est soit le fabricant lui-même, soit toute autre personne physique, entreprise, organisation, etc. Plusieurs sites d'investigation clinique peuvent être mis en place dans un ou plusieurs pays. Chaque site d'investigation est placé sous la responsabilité d'un investigateur qui dirige la conduite de l'investigation clinique conformément au protocole rédigé par le fabricant.

Avant d'entreprendre toute investigation clinique, le promoteur doit formuler une demande d'autorisation* aux autorités compétentes concernées†. La demande est évaluée par les États membres concernés et soumis pour avis à un comité d'éthique. Ce dernier, composé notamment de représentants d'associations de patients, examine le respect de l'investigation clinique quant à certaines considérations éthiques (protection des droits, dignité et bien-être des participants) et scientifiques (fiabilité et robustesse des données cliniques issues des investigations cliniques)‡.

Le promoteur qui projette la conduite d'une investigation clinique dans plusieurs États membres de l'UE aura la possibilité d'introduire une demande unique d'autorisation d'investigation clinique dans EUDAMED dans le cadre d'une procédure d'évaluation coordonnée s'il le souhaite.§ Les États membres concernés choisiront après concertation un État membre coordonnateur et en informera le fabricant. Cette procédure implique des délais standardisés.**

* L'article 62 du règlement (UE) 2017/745, liste un certain nombre de conditions à respecter pour recevoir l'autorisation de mener une investigation clinique.

† Article 70(1), règlement (UE) 2017/745.

‡ Article 62(3), règlement (UE) 2017/745.

§ Considérant 68, règlement (UE) 2017/745.

** Article 78(2), règlement (UE) 2017/745.

Dans le cadre du développement d'une prothèse totale de hanche, une investigation clinique s'impose au fabricant puisque ce dispositif médical appartient à la classe III, classe pour laquelle elle est obligatoire*. Une dérogation à cette obligation peut être accordée si le dispositif concerné est conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par ce même fabricant et que les conditions suivantes sont remplies:

- le fabricant a démontré l'équivalence du dispositif concerné avec le dispositif commercialisé qu'il modifie ;
- l'évaluation clinique du dispositif commercialisé suffit à démontrer la conformité du dispositif concerné avec les exigences générales relatives à la sécurité et à la performance.

Le fabricant doit justifier la dispense d'investigation clinique dans son rapport sur l'évaluation clinique. Le SCAC sera par conséquent essentiel pour démontrer la sécurité et les performances du nouveau dispositif médical.

Pour cette classe de dispositifs, il est possible de prolonger la procédure d'évaluation coordonnée afin de consulter un groupe d'experts désigné par le GCDM† au cas où le fabricant souhaiterait un avis quant à la stratégie de développement clinique et les propositions d'investigations cliniques. Les avis des experts doivent être documentés dans le rapport d'évaluation clinique et pris en compte par le fabricant [56].

iii. Le suivi clinique après commercialisation

Le plan de surveillance après commercialisation prévoit la mise en place d'un suivi clinique après commercialisation (SCAC). Le SCAC est effectué selon un plan établi par le fabricant qui doit contenir un minimum d'informations précisées en partie B de l'annexe XIV du règlement (UE) 2017/745.

Les conditions de l'évaluation clinique initiale - nature et limites des données cliniques issues de la littérature scientifique, nombre limité de patients inclus en investigation clinique, etc. - donnent un faible niveau de preuve de sécurité et de performance. L'avantage du SCAC est qu'il permet de bénéficier du recueil et de l'analyse d'un grand volume de données (technologie « big data ») sur l'utilisation du dispositif médical à large échelle en vie réelle, après avoir été certifié CE et commercialisé.

* Selon l'article 61(4), règlement (UE) 2017/745.

† Article 78(6), règlement (UE) 2017/745.

Ce suivi clinique enrichit en permanence le rapport sur l'évaluation clinique de nouvelles données cliniques dont l'analyse permet au fabricant de :

- confirmer la sécurité et les performances cliniques pendant toute la durée de vie du dispositif médical ;
- identifier les effets indésirables encore inconnus ;
- assurer le caractère acceptable des risques nouvellement identifiés ;
- identifier le potentiel mésusage du dispositif ;

et, ainsi de re-déterminer constamment le rapport bénéfice/risque et de prendre les mesures préventives et correctives qui s'imposeraient, le cas échéant.

c. Surveillance après commercialisation

i. Système de surveillance après commercialisation

Pour chaque dispositif médical, le fabricant doit mettre en place un système de surveillance après commercialisation (SAC) en fonction de la classe de risque et du type de dispositif. Ce système fait partie intégrante du système de management qualité et est fondé sur un plan de surveillance après commercialisation*.

Le SAC vise à « collecter, enregistrer et analyser, de manière active et systématique, les données pertinentes sur la qualité, les performances et la sécurité d'un dispositif pendant toute sa durée de vie [...]»†.

Les données collectées, enregistrées et analysées et les conclusions qui en résultent sont alors utilisées‡ pour :

- faire apparaître le besoin de mettre en oeuvre des mesures préventives ou correctives, de prendre de telles mesures et d'en assurer le suivi ;
- actualiser la détermination du rapport bénéfice/risque et contribuer à l'amélioration de la gestion des risques ;
- actualiser les informations sur la conception, la fabrication, la notice d'utilisation et l'étiquetage ;
- actualiser l'évaluation clinique au moyen du SCAC ;
- actualiser le RCSPC pour les DM de classe III et implantables ;

* Ce plan de SAC fait partie intégrante de la documentation technique prévue par l'annexe II du règlement (UE) 2017/745 et le contenu de ce plan est précisé en annexe III section 1.1.

† Article 83(1-2), règlement (UE) 2017/745.

‡ Article 83(3), règlement (UE) 2017/745.

- contribuer à l'amélioration de l'utilisation, des performances et de la sécurité du dispositif.

La collecte permanente de données post-commercialisation implique l'actualisation régulière de la documentation technique, et, en fonction de la classe de risque à laquelle appartient le dispositif, l'établissement d'un **rapport de SAC** ou un **rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR)**. Le tableau 8 ci-après apporte des précisions sur ces deux rapports.

	Rapport de SAC	PSUR
Classe de risque ou type de dispositif	Classe I	Classes IIa, IIb, III DM sur mesure
	Pendant toute la durée de vie du dispositif: - Synthèse des résultats et conclusions de l'analyse des données de SAC collectées y compris les justifications et descriptions de toute mesure préventive ou corrective prise.	Pendant toute la durée de vie du dispositif: - Synthèse des résultats et conclusions de l'analyse des données de SAC collectées y compris les justifications et descriptions de toute mesure préventive ou corrective prise. - Conclusions à utiliser dans le cadre de la détermination du rapport bénéfice/risque - Conclusions du Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC) - Volume des ventes du dispositif, estimation taille/autres caractéristiques de la population utilisant le dispositif, fréquence d'utilisation du DM.
Fréquence d'actualisation	Selon les besoins (conservé par le fabricant et mis à la disposition de l'autorité compétente sur demande)	Classe IIa: au moins tous les deux ans Classe IIb, III: annuellement (soumission par le fabricant dans le système électronique prévue de la base de données EUDAMED)
Cadre réglementaire	Annexes II et III (section 1.2)	Classes IIa, IIb, III: annexes II et III (section 1.2) DM sur mesure: annexe XIII

TABEAU 8 : RAPPORT DE SURVEILLANCE APRÈS COMMERCIALISATION ET PSUR

ii. Matériorivigilance

Le fabricant doit mettre en place un système de vigilance pour collecter, enregistrer et analyser les données de sécurité liées à son dispositif et en tirer des conclusions qui déboucheront le cas échéant sur des mesures préventives ou correctives de sécurité. Cela fait partie intégrante de la surveillance après commercialisation.

• Les incidents graves

Le fabricant a le devoir de notifier à toutes les autorités compétentes des états où est commercialisé son dispositif :

- **tout incident grave**, à l'exception des effets indésirables attendus qui sont documentés dans la notice d'utilisation, quantifiés dans la documentation technique du dispositif et font déjà l'objet d'un rapport de tendance ;
- **toute mesure corrective de sécurité** prise à l'égard du dispositif, lorsque la raison justifiant la prise de mesure dans un pays intéresse tous les marchés.

Ces notifications sont documentées dans des rapports qui sont soumis aux autorités compétentes via le système électronique relatif à la vigilance et à la SAC de la base de données EUDAMED.

Le délai de notification tient compte de la sévérité de l'incident comme indiqué dans le tableau 9.

	Incident grave	Incident grave impliquant un décès ou une détérioration grave inattendue de l'état de santé d'une personne	Incident grave constituant une menace grave pour la santé publique
Délai maximum de notification suite à la prise de connaissance de la survenue de l'incident grave	15 jours	10 jours	2 jours

**TABLEAU 9 : DÉLAI MAXIMAL DE NOTIFICATION DES AUTORITÉS COMPÉTENTES
AU SUJET D'UN INCIDENT GRAVE [57]**

Les autorités compétentes* mettent à disposition des utilisateurs (professionnels de santé et patients) une interface qui permet de centraliser la collecte de tout évènement indésirable lié aux produits de santé: effets indésirables, incidents (dont les incidents graves supposés), risques d'incident. Le fabricant est tenu informé dans les plus brefs délais, du signalement d'un incident grave supposé, par l'autorité compétente concernée. Après analyse de l'incident, le fabricant confirme sa gravité supposée, la notifie aux autorités compétentes et prend les mesures appropriées. Au contraire, si le fabricant considère l'incident comme étant sans gravité ou comme étant un effet indésirable attendu, celui-ci ne fera pas l'objet d'une notification auprès de l'autorité compétente. L'incident sera alors documenté dans un rapport de tendance; le fabricant précisera les éléments qui justifient le classement de l'incident comme étant sans gravité.

Suite à la notification d'un incident grave, le fabricant mène une investigation qui comprend:

- une évaluation des **risques résultant de l'incident** ;
- une évaluation des **mesures correctives de sécurité**.

L'investigation tient compte d'un certain nombre de critères: causalité, détectabilité et probabilité de récurrence d'un incident, fréquence d'utilisation et bénéfices cliniques du dispositif, probabilité de survenue d'un dommage direct ou indirect et sa sévérité, utilisateurs concernés, etc.

L'évaluation est effectuée en parallèle par l'autorité compétente† en collaboration avec le fabricant et l'organisme notifié concerné, le cas échéant.

Le fabricant soumet enfin un rapport final, comprenant les conclusions et les mesures correctives envisagées, à l'autorité compétente via le système prévu à cet effet dans EUDAMED. L'AC informe les autres autorités via EUDAMED des résultats de l'évaluation et de la mesure corrective prise ou envisagée par le fabricant.

Un **avis de sécurité** contenant les informations relatives aux mesures correctives prises est rédigé par le fabricant à destination des utilisateurs du dispositif concerné par l'incident grave. Celui-ci est accessible dans le système de prévu à cet effet dans EUDAMED.

* y compris l'ANSM via le partage d'un lien de signalement disponible sur son site internet: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>.

† Une procédure d'évaluation coordonnée - évaluation par plusieurs autorités compétentes concernées coordonnée autour d'une autorité compétente coordinatrice - peut être mise en place, si l'incident grave préoccupe plusieurs États membres et si la mesure corrective est mise en doute.

- **Les incidents non graves et effets indésirables attendus**

Dans le cadre du plan de la surveillance après commercialisation, le fabricant doit maintenir à jour un rapport de tendance de certains incidents qui pourraient avoir une influence sur le rapport bénéfice/risque, à savoir, les effets indésirables attendus et les incidents signalés qui ne sont pas des incidents graves. Le fabricant notifie toute augmentation statistiquement significative de la fréquence ou de la sévérité de ces incidents et présente les moyens envisagés pour gérer ces incidents. Les autorités compétentes peuvent aussi réaliser leur propre rapport de tendance et exiger aux fabricants de prendre des mesures appropriées si la santé publique et la sécurité des utilisateurs sont engagées. Dans ce cas, les autorités compétentes communiquent les rapports de tendances et les mesures correspondantes exigées au fabricant, à la Commission européenne, à l'organisme notifié à l'origine de la certification du dispositif concerné, ainsi qu'aux autres autorités compétentes.

V. Choix de l'organisme notifié

Le fabricant a la liberté de contracter avec l'organisme notifié (ON) de son choix dès lors qu'il s'agit d'un ON qui a été désigné au préalable en application de la réglementation en vigueur par l'autorité responsable des ON (AR) de l'État dans lequel cet ON est établi. La liste des ON est disponible sur le site internet de la Commission européenne NANDO. Par exemple, le G-MED a été notifié par l'ANSM en application de la directive 93/42/CEE. Il a été accrédité ISO 17021 « *Évaluation de la conformité - Exigences pour les organismes procédant à l'audit et à la certification des systèmes de management* » par le COFRAC, en particulier pour l'accomplissement de l'évaluation des implants non actifs orthopédiques (référencés sous le code MD0202) selon les annexes citées dans le certificat de notification - les annexes listées dans le certificat de la figure 8 ci-après correspondent aux annexes de la directive 93/42/CEE et non celles du règlement (UE) 2017/745 évoquées dans cette thèse, cet organisme n'étant toujours pas notifié par l'ANSM en application du règlement (UE) 2017/745.

Notification of a Body in the framework of a technical harmonization directive

From : ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - Direction de l'Inspection
143, 147, Boulevard Anatole
France
93285 SAINT-DENIS CEDEX
France

To : **European Commission**
GROWTH Directorate-General
200 Rue de la Loi,
B-1049 Brussels.
Other Member States

Reference : Legislation : 93/42/EEC Medical devices

Body name, address, telephone, fax, email, website :

GMED
1, rue Gaston Boissier
75015 PARIS
France
Phone : +33 1 40 43 37 00
Fax : + 33 1 40 43 37 37
Email : info@lne-gmed.com
Website : www.gmed.fr

Body : NB 0459

Created : Unknown (Notifications pre-dating 2006 are not available in these lists) | **Last update :** 30/07/2018

The body is formally accredited against :

EN 45012 - EN ISO/IEC 17021

Name of National Accreditation Body (NAB) : COFRAC - Comité Français d'Accréditation

The accreditation covers the product categories and conformity assessment procedures concerned by this notification : Yes

Tasks performed by the Body :

Created : 01/08/2018 | **Last update :** 02/08/2018

Product family, product /Intended use/Product range	Procedure/Modules	Annexes or articles of the directives	Limitations
- *MD 0202 - Non-active orthopaedic implants	EC type-examination EC verification EC declaration of conformity (full quality assurance system) EC declaration of conformity (production quality assurance) EC declaration of conformity (product quality assurance)	Annex III Annex IV Annex II Annex V Annex VI	

FIGURE 8 : EXTRAITS DU CERTIFICAT DE NOTIFICATION DU G-MED EN APPLICATION DE LA DIRECTIVE 93/42/CEE ÉTABLI PAR L'ANSM À L'INTENTION DE LA COMMISSION EUROPÉENNE
[58]

VI. Matérialisation de la conformité aux exigences essentielles

1. Délivrance du certificat UE de conformité par l'organisme notifié

Si le dispositif médical candidat à une mise sur le marché et le système de gestion de la qualité mis en place par le fabricant satisfont aux exigences du règlement (UE) 2017/745, l'organisme notifié délivre un certificat UE*.

* Conformément à l'annexe XII du règlement (UE) 2017/745.

2. Déclaration de conformité UE par le fabricant

Une fois le dispositif médical certifié par l'organisme notifié, le fabricant établit une déclaration de conformité UE*. Cette déclaration atteste que le fabricant assume la responsabilité de la conformité du dispositif qu'il compte mettre sur le marché.

3. Apposition du marquage CE par le fabricant sur l'étiquetage

Dans le cas d'une évaluation de conformité faisant intervenir un organisme notifié, le fabricant est tenu d'apposer le marquage CE sur l'étiquetage et de l'accompagner du numéro d'identification de l'organisme notifié (composé de 4 chiffres consécutifs) qui a évalué le dispositif médical de classe III. Le fabricant obtenant une certification UE de la part de l'organisme notifié français G-MED, appose le marquage CE accompagné de son numéro d'enregistrement 0459 qui l'identifie †.



FIGURE 9 : MARQUAGE CE [59]

4. Émission du certificat de libre vente (CLV)

Un certificat de libre vente (CLV) est nécessaire pour l'exportation des dispositifs médicaux à des pays importateurs situés hors de l'Union européenne‡. Il est délivré par l'État membre où réside le siège social du fabricant. Par exemple en France, il est délivré à la demande des exportateurs français par la Chambre de commerce et de l'industrie de la région Paris Île-de-France (CCIR Paris Ile de France) [60]. Le fabricant doit au préalable s'assurer que le dispositif médical qu'il souhaite exporter est conforme à la réglementation en vigueur du pays concerné. Le fabricant peut

* Conformément à l'annexe IV du règlement (UE) 2017/745.

† Dans le cas d'une auto-certification par le fabricant (applicable pour les dispositifs médicaux de classe I), seul le marquage CE apparaît sur l'étiquetage.

‡ Article 60(1), règlement (UE) 2017/745.

faire volontairement la demande d'une certification MDSAP (Medical device single audit program) ou certification PAUMM (Programme d'audit unique des dispositifs médicaux) à un organisme d'évaluation reconnu* pour procéder à l'évaluation de son système de management qualité dans le cadre des réglementations de cinq pays (Australie, Brésil, Canada †, Etats-Unis, Japon). Les rapports d'audit sont ensuite transmis aux autorités réglementaires concernées qui les utilisent dans le cadre des demandes d'homologation locales [61].

* Le G-MED est reconnu comme organisme d'évaluation dans le cadre du programme MDSAP/PAUMM.

† La certification MDSAP/PAUMM deviendra obligatoire au Canada pour certaines classes de dispositif en janvier 2019.

PARTIE III : PERSPECTIVES D'EVOLUTION TECHNOLOGIQUE DE LA PTH ET IMPACT REGLEMENTAIRE

I. Evolution des biomatériaux : exemple de la bioactivité

Les biomatériaux, cités en tableau 1 en première partie de cette thèse, ont pour point commun d'être biologiquement inertes (ou bioinertes) avec pour objectif d'assurer la structure du dispositif médical afin que celui-ci puisse remplir sa fonction.

Certains dispositifs médicaux peuvent interagir de diverses manières avec l'environnement dans lequel ils ont été implantés; on parle alors de bioactivité.

La bioactivité d'un dispositif médical peut lui être conférée par :

- un biomatériau* intrinsèquement bio-actif qui entre dans sa composition et ayant la capacité de permettre des réactions chimiques spécifiques à l'interface implant-tissu receveur. La bioactivité dépend directement des propriétés chimiques et physico-chimiques du matériau [62] ;
- des substances (facteurs de croissance, de peptides ou autres) qui entrent dans sa composition et destinées à contrôler le devenir des cellules de l'organisme amenées à interagir ou à coloniser le biomatériau [63] ;
- par des substances médicamenteuses qu'il libère dans un but thérapeutique [64].

• Cas d'un matériau bio-actif [65] [66] [67]

Certaines céramiques sont **bioinertes** (céramiques à base d'alumine, céramique à base de zircone). Elles entrent par exemple dans la composition des couples de frottement des prothèses de hanche ou dans des revêtements de surface de cupule et tige fémorale. Ces céramiques peuvent toutefois servir de matrice aux cellules osseuses environnantes pour la régénération osseuse par phénomène ostéoconducteur (propriété passive d'un matériau à recevoir la régénération osseuse, par invasion vasculaire et cellulaire à partir du tissu osseux receveur au contact de ce matériau).

Certaines céramiques sont **bioactives** (céramiques de phosphate de calcium (CaP) tel que l'hydroxyapatite de calcium), et, au contact du tissu osseux, sont considérées comme étant de l'os minéral par les cellules osseuses. Elles entrent par exemple

* Un biomatériau bio-inerte est biocompatible mais ne possède pas de caractère bio-actif;

dans la composition des ciments* utilisés pour fixer les prothèses de hanche. Le matériau bioactif entrant dans la composition de l'implant va établir des liaisons chimiques avec le tissu osseux environnant sans impliquer des phénomènes d'ostéoconduction, d'ostéoinduction (capacité à induire une différenciation cellulaire pour synthétiser une matrice osseuse minéralisable) ou d'ostéogenèse (construction de la matrice osseuse par des cellules ostéoformatrices).

- **Cas d'une substance médicamenteuse libérée dans un but thérapeutique**

L'adjonction d'une substance médicamenteuse à un implant lui conférant une bio-activité est d'usage en chirurgie orthopédique.

Par exemple, les ciments en céramique imprégnés en antibiotique [68] sont largement utilisés lors de la fixation des PTH [69] en vue d'améliorer l'ostéointégration des prothèses articulaires et limiter les infections locales per-opératoire et post-opératoire précoce.

Les infections représentent en effet un risque de complications lors de la pose chirurgicale d'une PTH mais aussi en post-opératoire précoce et tardif. Pour répondre en particulier au risque d'infection tardive, la société I.CERAM spécialisée dans les implants orthopédiques innovants et implants en céramique a déposé fin 2017, un brevet relatif à un procédé permettant de fixer de manière définitive un antibiotique à la surface de l'implant et assurer sa protection longue durée contre les bactéries [70]. Ce procédé s'est révélé être efficace sur la céramique en alumine poreuse, l'acier inoxydable et le titane et pourrait s'appliquer à la prothèse de hanche. Ce procédé impliquerait ainsi la combinaison d'un dispositif médical à une substance médicamenteuse - la bioactivité serait donc conférée au dispositif médical par l'antibiotique.

D'un point de vue réglementaire, le dispositif médical incorporerait comme partie intégrante une substance médicamenteuse qui utilisée séparément est un médicament † et dont l'action est accessoire à celle du dispositif. La qualité, la sécurité et l'utilité de ce médicament serait vérifiée par l'autorité des médicaments consultée‡ qui émettrait un avis scientifique sur la qualité et la sécurité du

* Un ciment est un substitut osseux de synthèse

† La substance médicamenteuse (l'antibiotique) est considéré comme un médicament au sens de l'article 1er, point 2 de la directive 2001/83/CE.

‡ L'autorité consultée peut être l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ou une autorité compétente d'un État membre.

médicament y compris sur le rapport bénéfice/risque lié à l'incorporation du médicament dans le dispositif *. Quant à la partie dispositif médical, la conformité aux exigences essentielles du règlement (UE) 2017/745 serait évaluée par un organisme notifié.

II. Evolution des méthodes de fabrication : exemple de la fabrication additive

La fabrication d'objets par impression tridimensionnelle (3D) ou fabrication additive se développe dans de nombreux secteurs industriels. Le succès de cette nouvelle technologie est lié aux avantages qu'elle offre au regard d'autres modes de fabrication traditionnels dont notamment la possibilité de fabriquer des pièces personnalisées tout en éliminant un certain nombre de contraintes. En effet, pour modifier un produit qu'elle fabrique, l'imprimante 3D nécessite seulement d'adapter son modèle 3D en amont alors qu'un mode de fabrication traditionnel nécessite l'adaptation de la ligne de production [71], ce qui n'est pas sans impact pour le fabricant en terme réglementaire. Un tel changement de mode de fabrication appliqué à un dispositif médical déjà commercialisé constituerait une modification substantielle† d'un point de vue réglementaire impliquant l'évaluation nouvelle par un organisme notifié [72].

La fabrication additive a trouvé sa place dans le secteur du dispositif médical notamment en chirurgie orthopédique. Comme précisé en première partie de cette thèse, la prothèse totale de hanche est conçue en série de manière standardisée et offre un nombre limité de tailles et de formes. Par conséquent les chirurgiens doivent choisir la prothèse qui sera la mieux adaptée au patient candidat. On est dans une logique d'adaptation du patient à la prothèse; il subit parfois des effets indésirables d'ordre fonctionnel tel que des douleurs, des inégalités de longueur des membres inférieurs ou des luxations dues à un mauvais positionnement de la prothèse [73]. En 2007, la première PTH en titane imprimée en 3D a vu le jour [74] et, depuis lors, la pénétration progressive de la fabrication additive dans le secteur médical permet d'inverser cette logique en adaptant la prothèse au patient dans le cas où il présente une morphologie atypique acquise ou congénitale de l'articulation coxo-fémorale et ne peut alors pas bénéficier d'une prothèse totale de hanche standard disponible sur

* Section 5.2, annexe IX, règlement (UE) 2017/745.

† Une modification substantielle est une modification pouvant potentiellement influencer sur la sécurité, l'efficacité et les performances d'un dispositif médical et soumise à évaluation par un organisme notifié.

le marché. Le chirurgien orthopédique peut donc demander expressément pour un patient donné la fabrication d'une PTH de forme complexe irréalisable selon un mode de fabrication traditionnel [75].

D'un point de vue réglementaire, une telle PTH conçue sur mesure s'inscrit juridiquement sous la définition du dispositif médical sur mesure. Le règlement (UE) 2017/745 l'encadre et le définit comme étant un dispositif fabriqué expressément sur prescription écrite du praticien habilité qui indique les caractéristiques de conception* spécifiques du DM qui est destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé et exclusivement en réponse aux besoins et à l'état de santé de ce patient †.

Lorsqu'une PTH est fabriquée sur mesure, elle est exonérée de certaines exigences applicables aux dispositifs médicaux implantables de classe III, à savoir, le marquage CE‡, l'attribution de l'identifiant unique du dispositif (IUD)§, l'enregistrement du dispositif ** et des opérateurs économiques†† dans la base de données EUDAMED. Bien qu'un marquage CE ne soit pas nécessaire, une PTH sur mesure doit toutefois répondre aux exigences essentielles du règlement lorsqu'elles lui sont applicables. En vue de la mise sur le marché de chaque dispositif sur mesure qu'il aura fabriqué sur prescription d'un professionnel de santé habilité, le fabricant doit établir un document, dans lequel il rédige une déclaration de conformité aux exigences du règlement en vigueur ‡‡.

* Des mesures très précises de la PTH à concevoir dans les trois dimensions au moyen de l'imagerie médicale sont réalisées sur le patient.

† Notons que les dispositifs suivants ne sont pas considérés comme étant des dispositifs médicaux sur mesure:

- un dispositif médical standard fabriqué en série qui nécessiterait une adaptation pour répondre à des exigences particulières du chirurgien orthopédique,
- un dispositif médical fabriqué en série selon un procédé de fabrication industriel qui aurait été prescrit par le chirurgien orthopédique.

‡ Article 20(1), règlement (UE) 2017/745.

§ Article 27(1), règlement (UE) 2017/745.

** Article 29(1), règlement (UE) 2017/745.

†† Article 31(1), règlement (UE) 2017/745.

‡‡ Conformément à l'annexe XIII relatif au dispositif médical sur mesure.

III. Evolution de la thérapie cellulaire : la PTH sera t'elle délaissée au profit d'un médicament de thérapie innovante ?

La plupart des traitements de l'arthrose proposés aux patients concernés visent à réduire la douleur et à diminuer au maximum la gêne fonctionnelle occasionnée au niveau de l'articulation (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), infiltration de corticostéroïdes directement dans l'articulation, viscosupplémentation, lavage articulaire).

De nombreuses thérapies alternatives [76] sont en cours de développement sur base des connaissances de la maladie :

- des anticorps monoclonaux ciblant des facteurs inflammatoires ;
- des molécules stimulant la production de cartilage, comme un facteur de croissance par exemple ;
- la thérapie cellulaire visant à remplacer le cartilage altéré.

Cette dernière alternative qui s'inscrit dans le cadre des thérapies innovantes nous intéresse particulièrement car elle ouvre des perspectives prometteuses pour les patients atteints d'arthrose.

1. Introduction sur les médicaments de thérapie innovante

Un médicament de thérapie innovante (MTI)* est encadré par le règlement (CE) n°1394/2007 entré en vigueur le 30 décembre 2008 et relatif aux approches thérapeutiques qui font appel aux gènes, tissus et cellules†. Il vient en complément de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain‡.

Selon le règlement (CE) n°1394/2007, un MTI est un des médicaments à usage humain suivants :

- un **médicament de thérapie génique** tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE ;
- un **médicament de thérapie cellulaire somatique** tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE ;
- un **produit issu de l'ingénierie tissulaire**. [77]

* Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) en anglais.

† La directive 2004/23/CE, antérieure au règlement n°1394/2007, couvre uniquement le don, l'obtention, le contrôle, du tissu ou des cellules qui serviront de matériaux de départ à l'élaboration et la production du MTI.

‡ Le règlement n°1394/2007 complétant la directive 2001/83/CE est dès lors qualifié de « lex specialis ».

2. Exemple de développement d'un médicament de thérapie cellulaire somatique indiqué dans le traitement de l'arthrose

Des équipes du CHU de Montpellier conduisent l'étude ADIPOA mise en place dans le traitement de l'arthrose modérée à sévère. Cet essai soutenu par la Commission européenne, vise à développer un nouveau concept de traitement basé sur la thérapie cellulaire impliquant des cellules souches mésenchymateuses adopicytaires, à savoir des cellules ASC*. Ces cellules ASC prélevées dans le tissu adipeux ont la capacité de se différencier en chondrocytes au contact de l'environnement articulaire et de divers facteurs de croissance. Ces cellules ASC ont elles-même la capacité de sécréter des facteurs de croissance et de stimuler des cellules souches endogènes du cartilage comme les chondrocytes. En les injectant dans l'articulation arthrosique des patients atteints d'arthrose débutante comme une simple « bio-infiltration », les cellules ASC vont activer la régénération du cartilage. Cette « bio-infiltration » aurait l'avantage d'être un traitement unique, une seule injection intra-articulaire étant suffisante.

Les résultats des essais de phase I (tests de sécurité et d'efficacité) ont été publiés en 2012. Les essais consécutifs de phase II chez le patient ont débuté fin 2015 par un essai clinique multicentrique en France et en Europe. Les premiers résultats sont encourageants en terme de diminution de la douleur. Des essais de phase IIb ont débuté fin 2016. Bien que ces essais concernent l'articulation du genou, l'indication pourrait très bien à terme s'étendre à l'articulation de la hanche par extrapolation des résultats issus de l'étude ADIPOA s'ils s'avèrent concluants.

La thérapie cellulaire impliquant des cellules souches mésenchymateuses allogéniques, indiquée dans le traitement de l'arthrose, est déjà autorisée en Corée du Sud depuis 2013. [78] [79]

D'un point de vue réglementaire, il semblerait que la thérapie cellulaire impliquant les cellules ASC corresponde à un médicament de thérapie cellulaire somatique et répondrait alors au règlement (CE) n°1394/2007. Si le médicament devait devenir candidat à une autorisation de mise sur le marché (AMM), son fabricant devrait soumettre un dossier de demande à l'EMA† qui serait alors évalué selon une procédure centralisée.

* Cellules ASC: adipose-derived stromal cells.

† Dans le cas des thérapies innovantes, l'autorité sanitaire de référence est l'agence européenne des médicaments (EMA) et plus précisément son entité CAT (Committee for advanced therapies ou Comité des médicaments de thérapie innovante) dédiée à l'évaluation de ces thérapies.

3. Développement d'un médicament combiné de thérapie innovante pour remplacer la perte osseuse en arthroplastie de la hanche

Des chercheurs des Universités de Southampton et de Nottingham, qui recherchaient initialement des moyens d'améliorer la technique utilisée dans la chirurgie de révision de la hanche après première arthroplastie, travaillent à l'élaboration d'un dispositif qui consisterait en une matrice (ou échafaudage), composé d'un biomatériau synthétique biorésorbable se rapprochant des caractéristiques de l'os humain. Celui-ci servirait de support de développement à des cellules souches mésenchymateuses qui pourraient se différencier en ostéoblastes, ces cellules permettant la formation de l'os. Cela permettrait de remplacer la perte osseuse pendant une arthroplastie de hanche mais de nombreuses études sont nécessaires avant de pouvoir passer à une étude clinique impliquant ce dispositif médical. [80]

D'un point de vue réglementaire, il semblerait que le dispositif évoqué réponde à la définition d'un médicament combiné de thérapie innovante car il s'agirait de l'association d'un dispositif médical conformément au règlement (UE) 2017/745 (matrice en biomatériau synthétique biorésorbable) et d'un médicament de thérapie innovante (partie cellulaire contenant des cellules souches mésenchymateuses viables). En effet, un «médicament combiné de thérapie innovante» est un MTI qui satisfait aux conditions suivantes*:

- *« il doit incorporer comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE [mise à jour: un ou plusieurs dispositifs médicaux conformément au règlement (UE) 2017/745], et,*
- *sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables [...]* »

L'article 2 au chapitre 1 du Règlement CE n°1394/2007 précise qu'un dispositif médical comportant des cellules ou des tissus viables, ces cellules ou tissus viables doivent être considérés comme assurant la fonction principale du dispositif. De ce fait, un dispositif combiné intégrant comme substance des cellules ou tissus viables correspond à la définition de médicament de thérapie innovante. Un médicament

* Article 2(1.d), règlement n°1394/2007.

combiné est donc considéré comme un médicament et doit obtenir une AMM délivrée par l'EMA.

Le dispositif médical associé aux cellules ou tissus viables doit cependant respecter les exigences essentielles du règlement (UE) 2017/745 qui lui sont applicables* [81].

En outre, le MTI répondra aux exigences énoncées en annexe I de la directive 2001/83/CE†. Le fabricant d'un tel médicament combiné de thérapie innovante devra donc élaborer un dossier de demande d'AMM qui sera évalué par le CAT de l'EMA, via une procédure centralisée.

Le dossier de demande devra inclure :

- les éléments prouvant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles du règlement (UE) 2017/745 ;
- et les résultats de l'évaluation par un organisme notifié.

Si la demande n'inclut pas les résultats de l'évaluation de la partie dispositif médical - c'est-à-dire la matrice qui sert de support aux cellules souches - par un organisme notifié, l'EMA peut demander un avis sur la conformité du dispositif médical avec les exigences essentielles à un organisme notifié‡.

* Article 6(1), règlement n°1394/2007.

† Article 7, règlement n°1394/2007.

‡ Article 9, règlement n°1394/2007.

CONCLUSION

Au début du XXI^{ème} siècle, la santé est devenue un enjeu sociétal avec, entres autres, l'émergence de dispositifs médicaux innovants dont certains se sont inscrits dans la vie de nombreux individus, dans le but d'améliorer toujours plus la santé au sens large. Le secteur ayant donc sensiblement évolué, la réglementation qui l'encadre, en plus d'avoir été jugée perfectible sur de nombreux points et d'application disparate dans l'UE, a dû et a su élargir son champ d'application pour offrir un statut juridique à de nouveaux produits. C'est ainsi que nous nous retrouvons aujourd'hui en pleine période de transition entre l'ancienne directive 93/42/CEE et le nouveau règlement (UE) 2017/745.

Dans le domaine de l'orthopédie, la prothèse totale de hanche (PTH) s'inscrit dans cette évolution globale du secteur qui devient multidisciplinaire en s'adaptant de plus en plus aux particularités de chaque patient grâce à l'émergence de la fabrication additive appliquée au secteur médical, la mise au point de biomatériaux qui répondent toujours mieux aux exigences de biocompatibilité chimique et mécanique qu'impose l'interface implant-tissu osseux, au développement de la thérapie génique qui ouvre de nouvelles perspectives au traitement de l'arthrose, à l'amélioration et la diversification des techniques chirurgicales, etc. L'usage de ce dispositif médical implantable (DMI) complexe de classe III, s'étend alors à des populations dont les caractéristiques ne justifiaient pas la pose auparavant. Le resserrement des exigences en matière de sécurité et de performance prévu par le nouveau règlement viendrait néanmoins soutenir sa démocratisation au sein de la population.

Finalement, le dynamisme de ce secteur, qui profite des progrès scientifiques et technologiques actuels, rend l'étude de la réglementation du dispositif médical, au delà de la PTH, très intéressante. Sa connaissance incite à nous tourner vers l'avenir. La nouvelle réglementation va-t-elle effectivement atteindre ses objectifs en matière de sécurité et de performance sans pour autant étouffer l'innovation ?

Cet avenir semble prometteur non seulement pour le patient bénéficiaire des dispositifs médicaux, les praticiens qui les utilisent, mais aussi pour le pharmacien dans l'exercice de sa polyvalence qui a son rôle à jouer, en participant, pour,

- le pharmacien industriel, à la conception et à la fabrication du dispositif médical ;
- le pharmacien hospitalier, à sa distribution à l'hôpital auprès des praticiens hospitaliers ;
- le pharmacien d'officine, à sa distribution au détail en officine ou à domicile avec le conseil associé adapté aux spécificités du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Peigné J. **Le nouveau cadre juridique des dispositifs médicaux**. Revue de droit sanitaire et social, n°01, février 2018, p.3.
- [2] Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). **Hospitalisation - chiffres clés 2017**. 11.09.2018. Disponible en ligne sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2554/atih_chiffres_cles_2017.pdf.
- [3] Lavaud S. **Boum des prothèses de hanche chez les 45-54 ans : effet collatéral du sport ?**. 18.02.2015. Disponible en ligne sur le site internet de l'éditeur Medscape: https://francais.medscape.com/voirarticle/3601302#vp_1.
- [4] ANSM. **Surveillance des prothèses de hanche**. Disponible en ligne sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/(offset)/1).
- [5] ANSM. **Surveillance des prothèses de hanche**. Disponible en ligne sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/(offset)/1).
- [6] Techniques de l'ingénieur (éditeur). **Biomatériaux et biomécanique**. Seconde édition, p. 35.
- [7] GENSanté Communication (éditeur). **Prothèse de hanche : Fixation des prothèses**. Site internet 'prothèse-hanche.info'. Disponible en ligne sur: http://www.prothese-hanche.info/informations_medicales/fixation_des_protheses_de_hanche.html.
- [8] GENSanté Communication (éditeur). **Prothèse de hanche : Fixation des prothèses**. Site internet 'prothèse-hanche.info'. Disponible en ligne sur: http://www.prothese-hanche.info/informations_medicales/fixation_des_protheses_de_hanche.html.
- [9] May. O, Krantz N., Essig J. **Quoi de neuf sur la prothèse totale de la hanche?** 20.11.2016. Disponible en ligne sur: chirurgie-hanche.fr.
- [10] Techniques de l'ingénieur (éditeur). **Biomatériaux et biomécanique**. Seconde édition. p.35.
- [11] Chirurgiens orthopédistes Bretéché. **La prothèse totale de hanche, modalités, risques, bénéfices**. Disponible en ligne sur: <http://chirurgiens-orthopedistes-nantes.fr/hanche/la-prothese/>.
- [12] Chirurgiens orthopédistes Bretéché. **La prothèse totale de hanche, modalités, risques, bénéfices**. Disponible en ligne sur: <http://chirurgiens-orthopedistes-nantes.fr/hanche/la-prothese/>.
- [13] Chirurgiens orthopédistes Bretéché. **La prothèse totale de hanche, modalités, risques, bénéfices**. Disponible en ligne sur: <http://chirurgiens-orthopedistes-nantes.fr/hanche/la-prothese/>.

- [14] Chirurgiens orthopédistes Bretéché. **La prothèse totale de hanche, modalités, risques, bénéfices**. Disponible en ligne sur: <http://chirurgiens-orthopedistes-nantes.fr/hanche/la-prothese/>.
- [15] Christofilopoulos P., Lübbeke A., Peter R., et al. **Le point sur la prothèse totale de hanche**. Revue Médicale Suisse (Rev Med Suisse), volume 6: 2454-8, 2010. Disponible en ligne sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-276/Le-point-sur-la-prothese-totale-de-hanche>.
- [16] SoFCOT. **Total Hip Arthroplasty Register biannual report 2017**. 02.10.2018. Disponible sur: <http://www.sofcot.fr/CNP-SOFCOT/Actualites/SoFCOT-Total-Hip-Arthroplasty-Register-Biannual-report-2017>.
- [17] Christofilopoulos P., Lübbeke A., Peter R., et al. **Le point sur la prothèse totale de hanche**. Revue Médicale Suisse (Rev Med Suisse), volume 6: 2454-8, 2010. Disponible en ligne sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-276/Le-point-sur-la-prothese-totale-de-hanche>.
- [18] Christofilopoulos P., Lübbeke A., Peter R., et al. **Le point sur la prothèse totale de hanche**. Revue Médicale Suisse (Rev Med Suisse), volume 6: 2454-8, 2010. Disponible en ligne sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-276/Le-point-sur-la-prothese-totale-de-hanche>.
- [19] Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). **Hospitalisation - chiffres clés 2017**. 11.09.2018. Disponible en ligne sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2554/atih_chiffres_cles_2017.pdf.
- [20] Woldford ML, Palso K., Bercovitz A. **Hospitalization for Total Hip Replacement Among Inpatients Aged 45 and Over: United States, 2000–2010**. NCHS Data Brief. Février 2015. Disponible en ligne sur: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db186.pdf>.
- [21] Woldford ML, Palso K., Bercovitz A. **Hospitalization for Total Hip Replacement Among Inpatients Aged 45 and Over: United States, 2000–2010**. NCHS Data Brief. Février 2015. Disponible en ligne sur: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db186.pdf>.
- [22] Lavaud S. **Boum des prothèses de hanche chez les 45-54 ans : effet collatéral du sport?**. 18.02.2015. Disponible en ligne sur le site internet de l'éditeur Medscape: https://francais.medscape.com/voirarticle/3601302#vp_1.
- [23] Fescau C. **Anesthésie en orthopédie**. 04.12.2012. Cours en ligne disponible sur: <https://reanesth.chu-bordeaux.fr/IDE-réa-IADE/L-école-d-Infirmiers-Anesthésistes-à-Bordeaux/PROMOTION-DARWIN-2012-2014/Les-cours-en-ligne-Promotion-Darwin-2012-2014/SEMESTRE-1/UE-331-Chirurgie/Anesthésie-chir-Ortho.pdf/>.
- [24] SoFCOT. **Total Hip Arthroplasty Register biannual report 2017**. 02.10.2018. Disponible en ligne sur: <http://www.sofcot.fr/CNP-SOFCOT/Actualites/SoFCOT-Total-Hip-Arthroplasty-Register-Biannual-report-2017>.

[25] SoFCOT. **Les suites opératoires et les précautions à prendre après l'implantation d'une prothèse de hanche ou de genou.** 24.06.2016. Disponible en ligne sur: <http://www.sofcot.fr/Infos-Patients/Toutes-les-actualites-grand-public/Les-suites-operatoires-et-les-precautions-a-prendre-apres-l-implantation-d-une-prothese-de-hanche-ou-de-genou>.

[26] SoFCOT. **Informations concernant les prothèses totales de hanche (Prendre sa décision, guide pratique).** p. 5-8. Disponible en ligne sur: <http://www.sofcot.fr/content/download/15541/115591/version/2/file/fiche+PTH.pdf>.

[27] Europa. **Règlements, directives et autres actes législatifs.** Disponible en ligne sur: https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_fr.

[28] europaforum.lu. **La Commission européenne propose de nouvelles règles pour mieux garantir que les dispositifs médicaux soient sûrs et efficaces.** 26.09.2012. Disponible en ligne sur: <http://www.europaforum.public.lu/fr/actualites/2012/09/comm-dispositifs-medicaux/index.html>.

[29] Peigné J. **La notion de dispositif médical issue du règlement (UE) 2017/745 du 05 avril 2017.** Revue de droit sanitaire et social, n°01, février 2018, p.5.

[30] ANSM. **Nouveaux règlements européens relatifs aux dispositifs médicaux - point d'information.** Disponible en ligne sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nouveaux-reglements-europeens-relatifs-aux-dispositifs-medicaux-Point-d-information>.

[31] NEOMED Services. **Nouveau règlement des dispositifs médicaux.** Disponible en ligne sur: <http://www.neomed-services.com/fr/actualites/nouveau-reglement-des-dispositifs-medicaux-4047>.

[32] europaforum.lu. **La Commission européenne propose de nouvelles règles pour mieux garantir que les dispositifs médicaux soient sûrs et efficaces.** 26.09.2012. Disponible en ligne sur: <http://www.europaforum.public.lu/fr/actualites/2012/09/comm-dispositifs-medicaux/index.html>.

[33] NEOMED Services. **Nouveau règlement des dispositifs médicaux.** Disponible en ligne sur: <http://www.neomed-services.com/fr/actualites/nouveau-reglement-des-dispositifs-medicaux-4047>.

[34] France normalisation. **La nouvelle approche.** Disponible en ligne sur: <http://www.francenormalisation.fr/les-acteurs-de-la-normalisation/la-nouvelle-approche/>.

[35] Haute Autorité de Santé (HAS). **Parcours du dispositif médical en France - Guide Pratique.** Disponible en ligne sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf , page 13, paragraphe 1.2 Missions de l'ANSM.

[36] NBOG. Disponible en ligne sur: <https://www.nbog.eu> , sous l'onglet « start », paragraphe « membership » .

[37] DeviceMed website. **Où en est la désignation des organismes notifiés de Team-NB ?.** 2.10.2018. Disponible en ligne sur: <https://www.devicemed.fr/dossiers/>

reglementation/ou-en-est-la-designation-des-organismes-notifies-de-team-nb/17144?.

[38] Le Gal Fontes C. **Le rôle et les conditions de surveillance des organismes notifiés: une réforme tant attendue...** Revue de droit sanitaire et social, n°01, février 2018.

[39] DeviceMed website. **Où en est la désignation des organismes notifiés de Team-NB ?** 02.10.2018. Disponible en ligne sur: <https://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/ou-en-est-la-designation-des-organismes-notifies-de-team-nb/17144?>.

[40] ANSM. **Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : Rappel de la réglementation aux fabricants - Point d'information.** Disponible en ligne sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Rappel-de-la-reglementation-aux-fabricants-Point-d-Information>.

[41] Garnier E., Perroy AC. **Le règlement européen n°2017/745 sur les dispositifs médicaux: une clarification des responsabilités des opérateurs économiques.** Revue de droit sanitaire et social, n°01, février 2018.

[42] Snitem. **Une organisation professionnelle au cœur de son environnement.** Disponible en ligne sur: <https://www.snitem.fr/presentation>.

[43] Snitem. **PRIAM, Diagnostic réglementairel.** Disponible en ligne sur: <https://www.snitem.fr/outil-diagnostic>.

[44] Commission Européenne. **Classification of medical devices. Guide MEDDEV 2.4/1 REV.9 - Guidelines relating to the application of the Council directive 93/42/EEC on medical devices.** Juin 2010. Disponible en ligne sur: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10337/attachments/1/translations>, p. 20.

[45] Laboratoire DePuy Synthes. **Aux patients porteurs d'une prothèse de hanche ASR MC.** Disponible en ligne sur: <https://www.depuysynthes.com/asrrecall/capatientfr.html>.

[46] Haute Autorité de Santé (HAS). **Parcours du dispositif médical en France - Guide pratique.** Novembre 2017. Disponible en ligne sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf.

[47] Organisation Internationale de normalisation (ISO). **Normes de systèmes de management.** Disponible en ligne sur: <https://www.iso.org/fr/management-system-standards.html>.

[48] CRITT Santé Bretagne. **Guide du marquage CE des dispositifs médicaux selon la directive 93/42/CEE.** Disponible en ligne sur: http://www.id2sante.fr/vars/fichiers/Guide%20marquage_CE.pdf.

[49] Emergo by UL. **Europe : le développement d'Eudamed se fait dans les temps.** 31.01.2018. Disponible en ligne sur: <https://www.emergobyul.com/fr/blog/2018/01/europe-le-developpement-deudamed-se-fait-dans-les-temps>.

[50] Commission Européenne. **Market surveillance and vigilance, Global Medical Device Nomenclature (GMDN) use in Eudamed**. Disponible en ligne sur: https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/market-surveillance_en.

[51] G-MED. **Guide de présentation de l'évaluation biologique selon la norme NF EN ISO 10993-1**. Disponible en ligne sur: <http://www.gmed.fr/pages/guides/recevoir-guide-evaluation-biologique.asp?IdDoc=21>.

[52] Pariente JL, Bordenave L., Conort P. **Biomatériaux, Biomatériels et Biocompatibilité**. Progrès en Urologie, 15 887-890. 2005. Disponible en ligne sur: <https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/PU/2005/PU-2005-00150887-5/TEXF-PU-2005-00150887-5.PDF>.

[53] Techniques de l'ingénieur (éditeur). **Biomatériaux et biomécanique**. Seconde édition, p. 17.

[54] Hernigou P., Poignard A., Nogier A., et al. **Ostéolyse dans les reprises de prothèses totales de genou - Étude comparative des ostéolyses avec et sans métallose**. Vol 91, N° 1, pp. 51-57. Février 2005. Disponible en ligne sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/145018>.

[55] Techniques de l'ingénieur (éditeur). **Biomatériaux et biomécanique**. Seconde édition, p. 18.

[56] Rage-Andrieu V. **L'apport du règlement (UE) 2017/745 à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux**. Revue de droit sanitaire et social, n°01, février 2018, p. 47.

[57] Haute Autorité de Santé (HAS). **Parcours du dispositif médical en France - Guide Pratique**. Disponible en ligne sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf.

[58] ANSM. **Notification of a body in the framework of a technical harmonization directive**. Certificat disponible en ligne sur: http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=notification.pdf&dir_id=13&ntf_id=285998.

[59] CRITT Santé Bretagne. **Guide de marquage CE des dispositifs médicaux selon la directive 93/42/CEE**. Disponible en ligne sur: http://www.id2sante.fr/vars/fichiers/Guide%20marquage_CE.pdf.

[60] ANSM. **Certificats de libre vente - Transfert à la Chambre de Commerce et de l'Industrie de la région Paris Ile de France**. Disponible en ligne sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Certificat-de-libre-vente-Transfert-a-la-CCIR-Paris-Ile-de-France/\(offset\)/15](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Certificat-de-libre-vente-Transfert-a-la-CCIR-Paris-Ile-de-France/(offset)/15).

[61] LNE/G-MED. **MDSAP - Medical Device Single Audit Program**. Disponible en ligne sur: <https://www.lne.fr/fr/certification/MDSAP>.

[62] Gutermann L., Roy S., Bégué T. **Substituts osseux synthétiques : quelles spécificités ?** J Pharm Clin 2013 ; 32 (2) : 79-87. Disponible en ligne sur: <https://>

www.jle.com/download/
jpc-297004substituts_osseux_synthetiques_quelles_specificites_--
W7oKY38AAQEAAHHSiHYAAAAC-a.pdf.

[63] INSERM. **Biomatériaux**. Disponible en ligne sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/biomateriaux>.

[64] INSERM. **Biomatériaux**. Disponible en ligne sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/biomateriaux>.

[65] Magazine DeviceMed. **Céramiques biologiques : pour des os de synthèse sur mesure**. Disponible en ligne sur: <http://www.osseomatrix.com/blog/2015/03/01/ceramiques-biologiques-pour-des-os-de-synthese-sur-mesure/>.

[66] Gutermann L., Roy S., Bégué T. **Substituts osseux synthétiques : quelles spécificités ?** J Pharm Clin 2013 ; 32 (2) : 79-87. Disponible en ligne sur: https://www.jle.com/download/jpc-297004substituts_osseux_synthetiques_quelles_specificites_--W7oKY38AAQEAAHHSiHYAAAAC-a.pdf.

[67] El Hassouni M. **Biomatériaux pour la reconstruction**. Thèse disponible en ligne sur: https://www.memoireonline.com/07/15/9206/m_Biomateriaux-pour-la-reconstruction-osseuse12.html.

[68] HAS. **Fixation des implants articulaires : la HAS propose le remboursement des ciments sans antibiotique et des ciments comportant de la gentamicine pour seul antibiotique**. 09.02.2017. Disponible en ligne sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2745044/fr/fixation-des-implants-articulaires-la-has-propose-le-remboursement-des-ciments-sans-antibiotique-et-des-ciments-comportant-de-la-gentamicine-pour-seul-antibiotique.

[69] SoFCOT. **Total Hip Arthroplasty Register biannual report 2017**. 02.10.2018. Figure 4. Disponible en ligne sur: <http://www.sofcot.fr/CNP-SOFCOT/Actualites/SoFCOT-Total-Hip-Arthroplasty-Register-Biannual-report-2017>.

[70] I.CERAM. **Dépôt d'un brevet pour protéger durablement les implants contre les bactéries**. 07.03.2018 Communiqué de presse disponible en ligne sur: http://www.iceram.fr/wp-content/uploads/2015/11/CP_ICERAM_brevet-VD.pdf.

[71] Freelabster. **Tous les avantages de l'impression 3D pour les professionnels et les particuliers**. 24.10.2017. Disponible en ligne sur: <https://www.freelabster.com/fr/blog/tous-les-avantages-de-limpression-3d-pour-professionnels-les-particuliers/>.

[72] G-MED. **Guide pour l'interprétation de modifications substantielles dans le cadre d'un examen CE de type et de conception**. 02.10.2015. Disponible en ligne sur: <http://www.gmed.fr/pages/guides/recevoir-guide-gestion-modifications.asp?IdDoc=16>.

[73] Primante3D. **Quand impression 3D et médecine se font du genou!** 13.02.2014. Disponible en ligne sur: <http://www.primante3d.com/orthopedie/>.

[74] 3Dnatives. **10 ans plus tard, la première hanche imprimée en 3D reste solide**. 07.03.2018. Disponible en ligne sur: <https://www.3dnatives.com/hanche-imprimee-en-3d-07032018/>.

[75] Primante3D. **Quand impression 3D et médecine se font du genou!** 13.02.2014. Disponible en ligne sur: <http://www.primante3d.com/orthopedie/>.

[76] INSERM. **Thérapie cellulaire - greffer des cellules souches pour soigner durablement**. Disponible en ligne sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire>.

[77] ANSM. **Règlement européen sur les médicaments de thérapies innovante**. ANSM. Disponible en ligne sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Reglement-europeen-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Reglement-europeen-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante/(offset)/1).

[78] INSERM. **Thérapie cellulaire - greffer des cellules souches pour soigner durablement**. Disponible en ligne sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire>.

[79] Unité d'immunologie clinique & thérapeutique, Montpellier. **ADIPOA-2**. Disponible sur: <http://www.rhumatologie-therapeutique-montpellier.fr/adipoa-2.html>.

[80] Santé log. **Arthroplastie: Plutôt des cellules souches pour réparer les hanches?** Disponible en ligne sur: <https://www.santelog.com/actualites/arthroplastie-plutot-des-cellules-souches-pour-reparer-les-hanches>.

[81] AFSSAPS (remplacé par l'ANSM). **Guide, non opposable, à l'attention des porteurs de projet « Développement et Marquage CE d'un Dispositif Médical : Informations générales**». Disponible en ligne sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f3eee07f1adf31658b34905dcda65fe.pdf , p. 18.

TITLE: What is the regulatory framework applicable for an implantable medical device ? Example of the total hip implant

SUMMARY : The total hip implant aims at replacing the hip joint following coxarthrosis, its main medical indication. The total hip implant, designed to be implanted surgically in the human body and remain in place on the long term, is one of the most used implantable medical device (IMD) worldwide. Since this device belongs to the highest class according to the risk-based medical device classification (class III), it must comply with a high level of essential requirements foreseen by the applicable regulation (UE) 2017/745. Thanks to science and technological progress, many multidisciplinary innovations are currently seeing the light of day and would open new prospects for the total hip replacement.

DISCIPLINE : pharmaceutical law

KEY-WORDS : total hip implant, implantable medical device, regulation, three-dimensional printing (3DP), advanced therapy medicinal products

YEAR OF SOUTENANCE : 2019

AUTEUR : Madame Hélène DESPLAS

TITRE : Quel cadre réglementaire pour un dispositif médical implantable ?
Exemple de la prothèse totale de hanche

DIRECTEUR DE THESE : Madame le professeur Florence Taboulet

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie, Université Paul Sabatier
Toulouse III - le 8 février 2019.

RESUME : La prothèse totale de hanche (PTH) vise à remplacer l'articulation coxo-fémorale à la suite le plus souvent d'une coxarthrose, sa principale indication médicale. La PTH, destinée à être implantée chirurgicalement dans le corps humain et à y demeurer au long terme, est un dispositif médical implantable (DMI) parmi ceux qui sont les plus utilisés aujourd'hui dans le monde. Ce type de dispositif est associé au plus haut niveau de risque dans la classification des dispositifs médicaux (classe III) et doit dès lors répondre à un haut niveau d'exigences essentielles prévues par le nouveau règlement (UE) 2017/745 qui lui est applicable. Grâce aux progrès scientifiques et technologiques actuels, de nombreuses innovations multidisciplinaires voient le jour aujourd'hui et pourraient ouvrir de nouvelles perspectives à la PTH.

DISCIPLINE : droit pharmaceutique.

MOTS-CLES : prothèse totale de hanche, dispositif médical implantable, réglementation, impression tridimensionnelle, médicaments de thérapie innovante.