

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESE 2019/TOU3/2002

# **THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

Marine JACQUEMART

**La surveillance après commercialisation  
dans le domaine des dispositifs médicaux  
et l'impact du nouveau règlement (UE) 2017/745**

Le 23 janvier 2019

Directeur de thèse : Madame le Professeur Florence TABOULET

JURY :

Président : Madame le Professeur Florence TABOULET

1<sup>er</sup> assesseur : Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT

2<sup>ème</sup> assesseur : Madame Frédérique DEMOULIN-SIGAUT

3<sup>ème</sup> assesseur : Madame Elsa OLIVEIRA

4<sup>ème</sup> assesseur : Madame Anne MARET

**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**

**Hospitolo-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-STAUMONT 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

## Maitres 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 JULLIARD-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. BOUJAJLA 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. OUCHON 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

A mes amies et à ma famille,

**A Laura et Pauline,**

Mes amies de labeur. Depuis notre rencontre dans les salles de TP de la faculté, nous ne nous sommes plus quittées. Merci pour votre bonne humeur et votre optimisme. Merci pour votre amitié, merci pour cette histoire qui n'est pas prête de s'arrêter.

**A mes parents,**

Merci de m'avoir permis de faire ces longues études. Vous avez toujours été là pour moi, vous avez toujours cru en moi même quand je n'y croyais plus. Merci pour votre soutien sans faille et pour votre écoute inestimable. Ma réussite est aussi la vôtre.

**A ma grand-mère,**

Merci pour ton amour et ton soutien. Tu as supporté mon stress et mes sautes d'humeur sans m'en tenir rigueur.

**A mon petit frère,**

Merci pour tes encouragements et ta confiance. Je te souhaite une très belle réussite.

A ma sœur de cœur, **Aurélié,**

Nous avons bien grandi depuis cette première année de concours. Pour tout ce que nous avons partagé et que nous continuerons à partager, merci pour ton amitié inestimable.

A mon amour, **Pierre,**

Mon cœur. Merci pour tout ce que tu m'apportes jour après jour. Merci pour ton soutien sans faille même dans les moments les plus difficiles. Merci d'avoir supporté mon « sale caractère », surtout en ces dernières semaines. Merci pour ta patience, ta bienveillance, tes mots apaisants et ton amour au quotidien. Ton aide a été bien plus importante que tu ne le penses. Je t'aime.

A mes Juges,

**A Madame le Docteur Blandine JUILLART-CONDAT**, Maître de Conférences en Droit pharmaceutique et Economie de la Santé.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury et pour l'attention que vous avez portée à ce travail.

**A Madame Frédérique DEMOULIN-SIGAUT**,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger mon travail. Permettez-moi de vous témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère.

**A Madame Anne MARET**,

Je te remercie vivement de m'avoir accordé du temps durant mon stage dans ton service et maintenant pour la lecture de ma thèse. Trouve ici l'expression de mes meilleurs sentiments et de ma gratitude.

**A Madame Elsa OLIVEIRA**,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury. Merci pour ta disponibilité et ta bienveillance. Cette dernière année a été décisive pour moi. Tu m'as donné le goût pour l'évaluation clinique. J'ai beaucoup appris en travaillant à tes côtés, dans un domaine que je ne connaissais pas avant. Tu es et tu resteras un modèle et un exemple à suivre pour moi. Reçois toute mon amitié.

A mon Président de Thèse et Directeur de Thèse,

**A Madame le Professeur Florence TABOULET**, Professeur de Droit pharmaceutique et Economie de la Santé.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse et de présider ce jury. Je vous remercie pour vos encouragements tout au long de ce travail. Je souhaite également vous remercier pour le temps que vous m'avez accordé en ce début d'année universitaire, alors que vous aviez par ailleurs de nombreux cours à préparer et à donner. Vous trouverez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	4
<b>Liste des figures</b> .....	10
<b>Liste des tableaux</b> .....	10
<b>Liste des abréviations</b> .....	11
<b>Introduction</b> .....	12
<b>Première partie : Les dispositifs médicaux en France et dans l'UE</b> .....	16
<b>Chapitre I : Le dispositif médical, définition et classification</b> .....	16
Section I : Définition du dispositif médical.....	16
Section II : Classification du dispositif médical.....	17
<b>Chapitre II : Le cycle de vie d'un dispositif médical et sa mise sur le marché</b> .....	18
Section I : La mise sur le marché du dispositif médical.....	18
Section II : Le rôle de l'autorité compétente dans le cycle de vie du DM .....	20
<b>Chapitre III : Système de management de la qualité</b> .....	21
Section I : Une approche pragmatique de la qualité.....	21
Section II : La norme ISO 14485 et le système de management de la qualité .....	23
<b>Chapitre IV : La gestion des risques des dispositifs médicaux</b> .....	24
Section I : Généralités règlementaires .....	24
Section II : Le plan de gestion de risque .....	26
Section III : L'analyse et l'évaluation des risques .....	26
Section IV : La maîtrise des risques .....	27
Section V : L'évaluation de l'acceptabilité du risque résiduel global .....	28
Section VI : Le rapport de gestion des risques .....	28
Section VII : La phase de production et de post-production.....	28
<b>Chapitre V : Les activités de l'évaluation clinique</b> .....	29
Section I : L'évaluation clinique à travers la directive 93/42/CEE .....	29
Section II : Les exigences essentielles impliquant l'évaluation clinique.....	30
Section III : L'évaluation clinique dans le cycle de vie du dispositif médical.....	31
Section IV : L'évaluation clinique avant le marquage CE.....	32
Section V : L'évaluation clinique après le marquage CE.....	36
<b>Chapitre VI : Importance de la mise en place de la surveillance après commercialisation</b> .....	37
<b>Seconde partie : Les exigences règlementaires, recommandations et normes relatives à la surveillance après commercialisation du dispositif médical</b> .....	39
<b>Chapitre I : La surveillance après commercialisation d'après la directive 93/42/CEE modifiée par la 2007/47/CEE</b> .....	39
Section I : Généralités.....	39

Section II : Les annexes de la directive .....	40
<b>Chapitre II : Le MEDDEV</b> .....	41
Section I : Le MEDDEV, référentiel européen .....	41
Section II : La Commission d’experts européens pour les dispositifs médicaux .....	42
Section III: Le MEDDEV 2.12-2, Post market clinical follow-up: A guide for manufacturers and notified bodies.....	42
Section IV : Le MEDDEV 2.12-1, Vigilance System.....	47
Section V: Le MEDDEV 2.7/4, guidelines on clinical investigation: a guide for manufacturers and notified bodies.....	48
<b>Chapitre III : Les normes ISO</b> .....	49
Section I : Définitions de norme et norme harmonisée .....	49
Section II : Les organismes de normalisation .....	50
Section III : La norme ISO 13485, relative aux Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité.....	51
Section IV : La norme ISO 14971 – janvier 2013 : Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux .....	52
Section V : La norme ISO 14155, mai 2012 - investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humain – bonne pratiques cliniques (mai 2012) .....	54
<b>Chapitre IV : Le règlement européen (UE) 2017/745</b> .....	55
Section I : Contexte et généralités .....	55
Section II : Evolution de la définition du dispositif médical .....	57
Section III : La surveillance après commercialisation .....	59
Section IV : La vigilance .....	60
Section V : La surveillance du marché.....	62
<b>Chapitre V : Rôle des autorités compétentes</b> .....	62
Section I : La vigilance dans le nouveau règlement.....	62
Section II : L’évaluation du rapport de tendance .....	63
Section III : Les activités de surveillance du marché .....	64
<b>Troisième partie : Le système de surveillance après commercialisation des dispositifs médicaux</b> .....	67
<b>Chapitre I : Le système de surveillance après commercialisation</b> .....	67
Section I : Généralités.....	67
Section II : Objectifs de la surveillance après commercialisation .....	68
Section III : La procédure de surveillance après commercialisation .....	68
<b>Chapitre II : Construction d’un plan de surveillance après commercialisation</b> .....	70
Section I : Introduction .....	70
Section II : Le plan selon l’annexe III du règlement (UE) 2017/745 .....	70
Section III : Etablir le domaine d’application.....	72



Section IV : Etablir le périmètre de suivi .....	73
Section V : Définir les responsabilités de chacun et leur qualification .....	74
Section VI : Etablir l'historique des révisions et des modifications du plan initial.....	75
Section VII : Définir les mots employés .....	76
Section VIII : Etablir les abréviations du document.....	79
Section IX : Définir les données ciblées : pertinence et disponibilité.....	79
Section X : Données ciblées : réception, collecte et à analyse.....	81
<b>Chapitre III : Construction d'un rapport de surveillance après commercialisation....</b>	<b>83</b>
Section I : Généralités.....	83
Section II : Périodicité des mises à jour du rapport.....	84
Section III : Actions mises en place à la suite de l'analyse .....	84
<b>Chapitre IV : Construction du suivi clinique après commercialisation (SCAC) .....</b>	<b>85</b>
Section I : Définir les objectifs du SCAC.....	87
Section II : Construire le plan de SCAC .....	87
Section III : Mise en place d'une étude de SCAC .....	88
Section IV : Le système électronique relatif aux investigations cliniques.....	90
Section V : Rapport d'étude de SCAC .....	91
Section VI : Rapport d'évaluation du SCAC .....	92
<b>Conclusion .....</b>	<b>93</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>96</b>
<b>Serment de Galien.....</b>	<b>100</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Annexe IX de la directive 93/42/CEE concernant la classification d'un dispositif médical ...	17
Figure 2: Le "Total product life cycle" par Feigal.....	19
Figure 3: La roue de Deming .....	22
Figure 4: Méthodologie et données en lien avec le plan SAC.....	67
Figure 5 : Système de SAC selon le règlement (UE) 2017/745.....	69
Figure 6 : Les activités liées au SCAC.....	86
Figure 7: Le système de surveillance après commercialisation .....	94

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Exigences essentielles relatives à l'EC selon la directive 93/42/CEE .....	31
Tableau 2 : Exigences concernant le plan de SAC selon l'annexe III du règlement (UE) 2017/745 .....	72
Tableau 3 : Identification des dispositifs médicaux inclus dans le périmètre du plan.....	74
Tableau 4: Historique des modifications du plan.....	75
Tableau 5 : Abréviations pouvant être utilisées dans le plan SAC .....	79
Tableau 6 : Données réactives pertinentes et disponibles (exemple) .....	80
Tableau 7 : Données proactives pertinentes et disponibles (exemple) .....	81
Tableau 10 : Critères d'aide à la décision de mise en place d'une étude de SCAC.....	82
Tableau 11 : Délais de mise à jour du rapport de SAC suivant la classe de risque du DM surveillé. ....	84

## Liste des abréviations

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>CAPA</b>	<i>Corrective Action / Preventive Action</i> (action corrective / action préventive)
<b>CSP</b>	Code de la santé publique
<b>CFR</b>	<i>Code of Federal Regulation</i> (Code de régulation fédérale)
<b>DM</b>	Dispositif médical
<b>DMDIV</b>	Dispositif médical de diagnostic <i>in-vitro</i>
<b>DMI</b>	Dispositif médical implantable
<b>DMIA</b>	Dispositif médical implantable actif
<b>EC</b>	Évaluation clinique
<b>EUDAMED</b>	<i>European Database on Medical Devices</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> (Autorité de régulation Américaine)
<b>GHS</b>	Groupe homogène de séjour
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>IC</b>	Investigation clinique
<b>IUD</b>	Système d'identification des dispositifs
<b>IUD-ID</b>	Identifiant unique des dispositifs
<b>IUD-IP</b>	Identifiant de production des dispositifs
<b>LNE/G-Med</b>	Laboratoire national de métrologie et d'essai dans le domaine médical
<b>ON</b>	Organisme notifié
<b>PDCA</b>	<i>Plan/ Do/ Check/ Act</i> (Planifier / mettre en œuvre / vérifier / valider)
<b>PMS</b>	<i>Post-Market Surveillance</i>
<b>PSUR</b>	<i>Periodic Safety Update Report</i>
<b>SAC</b>	Surveillance après commercialisation
<b>SCAC</b>	Suivi clinique après commercialisation
<b>SMQ</b>	Système de management de la qualité

## Introduction

Tous les jours dans notre quotidien et sans le savoir, nous utilisons des dispositifs médicaux (pansements, tensiomètre, etc.) ou nous sommes en contact avec ce genre de produits.

Domaine de très forte innovation, le dispositif médical est un produit de santé. Il présente donc des risques pour la santé publique, variables selon le type de dispositif médical et son utilisation. Les enjeux sanitaires sont conséquents.

EN 2017, le marché du dispositif médical français pèse à lui seul près de 28 milliards d'euros, réalisés par plus de 1300 entreprises dont 92% sont des PME. Véritable acteur du monde de la santé, il reste cependant en « valeur », bien moins important que le médicament [1].

En 1965, la directive européenne 65/65/CEE du 26 janvier 1965 tend à réglementer le médicament et marque le début de l'harmonisation communautaire. Ce texte concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. C'est en 2001 que le code communautaire du médicament à usage humain est instauré par la directive 2001/83/CE. Le règlement 2309/93 établit ensuite les procédures communautaires. L'agence européenne du médicament (EMA) est alors créée. C'est en 2004 que le règlement 726/2004 établit des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. C'est donc le médicament qui pose le principe de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation conditionne sa commercialisation et son obtention peut se faire soit par présentation du dossier d'AMM de façon nationale, soit de façon européenne. On parle alors d'une procédure décentralisée ou centralisée.

A l'image du médicament, le dispositif médical ne fait l'objet d'une réglementation particulière que depuis les années 90. Avant ces années, le dispositif médical, suivant la définition que nous lui connaissons aujourd'hui, n'existait pas dans la réglementation.

Dans les années 80, la notion de « produit » dangereux apparaît en France. Ce terme est très général et englobe essentiellement le matériel médico-chirurgical. Une homologation n'est obligatoire que dans certains cas et la matériovigilance est née

mais ne concerne que les produits homologués. De ce fait, beaucoup d'évènements et d'incidents passent inaperçus.

C'est à partir de 1985 que les choses tendent à évoluer avec la signature de l'acte unique européen. Un espace sans frontière au sein des pays membres de cette union a été créé. Les biens, les services, les personnes et les capitaux peuvent franchir les frontières sans restriction. C'est ce que l'on appelle la libre circulation. Hors, les réglementations sont restées les mêmes. Des divergences, parfois grandes, existent entre les pays membres, ce qui empêche la mise sur le marché de certains produits dans certains pays. A l'image du médicament, il est alors nécessaire d'harmoniser les réglementations nationales afin de n'en faire qu'une seule et ainsi permettre au marché du dispositif médical de grandir.

Dès les années 70 et à la suite d'un grave scandale sanitaire (le stérilet Dalkon Shield), les Etats-Unis se dotent d'une législation particulière aux dispositifs médicaux : le « Medical device amendments ». Ce texte a été introduit dans le « Food, Drug and Cosmetic Act » en 1976.

Mais ce n'est que dans les années 90 que l'Union Européenne décide de mettre en place un cadre juridique spécifique. La notion de « dispositif médical » était jusque-là inconnue dans le langage français. Elle s'est donc imposée dans 3 textes : la directive 90/385/CEE (relative aux dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA)), puis dans la directive 93/42/CE (relative à l'ensemble des dispositifs médicaux en dehors des DMIA) ainsi que dans la directive 98/79/CE (relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in-vitro* (DMDIV)). Un statut juridique commun est donc créé. Ces réglementations permettent un rapprochement des législations des Etats membres. La notion de dispositif médical est née. Ce terme englobe un vaste champ d'appareils et de produits, allant des seringues à l'implant cochléaire en passant par le fauteuil roulant.

En 1998 est instauré le principe de libre circulation dans l'Union européenne des dispositifs portant le marquage CE. Ce marquage, devenu obligatoire cette même année, confirme la conformité du produit de santé aux directives européennes précédemment citées.

En 2007, la directive 93/42/CE est modifiée par la directive 2007/47/CEE. Cette dernière vient préciser les dispositions applicables à la mise sur le marché des

dispositifs. Les activités d'évaluation clinique y sont citées. Les dispositifs médicaux sont identifiés en cinq grandes classes et de nouvelles exigences essentielles sont introduites (annexe X). Mais cette réglementation présente certains points faibles. Le domaine des dispositifs médicaux étant très vaste, il est difficile d'harmoniser l'ensemble des réglementations [2,3].

Les progrès technologiques dans le secteur médical sont impressionnants. Plusieurs scandales éclatent dont la fameuse affaire des prothèses mammaires PIP ou encore les problèmes rencontrés dans le cas des prothèses de hanche ASR (métal/métal). Dans ce contexte particulier, la réglementation européenne doit s'adapter à l'ensemble des nouveaux enjeux afin de toujours garantir un haut niveau de sécurité à l'ensemble des utilisateurs des dispositifs médicaux tout en favorisant l'innovation. Des modifications de ces textes sont donc envisagées afin de prendre en compte les implications des nouvelles technologies. La réglementation du dispositif médical entre alors une période de refonte.

Deux propositions de règlements sont formulées par la Commission européenne en septembre 2012. Ces propositions font suite aux conclusions adoptées par le Conseil de l'Union (2011/C et 202/03) et sont basées sur le fondement des articles 114 et 168 du TFUE (Traité sur le Fonctionnement de l'Union européenne, aussi appelé traité de Rome). Chaque pays ayant ses propres dispositions juridiques, ces propositions doivent permettre une application uniforme et simultanée du droit de l'Union européenne et simplifier le système.

Le nouveau règlement européen (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux a été publié dans le journal officiel de l'Union européenne le 5 mai 2017. La Commission européenne l'a déposé le 26 septembre 2012 et il est entré en vigueur le 26 mai 2017. Il est d'application obligatoire pour tout nouveau dispositif à partir de mai 2020 et il remplace les directives précédemment citées [4].

Les exigences relatives aux affaires cliniques sont relevées : la démonstration de la conformité passera obligatoirement par une évaluation clinique. L'accent est mis sur l'apport des données cliniques de sécurité et de performances propres au produit. L'évaluation clinique est maintenant incontournable. Cette dernière, via la voie bibliographique sur le dispositif médical équivalent, ne sera plus suffisante. La surveillance après commercialisation devient également un sujet central. Le fabricant

devra collecter et évaluer des données cliniques de façon proactive et non plus uniquement de façon réactive. Un plan devra être mis en place.

A ce jour, la mise sur le marché du dispositif médical est toujours régie par la directive 93/42/CE modifiée.

Afin de restreindre le cadre de cette thèse, j'ai choisi de me focaliser sur le dispositif médical en général et le texte du nouveau règlement (UE) 2017/745. Il existe un second texte, le règlement (UE) 2017/746, sur lequel j'ai choisi de ne pas m'étendre. Ce dernier concerne les dispositifs médicaux de diagnostic *in-vitro*.

Dans une première partie, nous allons nous focaliser sur le dispositif médical en France et dans l'Union européenne ainsi que la place du management de la qualité, la gestion des risques et l'évaluation clinique dans le cycle de vie de ce produit.

Dans une seconde partie, nous redécouvrirons le contexte réglementaire lié à la surveillance après commercialisation et nous découvrirons ensemble les exigences du nouveau règlement (UE) 2017/745 en la matière.

Enfin, dans la troisième partie, nous appliquerons ces exigences au système de surveillance après commercialisation du dispositif médical.

# **Première partie : Les dispositifs médicaux en France et dans l'UE**

## **Chapitre I : Le dispositif médical, définition et classification**

### **Section I : Définition du dispositif médical**

Définir le dispositif médical n'a d'intérêt que lorsque l'on entre dans le champ du développement d'un produit en lien avec la santé humaine. Cette catégorie de produit de santé est définie dans la loi européenne et française et nécessite une procédure longue et rigoureuse avant d'arriver sur le marché, dit du dispositif médical.

La définition du dispositif médical est établie dans la directive 93/42/CEE comme « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci :

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

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens » [5, 6].

Cette directive est transposée en France, dans le livre V bis du code de la santé publique :

- Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 (articles L.665 -1 à L.665-9) ;
- Décret n°95-292 du 16 mars 1995 (articles R.665 -1 à R.665-47) ;
- Décret n°96-32 du 15 janvier 1996 (articles R.6 65-48 à R.665-64).

Sensiblement la même que dans la directive, le code de la santé publique établit le dispositif médical comme étant « [...] tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en



association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical, le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutique » [7].

Cette définition établit un champ très vaste du dispositif, allant de l'instrument au logiciel mais limité au contexte médical chez l'homme. De plus, la notion de "destiné par le fabricant" laisse le choix au fabricant concernant son positionnement vis à vis de la finalité de son produit.

Il est important de ne pas oublier l'accessoire du dispositif médical « [...] qui, bien que n'étant pas un dispositif, est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation dudit dispositif conformément aux intentions du fabricant de ce dispositif ». Il est clairement écrit que la directive est applicable au dispositif médical et à son ou ses accessoires, à traiter comme des dispositifs médicaux à part entière [5,6].

## Section II : Classification du dispositif médical

La classification générale du dispositif médical est basée sur les règles figurant dans l'annexe IX de la directive 93/42/CE, modifiée par la directive 2007/47/CE, et sa transposition en droit français (article R.5211-7 du code de la santé publique) (hors implant mammaire et implant orthopédique).

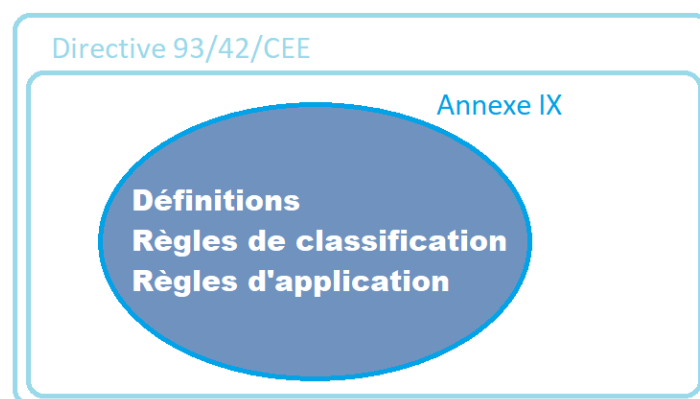


Figure 1 : Annexe IX de la directive 93/42/CEE concernant la classification d'un dispositif médical

La notion de risque est primordiale dans l'évaluation de la classification de ces produits de santé. Le fabricant est amené à déterminer lui-même la classe de son produit en fonction du niveau de risque engendré par son utilisation. Ainsi, les dispositifs médicaux sont regroupés en 4 classes :

- classe I : DM avec un niveau de risque faible (exemple des seringues) ;
- classe IIa : DM avec un niveau de risque moyen (exemple des thermomètres) ;
- classe IIb : DM avec un niveau de risque élevé (exemple des oxymètres) ;
- classe III : DM avec un niveau de risque sérieux (exemple des produits invasifs en contact au long terme avec le corps humain ou avec le système nerveux central, le système cardiaque, et le système circulatoire central ou périphérique, les prothèses de hanche à la suite de leur reclassification dans la directive 2005/50/CE).

Le choix de la procédure de marquage CE dépend de la classe du dispositif. Ainsi pour un dispositif de classe III, les contraintes seront plus importantes que pour un dispositif de classe IIb [5].

## **Chapitre II : Le cycle de vie d'un dispositif médical et sa mise sur le marché**

### **Section I : La mise sur le marché du dispositif médical**

La directive 93/42/CE modifiée régit encore aujourd'hui la mise sur le marché des dispositifs médicaux. Cette phase du cycle de vie du produit est équivalente à « la mise en vente, la vente, la mise à disposition à titre onéreux ou gratuit, la cession à quelque titre que ce soit, d'un dispositif médical autre qu'un dispositif devant faire l'objet d'investigations cliniques qu'il soit neuf ou remis à neuf » ou « l'importation sur le territoire douanier d'un tel dispositif, dès lors qu'il n'a pas le statut de marchandise communautaire » [5,8].

Un dispositif médical n'est donc pas un produit lambda. Aussi, sa mise sur le marché est un processus long et coûteux. Elle est conditionnée par le marquage CE. Ce type de produit peut être mis sur le marché uniquement après avoir obtenu ce marquage [9].

Il conditionne donc le début de vie et la survie d'un dispositif médical sur le marché en Europe. Quel que soit la procédure de marquage CE, la conformité du produit aux

exigences essentielles de la directive doit être prouvée. Ces exigences diffèrent selon la classe du produit et peuvent amener le fabricant à la mise en place d'un système de management de la qualité.

La conception d'un dispositif médical est le début du cycle de vie du dispositif médical. S'en suit l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles de la directive, figurant à l'annexe I. On parle aussi d'évaluation clinique, en pré-marquage CE car cette phase conditionne l'obtention dudit marquage CE. Il matérialise la conformité du produit envers les exigences de la directive et permet son utilisation conformément à sa destination. Ce n'est qu'après l'avoir obtenu que le produit peut être mis sur le marché européen et circuler librement au sein de la communauté.

La vie d'un dispositif médical ne s'arrête pas à la commercialisation de ce dernier. Il existe un ensemble d'activités après l'obtention du marquage CE et sa mise sur le marché, notamment la surveillance après commercialisation ou « surveillance post-marché » (PMS - Post Market Surveillance) [10,11].

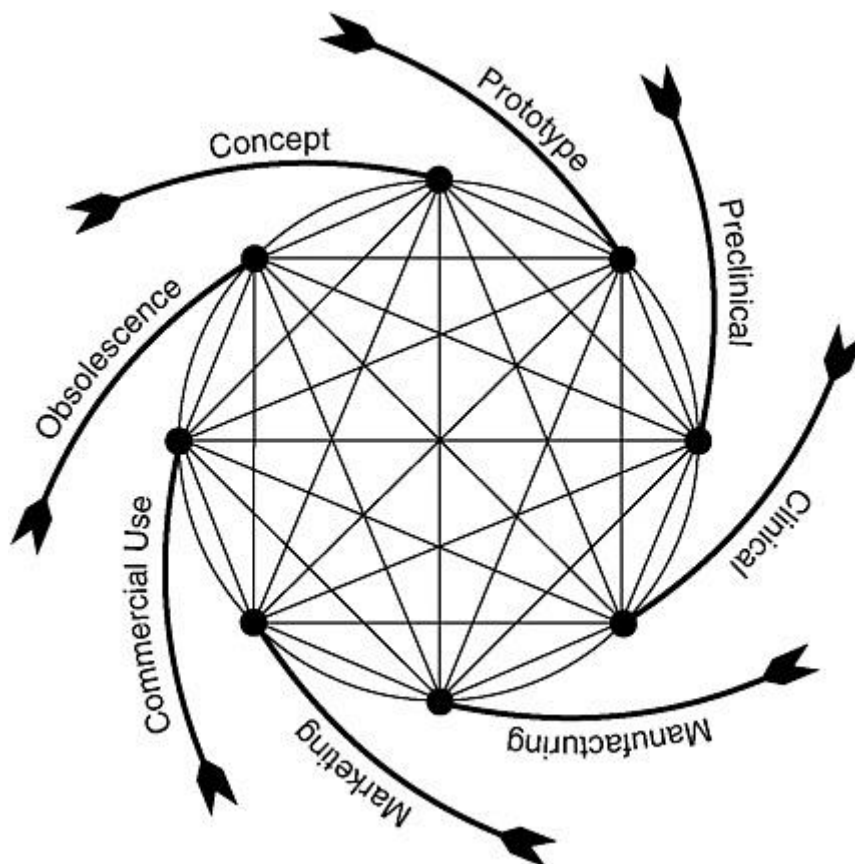


Figure 2: Le "Total product life cycle" par Feigal

Référence en la matière, ce schéma est intitulé « Total product life cycle ». Il représente la définition du cycle de vie du dispositif médical par la FDA. Construit dans les années 2000 par Monsieur Feigal, il présente très clairement l'implication de l'ensemble des services et nous permet de visualiser l'impact sur la surveillance du produit tout au long de son cycle de vie [12].

Ce cycle peut être divisé en trois phases principales :

- La première est le début du cycle de vie du produit. Elle est centrée sur la recherche et le développement de théories et d'idées. Vient ensuite la collecte et l'analyse des données ;
- La deuxième phase du cycle de vie du dispositif médical traite de la production, de la vérification, de la validation et de la fabrication du dispositif conçu ;
- La troisième phase est le placement du produit et la collecte et l'analyse des informations après sa commercialisation. Ces données contribuent au développement du concept du produit de la prochaine génération lorsque le cycle recommence à la phase de concept.

## **Section II : Le rôle de l'autorité compétente dans le cycle de vie du DM**

La surveillance du marché national des dispositifs médicaux est assurée par les autorités compétentes respectives de chaque pays européens.

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), autorité compétente en France, joue un rôle important dans le circuit du dispositif médical. Elle participe à la définition du cadre réglementaire des produits et gère les acteurs du circuit. Véritable police sanitaire sur le territoire français, l'ANSM est amenée à inspecter un fabricant, de façon inopinée ou planifiée, afin de vérifier la bonne mise en place du cadre réglementaire opposable en France.

Cette activité n'est pas uniquement liée au contrôle des activités des opérateurs du circuit mais doit permettre de construire et d'alimenter le lien de confiance entre l'utilisateur, l'Etat français et le fabricant, qui reste le premier responsable de la sécurité de ses produits. Elle s'inscrit dans une démarche proactive d'amélioration continue des pratiques des opérateurs du circuit du dispositif médical. A la suite d'une inspection, un rapport préliminaire d'inspection est émis. Véritable retour d'expérience, l'ensemble des remarques des inspecteurs y est détaillé mais également les écarts

constatés. Cet écrit doit permettre à l'opérateur inspecté de préparer la future inspection. L'opérateur dispose généralement de 15 jours pour répondre aux différents constats émis par les inspecteurs. Ces écarts peuvent être critiques, c'est-à-dire avoir un impact significatif sur la santé du patient, majeurs, susceptibles d'entraîner la production d'un produit non conforme au certificat de marquage CE ou aux référentiels en vigueur, ou mineurs. Les dispositions prises doivent être détaillées de façon claires et précises, en réponse au rapport et dans les délais impartis. A la suite du retour de l'opérateur, un rapport définitif est émis par l'agence. Elle y fait part de sa satisfaction vis-à-vis des éléments apportés et établit alors la conformité des pratiques aux référentiels en vigueur.

En cas de risque pour la santé publique, l'ANSM peut être amenée à imposer un retrait du produit sur le marché, qu'il soit ou non soumis à autorisation ou enregistrement. Elle peut également restreindre ses indications voir suspendre le marquage CE et ainsi interdire sa commercialisation.

L'ANSM intervient aussi dans le processus de désignation et de contrôle de l'organisme notifié français.

La direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) intervient également dans le cycle de vie du dispositif médical. Elle est amenée à contrôler des établissements de distribution ou de fabrication des produits. Ce sont des inspections. Elle peut également contrôler en laboratoire la conformité technique des produits à la réglementation [5, 13,14].

### **Chapitre III : Système de management de la qualité**

#### **Section I : Une approche pragmatique de la qualité**

La roue de Deming est de loin la méthode la plus connue du management de la qualité. Cette méthode est représentée par une roue, c'est ce que l'on appelle un cycle itératif. Cette approche est pragmatique dans le sens où c'est une méthode incrémentale qui doit permettre à celui qui l'applique de progresser et de s'adapter à ce qu'il a appris lors des cycles précédents [15].

On parle aussi de cycle PDCA, acronyme de *Plan/Do/Check/Act*, en français, Planifier/Réaliser/Vérifier/Agir. Cette méthode de management de la qualité se déroule donc en quatre étapes :

- Planifier, où définir ce que l'on va faire ;
- Réaliser, où faire ce qui a été défini ;
- Vérifier, où contrôler ce qui a été réalisé ;
- Agir, où ajuster sa planification afin de progresser.

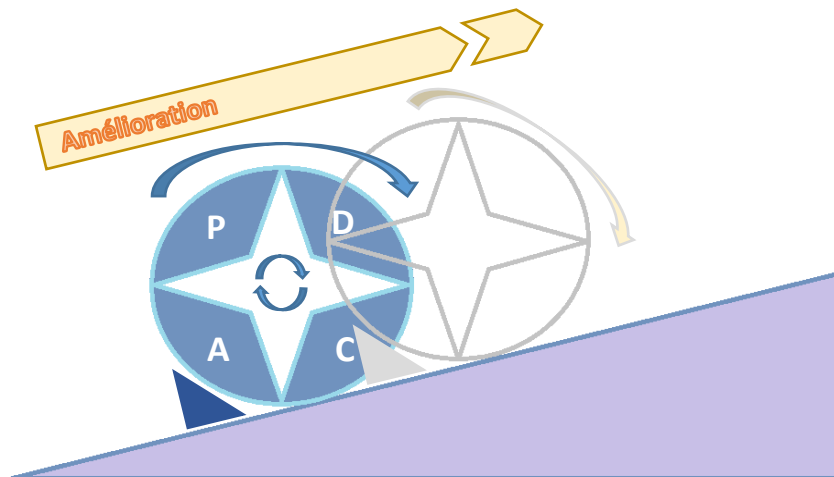


Figure 3: La roue de Deming

Cette méthode est utilisée dans les entreprises afin de justifier de la maîtrise de ses processus mais aussi de son engagement à les améliorer continuellement. Cette roue de Deming est soutenue par une cale qui représente l'apprentissage, l'amélioration continue du système, le rôle du service qualité. Cette méthode est utilisée depuis les années 1950 dans l'industrie japonaise, mais ce n'est pas la seule.

Le management de la qualité est un système, c'est-à-dire un ensemble de processus et de procédures qui est destiné à aider un organisme à satisfaire aux exigences qualité. On parle même de politique qualité au sein d'une entreprise. Le secteur des dispositifs médicaux est un domaine particulier dans lequel la sécurité des produits est primordiale. La mise en place d'un système de management de la qualité est donc une exigence réglementaire dans de nombreux pays, notamment la France.

## **Section II : La norme ISO 14485 et le système de management de la qualité**

La réglementation qui en découle varie considérablement suivant le pays dans lequel est fabriqué le produit. L'ISO 13485 permet aux fabricants de répondre à ces exigences. Cette norme n'établit pas une liste d'exigences à laquelle l'opérateur doit se soumettre mais invite à la réflexion. Elle guide les fabricants dans le choix des exigences pertinentes pour eux, suivant leur domaine d'activité.

La réglementation varie considérablement d'un pays à l'autre. C'est pourquoi, l'ISO 13485 n'établit pas d'exigence détaillée mais invite plutôt les organismes du secteur des dispositifs médicaux à déterminer les exigences réglementaires qui sont pertinentes dans leur situation et à les intégrer dans leur SMQ. Son objectif principal est donc de faciliter l'harmonisation des réglementations concernant les dispositifs médicaux en matière d'exigences de système de management de la qualité.

Elle accompagne les organismes notifiés dans leur processus de certification, ainsi que les organismes intervenant dans la chaîne d'approvisionnement.

La norme ISO 13485 est un référentiel international et indépendant, largement inspiré de l'ISO 9001. C'est le seul référentiel applicable pour la certification d'un système de management de la qualité en Europe. De plus, c'est un passage obligé pour vendre des dispositifs médicaux dans tous pays de l'Union européenne. Ainsi, afin d'être certifié, il faut que l'opérateur arrive à démontrer que son système de management de la qualité est efficace et conforme aux exigences.

Cette norme permet la mise en place de démarches de management qualité pour les fabricants et distributeurs de dispositifs médicaux. Bien exploitée, cette norme amène l'exploitant à concevoir un système de management garantissant le maintien de l'efficacité de ses processus et à prouver son engagement envers la qualité de ses produits et des attentes des clients. Véritable reflet de son engagement dans une politique qualité construite et réfléchie, c'est un gage de confiance quant à sa capacité à fournir des dispositifs médicaux fiables et de qualité.

Elle est compatible avec les exigences d'autres systèmes de management et elle est utilisée durant l'ensemble du cycle de vie du dispositif médical, de la conception au service après-vente de dispositifs médicaux. Elle invite notamment à accorder plus d'importance à la phase dite de « post-production » (incluant les réclamations clients ainsi que les matériovigilances), sujet des activités de surveillance après

commercialisation. Il ne faut pas perdre de vue l'importance de la sécurité et des performances des dispositifs médicaux dans ce secteur hautement réglementé.

Ainsi, l'ISO13485 peut aider les opérateurs à gérer les risques efficacement. Ainsi, la nouvelle version de la norme en 2016 met l'accent sur la gestion des risques et la prise de décision fondée sur l'appréciation des risques associés à la sécurité et aux performances des dispositifs médicaux et à la conformité aux exigences réglementaires [16].

## **Chapitre IV : La gestion des risques des dispositifs médicaux**

### **Section I : Généralités réglementaires**

Le respect des exigences essentielles conditionne donc la mise sur le marché du dispositif médical à travers l'obtention du marquage CE. De la conception d'un nouveau produit à l'arrêt de sa commercialisation, pour quelque raison que ce soit, la gestion du risque est indispensable aux procédures d'évaluation de la conformité aux directives européennes. Aussi, dès sa conception, le fabricant doit réfléchir et envisager l'ensemble des risques liés à l'utilisation du dispositif, les estimer et évaluer leur acceptabilité. Cette analyse doit tenir compte de la destination ainsi que du bénéfice médical.

Selon la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un dispositif médical chez un patient doit être favorable, dans les conditions d'utilisation définies par le marquage CE, et ne pas mettre en danger sa santé ou sa vie. Les exigences essentielles concernant la sécurité et les performances du produit sont présentées dans l'annexe 1 de la directive [5, 6].

La norme ISO 14971 « dispositifs médicaux – application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux », publiée en 2001, a été modifiée à plusieurs reprises. Elle doit permettre au fabricant de répondre aux exigences essentielles de la législation en vigueur concernant la gestion des risques, c'est-à-dire encore actuellement la directive 93/42/CEE. La version de 2007 spécifie « un processus permettant aux fabricants d'identifier les phénomènes dangereux et les situations dangereuses associés aux dispositifs médicaux et à leurs accessoires, y compris les dispositifs médicaux de diagnostic *in-vitro*, d'estimer et d'évaluer les risques, de maîtriser ces risques et de



surveiller l'efficacité de cette maîtrise ». La mise à jour de la norme en 2013, NF EN ISO 14971 : 2013, apporte certaines nuances liées au respect des exigences des directives européennes. Elle est applicable à l'ensemble des phases du cycle de vie du produit en dehors de l'évaluation clinique et elle se définit par les niveaux de risques acceptables. Cela reste donc un choix du fabricant [17].

La norme NF EN 62304 intitulée « Logiciels de dispositifs médicaux – processus du cycle de vie du logiciel » spécifie les exigences relatives aux processus du cycle de vie du logiciel.

Défini par la direction de l'entreprise, le processus de gestion des risques doit être mis en place dès la conception d'un produit.

Il est ici important de prendre en compte les dommages qui ont été causés, que ce soit aux patients, aux utilisateurs ou à l'environnement matériel.

La gestion des risques comprend un plan de gestion des risques ainsi qu'un dossier dans lequel les résultats sont mis à jour tout au long de la vie du dispositif médical. Le plan comprend six phases planifiées :

- L'analyse de risque,
- L'évaluation du risque,
- La maîtrise du risque,
- L'évaluation de l'acceptabilité du risque résiduel global,
- Le rapport de gestion des risques,
- Et les informations de production et de post-production.

Le but de ce processus continu est d'identifier tous phénomènes dangereux et situations dangereuses, d'évaluer le ou les risques et de mettre en place des actions afin de réduire ces risques. La gestion de risques doit être initiée dès le début d'un projet c'est-à-dire dès la réflexion autour de « l'idée ». Cette gestion des risques doit également se poursuivre tout au long du cycle de vie du produit au même titre que l'évaluation clinique, dont nous parlerons dans le prochain chapitre. Lorsque le produit n'est pas encore sur le marché, c'est la gestion des risques qui vient alimenter l'évaluation clinique. Cette dernière évalue alors les risques résiduels et elle statue sur leur acceptabilité. Elle peut également mettre en exergue de nouveaux risques. Ils devront alors être intégrés dans le dossier de gestion des risques [18].

## **Section II : Le plan de gestion de risque**

Afin de définir le plan, il est recommandé de définir [18]:

- Le domaine d'application de ce système,
- La phase du cycle de vie,
- Les gens qui vont être amenés à travailler sur la gestion de risque en prenant en compte leurs qualifications, leur expertise-métier, le besoin en compétences internes ou externes, etc.
- La méthode pour la gestion de risque (suivant l'ISO 14971 ou bien suivant l'Amdec, etc.),
- Les critères d'acceptabilité suivant la méthode retenue,
- La méthode de revue de la gestion de risque,
- Ma méthode de vérification de la gestion de risque,
- La méthode de suivi en phase de production et de post-production.

## **Section III : L'analyse et l'évaluation des risques**

L'analyse des risques est effectuée selon la destination prévue par le fabricant mais également suivant les caractéristiques pouvant impacter la sécurité du produit.

Dans un premier temps, elle doit permettre d'identifier les situations dangereuses. Elles sont décrites à travers :

- Un phénomène dangereux, par définition une source potentielle de situation dangereuse pouvant conduire à des dommages chez un individu. Ils sont classés selon la nature de la cause initiatrice ayant provoqué la situation dangereuse (Annexe E, ISO 14971),
- La cause initiatrice amenant à la situation dangereuse,
- L'évènement initiateur amenant à un dommage potentiel,
- Le dommage potentiel, que ce soit sur une personne humaine, un équipement ou l'environnement.

Dans un second temps, elle doit permettre d'identifier les causes pouvant amener à ces situations dangereuses. Ces causes peuvent différer suivant l'étape du cycle de vie étudié, l'état du produit ainsi que les conditions d'utilisation.

Une fois la situation dangereuse et ses causes identifiées, le risque associé à chaque phénomène dangereux doit être estimé, on parle ici d'estimation du risque.

Cette estimation consiste à évaluer :

- La probabilité d'occurrence d'un dommage (par exemple, d'improbable à fréquente). Cette probabilité (dont la définition peut différer selon la famille de dispositif médical (ISO 14971)) dépend directement de la capacité de détection du phénomène dangereux et des situations dangereuses et diffère selon l'application (par utilisation, par dispositif, par période d'utilisation, etc.).
- la gravité du dommage causé par un phénomène dangereux (par exemple, de négligeable à catastrophique, ayant entraîné la mort).

L'évaluation du risque amène à évaluer le niveau de risque initial et à déterminer son acceptabilité. Un couple unique « situation dangereuse/ dommage » amène à un risque pouvant être calculé ainsi : probabilité d'occurrence du dommage (phénomène dangereux/ évènement initiateur de dommage) / gravité du dommage pour les personnes ou l'environnement. Cette évaluation est très souvent représentée dans un tableau à double entrée permettant d'évaluer le risque acceptable ou inacceptable. Cette analyse doit tenir compte du bénéfice attendu pour le patient [17,18].

#### **Section IV : La maîtrise des risques**

Les risques évalués doivent être maîtrisés. C'est-à-dire qu'une méthode de réduction du risque lui est appliquée et les risques résiduels sont évalués.

Si le risque initial a été jugé acceptable, il est important de réduire le risque autant que possible et si il ne peut pas être réduit, une justification est alors attendue.

Au contraire, si le risque initial a été jugé inacceptable, il est alors important de rechercher et de mettre en place des actions de réduction du risque. Les phases de conception, de fabrication et les informations données aux utilisateurs (attention : la mise en place d'informations supplémentaires ne peut être considérée comme un moyen de réduction du risque) sont les périodes cibles privilégiées durant lesquelles nous pouvons travailler à réduire la probabilité d'apparition du dommage ou sa gravité.

Le niveau de risque d'un risque résiduel doit être évalué en regard du bénéfice clinique attendu pour le patient. Ce n'est que si ce rapport est évalué défavorable que l'emploi et les caractéristiques du produit doivent être réétudiés.

L'analyse du rapport bénéfice/risque doit se faire en regard du rapport d'évaluation clinique du produit [17,18].

### **Section V : L'évaluation de l'acceptabilité du risque résiduel global**

Cette évaluation est effectuée en regard de l'usage prévu du produit par le fabricant. Les outils présentés en annexe D de la norme ISO 14971 peuvent aider à évaluer l'ensemble des couples « situation dangereuse/dommage ».

Le nombre de risques résiduels est évalué mais également leurs interactions, les risques ayant eu un rapport bénéfice/risque favorable, etc. C'est alors au fabricant de décider de l'acceptabilité de l'ensemble des risques résiduels. On parle d'évaluation du rapport bénéfice/risque global, étape pouvant faire appel aux données cliniques de l'évaluation clinique ou aux données de surveillance après commercialisation [17, 18].

### **Section VI : Le rapport de gestion des risques**

Ce document est en quelque sorte la preuve du bon déroulement de l'ensemble des étapes précédemment citées. Il répond au plan de gestion des risques et apporte une conclusion sur l'acceptabilité du risque résiduel global.

Véritable lien avec la phase de post-production, il présente également les méthodes qui seront déployées lors de la phase de surveillance après commercialisation du dispositif médical [17, 18].

### **Section VII : La phase de production et de post-production**

Le dossier de gestion des risques peut être remis en cause par les données issues de l'utilisation du produit, les modifications de conception, l'expérience acquise lors de l'utilisation des produits équivalents, etc. C'est une revue des informations qui est périodique et peut prendre en compte de nombreuses données telles que celles issues de non-conformités de production et de post-production, des CAPA, des modifications de conception, des retours d'informations, des cas de matériovigilance, ou encore des

données cliniques concernant les dispositifs équivalents sur le marché. Cette liste est bien entendu non exhaustive.

L'impact de l'ensemble des informations recueillies doit être analysé en regard du dossier de gestion des risques. On parle de revue de gestion des risques et, si le besoin apparaît, une nouvelle évaluation des risques peut être engagée [18].

## **Chapitre V : Les activités de l'évaluation clinique**

### **Section I : L'évaluation clinique à travers la directive 93/42/CEE**

Très peu contraignante dans un premier temps, la directive 93/42/CEE présentait un simple renvoi à l'annexe X. Cette directive a été modifiée en mars 2010 par la directive 2007/47. L'évaluation clinique est rendue obligatoire par l'exigence essentielle, EE 6 bis. L'annexe X est également étoffée. L'évaluation en phase pré-marquage CE y est plus détaillée [5, 6].

La confirmation du respect des exigences en termes de caractéristiques, de performances et de sécurité produit doit actuellement être fondée sur des données cliniques.

On entend par données cliniques, toutes « informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation clinique d'un dispositif. Les données cliniques proviennent:

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

Afin de prouver que le dispositif médical respecte les exigences de la directive et tient compte des normes harmonisées pertinentes ou revendiquées par le fabricant, l'évaluation de ces données cliniques entre dans le champ d'activités, appelé évaluation clinique.

Cette évaluation ne peut être menée que par une personne qualifiée et possédant les connaissances dans le domaine de la méthodologie de recherche, la gestion de l'information, les exigences réglementaires et la rédaction scientifique et médicale. Cette personne doit notamment posséder un diplôme universitaire dans le domaine en question ainsi que 5 années d'expériences ou 10 années d'expériences professionnelles sans diplôme universitaire.

## **Section II : Les exigences essentielles impliquant l'évaluation clinique**

La directive 93/42, modifiée par la directive 2007/47, précise ces exigences visées à vis de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Si les preuves cliniques existantes sont suffisantes en nombre et en qualité, l'évaluation clinique doit permettre de confirmer les caractéristiques et les performances revendiquées du produit dans les conditions normales d'utilisation, exigences visées aux points 1 et 3 de l'annexe I de la directive. De plus, d'après le point 4 des exigences essentielles, les performances du produit ne doivent pas être affectées durant toute sa durée d'utilisation. Cette évaluation doit également permettre de montrer que le produit est conforme en termes de sécurité. L'exigence essentielle, visée au point 6, traite quant à elle de l'évaluation des effets indésirables, par exemple à travers l'étude des cas de matériovigilance, et impose le caractère acceptable du rapport bénéfice/risque [5, 6].

<b>N° de l'exigence essentielle</b>	<b>Détail de l'exigence essentielle, annexe I de la directive 93/42/CEE</b>
<b>Point 1.</b>	<p>« Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.</p> <p>Il s'agit notamment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de réduire, dans toute la mesure du possible, le risque d'une erreur d'utilisation due aux caractéristiques ergonomiques du</li> </ul>

N° de l'exigence essentielle	Détail de l'exigence essentielle, annexe I de la directive 93/42/CEE
	<p>dispositif et à l'environnement dans lequel le dispositif doit être utilisé (conception pour la sécurité du patient), et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de prendre en compte les connaissances techniques, l'expérience, l'éducation et la formation et, lorsque cela est possible, l'état de santé et la condition physique des utilisateurs auxquels les dispositifs sont destinés (conception pour les utilisateurs profanes, professionnels, handicapés ou autres). »</li> </ul>
<b>Point 3.</b>	« Les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à être aptes à remplir une ou plusieurs des fonctions visées à l'article 1er paragraphe 2 point a) et telles que spécifiées par le fabricant. »
<b>Point 4.</b>	« Les caractéristiques et les performances visées aux points 1, 2 et 3 ne doivent pas être altérées de façon à compromettre l'état clinique et la sécurité des patients et, le cas échéant, d'autres personnes pendant la durée de vie des dispositifs suivant les indications du fabricant lorsque ces derniers sont soumis aux contraintes pouvant survenir dans les conditions normales d'utilisation. »
<b>Point 6.</b>	« Tout effet secondaire et indésirable doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées. »
<b>Point 6 bis.</b>	« La démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X. »

Tableau 1 : Exigences essentielles relatives à l'EC selon la directive 93/42/CEE

### Section III : L'évaluation clinique dans le cycle de vie du dispositif médical

L'évaluation clinique est un processus continu, de collecte et d'analyse de données cliniques, qui doit permettre d'évaluer les caractéristiques, la sécurité et les performances du produit, tout au long de son cycle de vie [19].

On peut distinguer deux phases :

- L'évaluation clinique avant le marquage CE ;
- L'évaluation clinique après le marquage CE.

#### **Section IV : L'évaluation clinique avant le marquage CE**

A cette phase du développement du produit, on cherche à démontrer la sécurité et les performances pour chaque indication revendiquée. Les activités d'évaluation clinique suivent une procédure définie et reposent sur une analyse critique des données cliniques. La pertinence des données cliniques pour mener cette démonstration est alors primordiale.

Cette évaluation peut prendre différentes formes dont la revue critique de la littérature scientifique pertinente vis-à-vis des caractéristiques techniques, de la destination, de la sécurité et des performances du produit. Il est alors fondamental que l'équivalence du dispositif soit établie avec le ou les dispositifs auxquels se rapportent les données soigneusement sélectionnées. On parle alors de dispositif équivalent, c'est-à-dire que les équivalences cliniques, techniques et biologiques ont été démontrées. L'évaluation clinique peut également être une évaluation critique des résultats de l'ensemble des investigations cliniques sur le dispositif. La combinaison de ces deux types d'évaluations représente la troisième et dernière possibilité.

Le concept d'équivalence est une pratique commune à d'autres réglementations, notamment aux Etats-Unis (procédure 510k).

#### **A. La méthodologie des activités d'évaluation clinique**

##### **1- La recherche bibliographique dans l'évaluation clinique**

La méthode de recherche et de sélection bibliographique doit être établie dans un protocole de recherche bibliographique et d'évaluation des données cliniques, joint avec le rapport d'évaluation clinique.

C'est une véritable stratégie de recherche bibliographique et de sélection des articles qui est mise en place et qui doit être documentée. Elle peut prendre la forme d'un protocole détaillant la stratégie employée permettant à l'évaluateur d'effectuer sa



recherche bibliographique, de sélectionner les articles et de regrouper les données nécessaires à l'écriture du rapport d'évaluation clinique.

Comme dans toute recherche, la définition du thème est la première étape. L'état de l'art est là pour aider à le comprendre.

Naturellement, l'étape suivante est la formulation d'une question. La méthode PICO est, de loin, la méthode la plus employée afin de définir cette question. C'est un « template » relativement facile à employer, qui permet de formuler la question suivant 4 types d'informations, à inclure ou à exclure: le patient (P), l'intervention (I), la comparaison (C) et les « outcome » (O).

A la suite de la formulation de la question, les mots-clefs doivent être sélectionnés afin de formuler la requête. Suivant le moteur de recherche ou la base de recherche dans laquelle l'évaluateur travaille, un même mot clef n'aboutira pas au même résultat de requête. Il est donc important de sélectionner plusieurs sources d'informations.

L'identification et l'interrogation de plusieurs banques de données est une étape importante. Les plus connues sont la base de données bibliographiques Cochrane Library (sur abonnement), Science Direct, ou PubMed qui présente l'intérêt d'être de libre accès.

Cette recherche peut également être menée via la littérature grise, c'est-à-dire la littérature non indexée dans les catalogues officiels d'édition et dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information. Cette littérature se fait via les sociétés savantes, les organismes d'évaluation, les bases de données non indexées et autres recherches sur l'internet.

Enfin, la recherche libre est également une excellente source d'informations (livres, registres nationaux ou autres plateformes d'informations).

La formulation et l'exécution de la requête est un moment important dans une recherche. Ainsi, sur PubMed, les mots-clefs et l'application des opérateurs booléens appropriés et de filtres (suivant les limites que l'on veut donner à notre recherche) nous permettront d'obtenir une requête. Ces mêmes mots clefs ne donneront pas le même résultat sur Embase ou Cochrane. Il est donc primordial de concevoir l'enregistrement des résultats de manière très rigoureuse. Il est important et judicieux pour l'avenir de noter certaines informations pertinentes comme le titre, les auteurs, le nom de la revue, l'année de publication, ou encore l'abstract.

L'application des critères d'inclusions et d'exclusions et le détail de la raison de l'exclusion permettent de commencer à sélectionner les sources. En effet, lors de l'exécution des requêtes sur les bases informatiques bibliographiques et suivant la sélection des mots-clefs et la formulation de la question, de nombreuses notices en résultent. Elles doivent alors être sélectionnées pour raison de praticité et de temps de travail. En effet, la sélection des articles doit alors se faire de façon critique, comme le demande la directive. Les critères de sélection et d'exclusion doivent être identifiés, la qualité des informations présentées doit être prouvée, les documents sélectionnés doivent être accessibles et la valeur de la revue (classement dans la discipline de la revue) doit pouvoir être établie.

Comme dit précédemment, ces recherches résultent en de nombreux résultats. Il faut les sélectionner mais il faut aussi prendre garde à ne pas sélectionner deux fois la même source d'information. C'est ce que l'on appelle la stratégie d'évitement des doublons. Une sélection par le titre peut être la première étape de cette stratégie. La lecture du résumé peut ensuite permettre de se positionner si la lecture et l'analyse du titre n'est pas suffisante, vient enfin la lecture de l'article en lui-même.

N'oublions pas que l'objectif de cette évaluation est la collecte et l'analyse de données cliniques permettant d'évaluer les caractéristiques, la sécurité et les performances du dispositif médical étudié. La synthèse des articles sélectionnés doit permettre d'extraire les données pertinentes et les analyser. L'évaluation de la qualité méthodologique et de la validité scientifique des données sélectionnées peut être effectuée via la classification des études. Le rapport de la HAS, niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, présente une méthode établie autour de l'évaluation d'un grade de recommandation et d'un niveau de preuve scientifique. Ils nous permettent de classer les articles retenus suivant 3 grades de recommandation et 4 niveaux de preuve. Par niveau de preuve, on comprend la capacité de l'étude à répondre à la question posée.

Nous avons aussi la possibilité d'utiliser des grilles de lecture, spécifiques à chaque type d'étude. Ces formulaires permettent de vérifier les paramètres liés au niveau de preuve scientifique de l'article.

Concernant l'évaluation de la pertinence des études, le guide MEDDEV 2.7.1, rev.4 présente un tableau regroupant l'ensemble des informations importantes à prendre en compte lors de l'évaluation de la pertinence d'une étude.

D'autres méthodes existent mais nous ne les déroulerons pas ici [20, 21, 22].

## **2- L'investigation clinique**

Le MEDDEV 2.7/4 présente les lignes directrices afin de réaliser une investigation clinique. Ce guide s'adresse à la fois aux fabricants de dispositifs médicaux mais aussi aux organismes notifiés. Une investigation clinique doit permettre de répondre aux objectifs finaux, exigences auxquelles le fabricant souhaite répondre afin d'obtenir le marquage CE ou d'accéder au remboursement. On retrouve également les lignes directrices dans la norme EN ISO 14155 ainsi que les guides pratiques de la HAS [23, 24].

La norme ISO 14155 de mai 2012, intitulée « Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains – bonnes pratiques cliniques » traite donc des bonnes pratiques cliniques concernant les investigations cliniques sur les dispositifs. C'est un référentiel international qui vient en appui des exigences essentielles des directives européennes applicable à ce jour. Elle fixe les exigences générales afin de protéger la sécurité et le bien être des hommes, assurer une certaine rigueur scientifique à la mise en place et à l'investigation clinique afin d'obtenir des résultats d'investigation fiables et représentatif de la population. Les responsabilités y sont également définies entre le promoteur, l'investigateur principal, le comité d'éthique et les autorités réglementaires compétentes [23].

### **B. Le rapport d'évaluation clinique**

L'évaluation clinique est une démarche obligatoire qui doit être réalisée tout au long du cycle de vie du dispositif médical. Ces activités d'évaluation génèrent donc un rapport. Ce document fait partie du dossier technique du dispositif médical [27].

Un exemple de rapport est présenté dans le guide MEDDEV 2.7.1. Il est établi autour de 3 axes : l'évidence clinique, l'investigation clinique et le suivi post-marché (le plan de suivi clinique envisagé après l'obtention du marquage CE doit être inclus en annexe), ainsi que la conclusion du rapport. Par « évidence clinique » on comprend « l'ensemble des données cliniques et rapports d'évaluation clinique relatifs à un dispositif médical » [21].

La fréquence de mise à jour des rapports d'évaluation clinique est définie par le fabricant. Cette activité doit se faire de façon proactive et le choix de la périodicité doit être dûment justifié. Elle doit se faire annuellement si le dispositif présente des risques significatifs ou n'est pas encore bien établi, ou tous les 2 à 5 ans si le dispositif n'est pas considéré comme portant des risques significatifs et est bien établi.

Cette périodicité peut changer. Par exemple, lorsqu'un renouvellement de marquage CE est programmé, lors d'une modification de conception ou bien lorsque des données cliniques ou des informations issues de matériovigilances remettent en question la sécurité ou les performances revendiquées par le dispositif étudié.

Ce rapport doit également être mis à jour lorsque des données issues de la surveillance après commercialisation, aussi appelé *Post-Market Surveillance* (PMS), ont le potentiel de modifier cette évaluation.

## **Section V : L'évaluation clinique après le marquage CE**

L'évaluation clinique ne s'arrête pas lorsque le produit obtient son marquage CE. D'après la directive 93/42/CE, l'évaluation clinique et sa documentation doivent être mises à jour activement au moyen des données obtenues par la surveillance après commercialisation [5, 6].

Ainsi, à partir de la date l'obtention du marquage CE, la réactualisation de l'évaluation clinique initiale doit être effectuée régulièrement au moyen de l'acquisition de nouvelles données cliniques. Ces dernières sont issues de l'utilisation du dispositif ou bien de dispositifs équivalents. Elles seront en partie obtenues grâce à la mise en place d'un système de surveillance après commercialisation, analyse systématique des données disponibles sur le dispositif depuis le début de sa production. La surveillance d'un dispositif médical doit se faire sur le long terme afin d'évaluer en permanence sa sécurité et ses performances. Elle doit être envisagée en amont de l'obtention du marquage CE.

Afin d'aider les opérateurs dans leurs tâches, le guide MEDDEV 2.12/2, révision 2, présente certaines recommandations concernant les « *Post market clinical Follow-up studies* » (*PMCF studies*) [29]. Autrement dit, les études cliniques de surveillance après commercialisation. Ce suivi peut prendre des formes variées comme la poursuite d'une investigation clinique pré-marquage CE, une étude clinique

observationnelle ou encore la mise en place d'un registre. Ces études doivent permettre de répondre à des questions spécifiques ou à un risque émergent par exemple, issu d'une mise à jour du dossier de gestion des risques et inconnu ou non traité en phase pré-marquage.

La décision de ne pas mener un suivi clinique dans le cadre du plan de surveillance du dispositif après commercialisation doit être dûment justifiée et documentée. De plus, les justifications de mener ou pas une étude de suivi clinique dans le cadre de la surveillance après commercialisation sont à expliciter dans le rapport d'évaluation clinique.

## **Chapitre VI : Importance de la mise en place de la surveillance après commercialisation**

En France il existe près de 1100 fabricants de dispositifs médicaux. Le nombre des rappels de ces produits de santé est en nette augmentation depuis plusieurs années dans notre pays : 161 dispositifs en 2008 contre 304 en 2018 (rappels de lot annoncés sur le site de l'ANSM). Cette tendance se confirme dans l'ensemble de l'Union européenne et aux Etats-Unis. Elle s'inscrit dans une dynamique de surveillance après commercialisation forte.

Lors de l'évaluation clinique réalisée en pré-marquage CE, surtout si cette évaluation est faite de façon bibliographique et qu'aucune investigation clinique ne vient appuyer l'analyse finale, certaines questions peuvent rester en suspens. Notamment si des écarts s'avèrent exister entre le produit étudié et les produits dits « équivalents » et qu'aucune donnée clinique ne vient les étayer. Si les investigations cliniques ont été mises en place sur des échantillons trop petits de la population, les résultats obtenus présenteront donc une faiblesse. De nouveaux risques pourront également être identifiés à la suite de l'utilisation du produit, sur une population plus grande que celle étudiée en phase pré-marquage CE.

Ainsi, la mise en place d'un suivi clinique après commercialisation doit alors être envisagée et il est nécessaire d'avoir des études sur des durées plus longues en raison de la durée de vie du produit (notamment dans le cas des dispositifs médicaux implantables) [30, 31].

## **Seconde partie : Les exigences règlementaires, recommandations et normes relatives à la surveillance après commercialisation du dispositif médical**

Aux Etats-Unis, la surveillance après commercialisation est définie comme « *the active, systematic, scientifically valid collection, analysis, and interpretation of data or other information about a marketed device* » [32]. Les définitions varient selon les pays, mais ce système est généralement défini comme la collecte et l'analyse systématiques des données sur la sécurité et les performances des produits après leur mise sur le marché.

Dans les pays de l'Union européenne, cette démarche n'est pas facultative. La surveillance après commercialisation doit être mise en place par le fabricant. Véritable procédure d'examen systématique des données acquises sur le dispositif depuis sa production, elle doit être envisagée en amont de l'obtention du marquage CE et elle doit être documentée dans le système de management de la qualité. Le fabricant doit mettre en œuvre des moyens appropriés pour appliquer toute mesure corrective nécessaire [5, 6].

La surveillance après commercialisation est une obligation, conformément à la directive 93/42. Mais il existe différentes recommandations qui peuvent être utilisées, comme les MEDDEV ou encore le guide GHTF/SG5/N4:2010 *Post Market Clinical Follow-Up Studies*.

### **Chapitre I : La surveillance après commercialisation d'après la directive 93/42/CEE modifiée par la 2007/47/CEE**

#### **Section I : Généralités**

La mise en place d'un système de surveillance « *post-marketing* » est l'une des exigences règlementaires de la directive 93/42/CEE, modifiée par la directive 2007/47/CEE et conformément aux différents points suivants [5] :

- Le point 3.1 de l'annexe II,
- Le point 3. de l'annexe IV,
- Le point 3 de l'annexe V,

- Le point 3.1 de l'annexe VI,
- Le point 4 de l'annexe VII.

## **Section II : Les annexes de la directive**

L'annexe II de la directive concerne la déclaration CE de conformité et plus particulièrement le système qualité mis en place dans le cadre de cette déclaration CE. Le point 3.1 de l'annexe II stipule que le fabricant s'engage à « mettre en place et à tenir à jour une procédure systématique d'examen des données acquises sur le dispositif depuis sa production, y compris les dispositions visées à l'annexe X ».

De plus, il est demandé au fabricant « de mettre en œuvre des moyens appropriés pour appliquer les mesures correctives nécessaires. Cet engagement comprend l'obligation pour le fabricant d'informer les autorités compétentes des incidents suivants dès qu'il en a connaissance:

- ii) tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques et/ou des performances d'un dispositif ainsi que toute inadéquation dans l'étiquetage ou dans la notice d'instructions susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné la mort ou une dégradation grave de l'état de santé d'un patient ou d'un utilisateur;
- iii) toute raison d'ordre technique ou médical liée aux caractéristiques ou aux performances d'un dispositif et ayant entraîné, pour les raisons visées au point i), le rappel systématique par le fabricant des dispositifs appartenant au même type ».

Nous retrouvons également ces points dans l'annexe IV point 3, l'annexe V point 3, l'annexe VI point 3 ainsi que l'annexe VII point 4.

Le point 5 de l'annexe V, intitulée « déclaration CE de conformité, assurance de la qualité de la production », concerne la surveillance de la mise en place du système qualité par les organismes notifiés. Cette surveillance doit permettre d'assurer que le fabricant remplit correctement les obligations qui découlent du système de qualité approuvé. L'organisme notifié est invité à effectuer toute inspection jugée nécessaire, de façon périodique ou inopinée, à effectuer ou faire effectuer des essais pour vérifier le bon fonctionnement du système de qualité et à fournir un rapport d'évaluation et /ou d'essai au fabricant.

Evoquée dans l'article 10 de la directive, la surveillance des incidents fait également partie de la surveillance après commercialisation. Les incidents ou risques d'incidents doivent être rapportés aux autorités compétentes mais également au fabricant ou son mandataire. L'évaluation de l'incident se fera, si possible, conjointement entre l'Etat membre et le fabricant et les mesures adoptées ou envisagées devront être portées à la connaissance de la Commission et les autres États membres, afin de réduire au minimum la répétition des incidents.

Ce n'est que dans l'annexe X, intitulée « Evaluation Clinique » que les termes surveillance après commercialisation et plan de surveillance après commercialisation sont réellement posés : « L'évaluation clinique et sa documentation doivent être mises à jour activement au moyen des données obtenues par la surveillance après commercialisation. La décision de ne pas mener un suivi clinique dans le cadre du plan de surveillance du dispositif après commercialisation doit être dûment justifiée et documentée » (1. Dispositions générales, 1.1 quater. de l'annexe X) [5].

## **Chapitre II : Le MEDDEV**

### **Section I : Le MEDDEV, référentiel européen**

Ces guides européens sont destinés aux fabricants et organismes notifiés. Ce sont des lignes directrices qui permettent au fabricant d'être conforme aux exigences essentielles des directives associées au type de dispositif médical impliqué.

Les guides MEDDEV sont écrits et révisés lors de réunions autour desquelles se réunit le groupe d'experts européens pour les dispositifs médicaux (MDEG). Ils sont issus de consultations de nombreux partis représentants du secteur des dispositifs médicaux, notamment des autorités compétentes européennes, des services de commission, d'industriels et d'autres partis intéressés. Ces documents sont ensuite publiés sur le site officiel de la Commission européenne.

Ils font également office de référentiels pour les organismes notifiés et leur permettent d'effectuer l'évaluation des dossiers de marquage CE.

Découpé en différentes sections, le MEDDEV cadre la surveillance après commercialisation, là où la directive ne fait que poser certains concepts.



## **Section II : La Commission d'experts européens pour les dispositifs médicaux**

Afin d'élaborer des politiques rationnelles, la Commission d'experts européens pour les dispositifs médicaux (MDEG) a besoin de conseils émanant d'experts externes. C'est pour cette raison que le Groupe d'experts européens pour les dispositifs médicaux a été créé. Choisis par l'autorité de chaque pays membre, ils représentent les services de la Commission, les autorités nationales compétentes, les associations de l'industrie, les patients, les professionnels de la santé, les organismes notifiés et les organisations européennes de normalisation.

Nous allons plus particulièrement nous intéresser à la sections 2.12-2 spécifique aux études de suivi clinique après commercialisation, 2.7-1 relative à l'évaluation clinique et 2.12-1 relative au système de vigilance des dispositifs médicaux.

### **Section III: Le MEDDEV 2.12-2, Post market clinical follow-up: A guide for manufacturers and notified bodies**

Le MEDDEV 2.12-2 présente les éléments essentiels afin de bien conduire une étude PMCF et ainsi répondre aux exigences essentielles des directives concernant la surveillance après commercialisation d'un dispositif (hors dispositif de diagnostic *in-vitro*), notamment :

- La directive relative aux dispositifs médicaux (93/42/CEE) :
  - Section 3.1 de l'annexe II,
  - Section 3 de l'annexe IV,
  - Section 3 de l'annexe V,
  - Section 3.1 de l'annexe VI,
  - Section 4 de l'annexe VII.

Le groupe d'experts européens pour les dispositifs médicaux s'est réuni le 10 janvier 2012 à Bruxelles afin de mettre à jour les lignes directrices du guide MEDDEV 2.12/2. Il a été revu afin d'aborder les modifications apportées par la directive 2007/47/CE.

Ce référentiel concerne la mise en place des études de suivi clinique après commercialisation (ou *Post-Market Clinical Follow-up studies*). Ce suivi fait partie intégrante du système de surveillance après commercialisation, système

obligatoirement mis en place. Il permet notamment de recueillir des données issues d'études PMCF et il est indispensable à l'évaluation de la conformité du produit [29].

Plusieurs questions sont abordées dans ce guide, notamment : dans quels cas mettre en place ce type d'étude ? Quels sont les principes généraux de ces études PMCF sur les dispositifs médicaux? Comment utiliser les données de l'étude? Quel est le rôle de l'organisme notifié dans l'évaluation d'un plan PMCF et des données issues de ce plan?

### **A - Définition d'une étude « PMCF » et du plan « PMCF »**

Le guide MEDDEV pose les définitions suivantes :

- Une étude de suivi clinique post-commercialisation (PMCF) est « une étude réalisée après le marquage CE d'un dispositif » et elle est « destinée à répondre à des questions spécifiques relatives à la sécurité ou à la performance clinique (risques résiduels) d'un appareil utilisé conformément à son étiquetage ». Ainsi, il est important de noter dans cette définition qu'une étude PMCF répond à une ou plusieurs questions déterminées et ciblées.
- Le Plan PMCF rassemble les « méthodes et procédures documentées, proactives et organisées mises en place par le fabricant afin de collecter des données cliniques basées sur l'utilisation d'un dispositif marqué CE correspondant à un dossier de conception particulier, ou basées sur l'utilisation d'un groupe de dispositifs médicaux appartenant à la même sous-catégorie ou à un groupe de dispositif générique défini de la directive 93/42/CEE ». L'objectif du plan PMCF « est de confirmer les performances cliniques et de sécurité tout au long de la durée de vie prévue du dispositif médical, l'acceptabilité des risques identifiés et de détecter les risques émergents sur la base de preuves factuelles ». Ainsi, le plan PMCF devra prendre en compte la durée de vie revendiquée par le fabricant. C'est un point particulièrement épineux et source de difficultés, notamment lorsque l'étude est menée sur un dispositif implantable présentant une durée de vie longue à très longue (la durée de vie d'une prothèse de hanche peut aller jusqu'à 20 ans, voire au-delà).

## **B- La place d'une étude PMCF dans le plan PMCF et le plan PMS**

Les études PMCF doivent être incluses dans le plan PMCF ou le plan PMS. Le MEDDEV stipule que les lignes directrices énoncées dans ce guide ne remplacent pas les plans PMCF ou PMS.

## **C - Circonstances de mise en place d'une étude PMCF**

La décision de mener une étude PMCF est prise lors de l'évaluation clinique préalable à la mise sur le marché. Cette décision est basée sur l'identification d'éventuels risques résiduels, d'incohérences concernant les performances cliniques au long terme pouvant influencer sur le rapport bénéfice/risque.

Il est nécessaire de mener une étude PMCF sur le dispositif médical étudié dans les cas suivants :

- Le DM est innovant ;
- Le dispositif a subi des modifications importantes ;
- L'usage auquel il est destiné est modifié ;
- Il existe des risques élevés liés au produit, dus à sa conception, aux matériaux utilisés, aux procédures cliniques;
- Il existe un risque important dû à la localisation anatomique ;
- Il existe une population cible à haut risque ;
- Il existe des questions concernant la capacité à généraliser les résultats des investigations cliniques;
- Il existe des questions sans réponse concernant la sécurité et les performances sur le long terme;
- Il existe des résultats cliniques antérieurs qui le justifient (événements indésirables ou résultats d'études PMCF);
- Il existe des sous-populations identifiées mais non étudiées pouvant présenter un rapport bénéfice / risque différent ;
- Il existe une différence significative entre la durée du suivi clinique en pré-marquage CE et la durée de vie prévue par le fabricant;
- Il existe des risques identifiés dans la littérature chez des dispositifs similaires ;
- Il existe des interactions avérées avec d'autres produits ;

- Il est nécessaire de vérifier la sécurité et les performances du dispositif exposé à une population plus grande et variée;
- De nouvelles informations concernant la sécurité ou les performances du produit sont apparues;
- On encore, si le marquage CE est basé sur l'équivalence, ce qui est très souvent le cas dans le domaine des dispositifs médicaux.

La mise en place d'une étude PMCF n'est pas nécessaire si l'innocuité, la sécurité du produit et ses performances sur le moyen ou long terme sont déjà connues. C'est le cas notamment lorsque le produit est utilisé depuis très longtemps. Il n'est pas nécessaire de mettre en place une étude si le système de surveillance après commercialisation du dispositif existant fournit déjà les données nécessaires à l'établissement du risque.

#### **D - Conception de l'étude PMCF**

Le suivi clinique après commercialisation est réalisé suivant la destination du dispositif médical présentée dans la notice d'utilisation, destination choisie par le fabricant et intégrée dans du dossier de marquage CE.

Une étude de suivi clinique après commercialisation doit suivre une méthodologie appropriée. Elle doit être décrite dans un plan d'étude comprenant (si attribuable au produit étudié):

- la question ou les questions de recherche clairement énoncées ;
- le ou les objectifs de l'étude clairement énoncés ;
- les paramètres étudiés associés ;
- un plan d'analyse statistique ;
- un plan d'analyse des données ;
- un plan afin d'apporter une conclusion appropriée.

L'étude PMCF doit répondre aux objectifs (portant sur les risques identifiés) et aux questions posées dans le plan de l'étude. Il doit être scientifique valable, sans quoi, la conclusion ne pourrait être recevable. Ce plan devrait justifier au minimum (en dehors des revues rétrospectives de données) :

- la population à l'étude. Cette population doit correspondre à la destination du dossier de marquage CE ;

- les critères d'inclusion et exclusion;
- la justification du choix du design de l'étude choisi ;
- la justification du choix des sites et des investigateurs;
- les objectifs de l'étude ;
- les critères d'évaluation ;
- les considérations statistiques;
- le nombre de sujets impliqués dans l'étude ;
- la durée du suivi du patient;
- le détail des données à collecter;
- le plan d'analyse (rendez-vous médicaux, jours d'analyse, fin de suivi patient, rapport initial, rapport intermédiaire, rapport final, etc.) ;
- la procédure en cas d'arrêt précoce de l'étude
- les critères impliquant l'arrêt de l'étude ;
- la validation éthique de l'étude;
- les méthodes de contrôle de la qualité des données.

Afin de s'assurer de la qualité de mise en œuvre de l'étude, des mesures de contrôle devraient être mises en place afin de s'assurer que le plan d'étude est bien respecté. Aussi, un plan de qualité n'étant pas suffisant afin d'obtenir des conclusions adéquates, l'expertise de la personne en charge de l'analyse des données doit être reconnue et appropriée. Enfin, la conclusion du rapport final se doit de répondre aux objectifs et aux hypothèses émises dans le plan d'étude. Nous parlons évidemment d'hypothèses émises a priori. Les données cliniques issues de ce rapport seront utilisées dans le processus continu d'évaluation clinique.

### **E- Le rôle de l'organisme notifié dans le suivi clinique après commercialisation**

Lors d'un audit du système qualité chez un fabricant, l'organisme notifié portera une attention toute particulière aux procédures de surveillance après commercialisation et aux plans d'étude PMCF :

- Conformément à la section 10.3 de MEDDEV 2.7/1, les personnes intervenant dans le suivi clinique après commercialisation doivent être compétentes [21].
- Conformément à l'article 15.8 de la directive 93/42/CEE, les investigations cliniques conduites dans le cadre des plans PMCF doivent être

menées conformément aux dispositions pertinentes de l'annexe X de la présente directive, mais également les directives et les normes correspondantes [5].

L'organisme notifié doit également vérifier que le fabricant a correctement pris en compte la nécessité de mettre en place un suivi clinique après commercialisation dans le cadre de la surveillance après commercialisation et ce, sur la base des risques résiduels.

Il doit également vérifier que le suivi clinique après commercialisation est obligatoirement réalisé lorsque l'évaluation clinique initiale est basée exclusivement sur des données cliniques provenant de dispositifs équivalents. Il doit vérifier que ce suivi aborde les risques résiduels identifiés pour les dispositifs médicaux équivalents utilisés dans l'évaluation clinique initiale.

Toute justification afin ne pas mener un plan de suivi après commercialisation dans le cadre de la surveillance après commercialisation d'un dispositif médical sera évaluée.

L'organisme notifié évaluera également la capacité du plan proposé à répondre aux objectifs et questions posées dans le plan, il vérifiera que l'ensemble des données recueillies sont utilisées afin de mettre à jour activement les données cliniques du rapport d'évaluation clinique et du dossier de gestion des risques. Il évaluera également la pertinence de lui transmettre ces données et d'effectuer une évaluation complémentaire à celles déjà programmées. Le planning de certification peut évoluer et s'adapter à la réception des données du suivi clinique après commercialisation. La soumission de rapports intermédiaires entre les révisions de certification pourrait être envisagée.

Certaines autres sections peuvent venir appuyer la réflexion autour de la surveillance après commercialisation [5, 21].

#### **Section IV : Le MEDDEV 2.12-1, Vigilance System**

Le but des recommandations du MEDDEV est d'assurer la protection de la santé et la sécurité de l'ensemble des utilisateurs, en réduisant la récurrence des incidents impliquant le dispositif médical [33].

La procédure d'examen systématique de l'expérience acquise sur les dispositifs médicaux en phase de post-production, aussi appelée « surveillance après commercialisation », doit permettre de porter à la connaissance du fabricant l'ensemble des informations sur les incidents.

D'après le MEDDEV 2.12-1, un incident correspond à "tout dysfonctionnement ou détérioration des caractéristiques et/ou des performances d'un dispositif, ainsi que toute inadéquation de l'étiquetage ou de la notice d'utilisation qui, directement ou indirectement, pourrait entraîner ou aurait pu entraîner la mort d'un patient, d'un utilisateur ou d'autres personnes ou une détérioration grave de leur état de santé ». Cette définition correspond à l'article 10 de la directive général des dispositifs médicaux.

Aussi, ce guide présente les exigences du système de vigilance des dispositifs médicaux, faisant partie intégrante de la phase de post-production. Il présente les actions à mettre en œuvre lorsque le fabricant ou l'autorité nationale compétente reçoit des informations concernant un incident mettant en cause un dispositif médical. Ce document couvre également les mesures correctives, appelées FSCA (*Field Safety Corrective Action*). Par contre, il ne décrit pas les moyens qu'un fabricant doit déployer afin de collecter les informations sur l'utilisation des dispositifs en phase de post-production.

Les présentes lignes directrices s'appliquent aux incidents survenant dans les Etats membres de l'Union européenne, en Suisse et en Turquie et concernent : les dispositifs portant le marquage CE, les dispositifs qui ne portent pas le marquage CE mais qui relèvent du champ d'application des directives, les dispositifs sans marquage CE car mis sur le marché avant l'entrée en vigueur des directives relatives aux dispositifs médicaux et les dispositifs sans marquage CE entraînant des actions correctrices en rapport avec les dispositifs mentionnés aux points ci-dessus.

#### **Section V: Le MEDDEV 2.7/4, guidelines on clinical investigation: a guide for manufacturers and notified bodies**

L'investigation clinique est un processus scientifique amenant à la production de données cliniques. L'objectif d'une investigation clinique doit être clairement défini tout comme la méthode afin de parvenir à obtenir des résultats cliniques [24].

Ce guide présente donc des directives basées sur le document GHTF/SG5/N3:2010 issu du groupe de travail «*Global Harmonization Task Force*» et adaptées aux exigences de l'annexe 7 de la directive 90/385 / CEE et à l'annexe X de la directive 93/42 / CEE, modifiée par la directive 2007/47 / CE [5, 6].

Véritable consensus en ce qui concerne les investigations cliniques, il s'adresse à la fois aux fabricants et aux organismes notifiés et leur fournit les indications concernant le moment où une investigation clinique doit être entreprise afin de démontrer la conformité du dispositif aux exigences essentielles ainsi que les principes généraux d'une investigation clinique. Certains aspects de ce document peuvent être applicables au suivi clinique après commercialisation.

### **Chapitre III : Les normes ISO**

#### **Section I : Définitions de norme et norme harmonisée**

Selon le règlement européen (UE) 2017/745, une norme harmonisée est une norme européenne (au sens de l'article 2, point 1) c), du règlement (UE) no 1025/2012). C'est-à-dire « une spécification technique, approuvée par un organisme reconnu de normalisation, pour application répétée ou continue, dont le respect n'est pas obligatoire et qui relève de l'une des catégories suivantes:

- a) «norme internationale», une norme adoptée par un organisme international de normalisation;
- b) «norme européenne», une norme adoptée par une organisation européenne de normalisation;
- c) «norme harmonisée», une norme européenne adoptée sur la base d'une demande formulée par la Commission pour l'application de la législation d'harmonisation de l'Union;
- d) «norme nationale», une norme adoptée par un organisme national de normalisation »

Par spécification technique, on comprend « un document qui prescrit les exigences techniques à respecter par un produit, un processus, un service ou un système [...] ».

Une norme est mise à la disposition du public mais son application n'est pas obligatoire. C'est donc une spécification qui a été approuvée par un organisme



reconnu à activité normative pour application répétée ou continue. Une norme est volontaire, elle offre un cadre de référence et fournit des lignes directrices, des prescriptions techniques ou qualitatives. Elle peut s'imposer dans le cadre d'un contrat entre deux partis, elle doit alors être référencée dans le contrat. Elle peut également être rendue d'application obligatoire par la réglementation.

La liste des normes harmonisées est remise à jour périodiquement par l'intermédiaire du journal officiel de l'Union européenne ou du site internet de la Commission européenne.

## **Section II : Les organismes de normalisation**

Créé en 1947, l'organisme international de normalisation ou *International Standard Organization* (ISO) est composé des représentants des organismes nationaux de plus de 150 pays.

Cette collaboration internationale permet l'élaboration de nombreuses normes internationales (préfixe ISO) pour les produits, les services, les processus, les matériaux et les systèmes, ainsi que pour l'évaluation de la conformité et les pratiques de gestion.

Il existe trois organisations européennes de normalisation chargées d'harmoniser les normes pour l'Union européenne (préfixe EN):

- L'institut européen des normes de télécommunication (ETSI) porté sur le domaine des télécommunications et du traitement des informations ;
- Le comité européen de normalisation en électronique et électrotechnique (CENELEC) porté sur le domaine des appareils électriques et électroniques ;
- Le comité européen de normalisation (CEN) qui s'occupe de l'ensemble des autres domaines.

Les normes européennes peuvent être reprises des normes internationales et elles sont appliquées en national sans adaptation.

Une norme est dite harmonisée si elle est élaborée dans le cadre d'un mandat de la Commission européenne afin de satisfaire tout ou partie des exigences essentielles d'une directive et que sa référence est publiée. Il faut être vigilant au fait que l'ensemble des exigences essentielles de la directive n'est pas couverte par une seule norme

harmonisée. Il est donc important de recourir à d'autres spécifications, guides et recommandations.

L'Association française de normalisation (AFNOR) fait partie des membres des instances de normalisation ISO et CEN. Elle produit des normes portant le préfixe NF qui ne sont pas des normes européennes harmonisées. Elles ne font donc par présomption de conformité aux exigences essentielles.

### **Section III : La norme ISO 13485, relative aux Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité**

Ce document spécifie les exigences d'un système de management de la qualité de tout opérateur impliqué dans une des phases du cycle de vie d'un dispositif médical. Ces exigences peuvent impacter aussi bien la phase de conception et de développement, la production, le stockage et la distribution aussi bien que les prestations.

Ce système est là afin de démontrer la capacité de l'opérateur (fabricant, fournisseur, prestataire, etc.) à satisfaire aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables.

Les processus de surveillance, de mesure, d'analyse et d'amélioration doivent être planifiés et mis en œuvre afin de démontrer la conformité du produit. Ils permettent également d'assurer la conformité du système de management de la qualité et de maintenir son efficacité.

Il présente notamment la nécessité de la mise en place d'un système de retour d'informations spécifiques : « l'organisme doit établir une procédure documentée de système de retour d'information permettant de détecter rapidement les problèmes de qualité et d'intégrer ces éléments dans les processus ». Ce système est là afin de fournir une alerte précoce des problèmes de qualité. Il participe aussi au processus d'action corrective et préventive. Le fabricant doit mettre en place une procédure documentée de recueil et de surveillance des informations concernant le niveau de satisfaction du client. Ces informations, une fois analysées, représentent un indicateur de l'efficacité du système de management de la qualité.

C'est un processus pour recueillir des données qui peuvent aussi bien provenir de la phase de production que de la phase de post-production. Ces informations sont des données d'entrée dans le dossier de gestion des risques.

Si les exigences réglementaires applicables exigent que l'organisme acquière une expérience spécifique à partir des activités postproduction, la revue de cette expérience doit faire partie du processus de retour d'information.

Il est également nécessaire de mettre en place un système de traitement des réclamations. Le fabricant doit mettre en place des procédures documentées de traitement des informations issues des réclamations afin d'être conforme aux exigences réglementaires applicables. Les exigences et les responsabilités concernant la réception et l'enregistrement des informations, l'évaluation des informations, l'analyse des réclamations, le signalement des informations aux autorités compétentes, le traitement du produit lié à la réclamation (nécessité de justifier les cas où aucune expertise n'est engagée) ou encore la décision de la mise en œuvre des corrections ou des actions correctives (obligatoirement documentée), doivent être déterminés.

Les procédures de notification aux autorités compétentes, dans le cas de réclamations répondant à des critères de signalements spécifiques, doivent être documentées.

Enfin, le maintien de la pertinence, de l'adéquation et de l'efficacité permanente du système de management de la qualité ne peut être fait qu'en utilisant les retours d'expériences issus des indicateurs qualités, des retours d'audits, des revues de direction mais également à la surveillance après commercialisation.

La surveillance après commercialisation (post-marketing surveillance) a donc un rôle très important dans le système qualité, notamment à travers la communication avec les clients, les retours d'information, les réclamations [16].

#### **Section IV : La norme ISO 14971 – janvier 2013 : Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux**

Cette norme traite de l'application de l'analyse des risques aux dispositifs médicaux. Elle pousse le fabricant à s'engager envers l'établissement des procédures générales de collecte des informations d'utilisation du dispositif médical.

L'ensemble du paragraphe 9 est dédié aux informations de production et de postproduction. Il est dit que le « fabricant doit établir, documenter et tenir à jour un système de collecte et de revue des informations relatives au dispositif médical ou à des dispositifs similaires, lors des phases de production et de postproduction ».

Il est important de prendre en compte lors de la mise en place de ce système de collecte et de revue des données :

- les mécanismes grâce auxquels les informations générées sont collectées et traitées,
- les nouvelles normes ou les normes révisées.

Les données collectées doivent être analysées. Lors de cette analyse, il est important de se pencher sur leur implication en termes de sécurité et notamment sur les possibles émergences de phénomènes dangereux ou situations dangereuses ou le caractère nouveau inacceptable d'un risque estimé. Dans ces cas-là, l'impact sur la gestion des risques ainsi que sur les mesures de maîtrise des risques doit être évalué et intégré. Le dossier de gestion des risques relatif au dispositif médical doit ensuite faire l'objet d'une revue. Les résultats de cette évaluation doivent être enregistrés dans le dossier de gestion des risques.

D'après l'annexe F, le plan de gestion des risques doit inclure une partie explicative concernant le choix de la surveillance après commercialisation et doit notamment comporter un résumé des études cliniques mises en place ou à mettre en place.

Le point 7 de cette annexe concerne les méthodes d'obtention des informations de post-production jugées appropriées par la norme. Elles peuvent être intégrées dans les modes opératoires du système de management de la qualité établis par le fabricant. Des modes opératoires génériques doivent être définis pour collecter l'ensemble des données issues :

- Des utilisateurs ;
- Du personnel d'entretien ou de formation ;
- Des rapports d'incidents ;
- Des retours d'informations clients.

Si il existe des exigences spécifiques au produit, celles-ci doivent être incluses dans le plan de gestion des risques, tout comme l'ensemble des décisions prises concernant

le type de surveillance après commercialisation. Ces décisions doivent être fondées sur l'analyse de risques [17].

**Section V : La norme ISO 14155, mai 2012 - investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humain – bonne pratiques cliniques (mai 2012)**

Cette norme traite des bonnes pratiques cliniques concernant les investigations sur les dispositifs médicaux à usage humain. Elle a été adoptée par le CEN en septembre 2011 et vient en appui des exigences essentielles des directives 93/42/CEE et 90/385/CEE. Elle peut être appliquée dans le cas de la mise en place d'une étude clinique dans le cadre de la surveillance après commercialisation [5, 23].

Le fabricant y retrouvera des bonnes pratiques cliniques afin de concevoir et de conduire des études cliniques chez l'homme en vue d'évaluer la sécurité ou les performances des dispositifs médicaux à des fins réglementaires et de concevoir les rapports d'études cliniques.

Les exigences générales sont fixées afin de protéger les droits des sujets de ces études, mais également leur sécurité et leur bien-être. Les considérations éthiques (conformément aux principes éthiques, ayant leur origine dans la déclaration d'Helsinki) y sont détaillées comme les soumissions des protocoles au comité d'éthique, l'importance des consentements, la protection des populations vulnérables, etc.

Cette norme doit également permettre au fabricant :

- d'assurer la conduite scientifique de l'investigation clinique et la crédibilité des résultats de l'investigation,
- de définir les responsabilités du promoteur et de l'investigateur principal,
- de planifier l'investigation clinique,
- de construire l'ensemble des outils nécessaires au bon déroulement de l'étude,
- de conduire l'investigation clinique,
- de définir les critères et les modalités de suspension, d'arrêt et de clôture de l'investigation,

- Mais également d'aider les autorités compétentes dans l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux étudiés.

## **Chapitre IV : Le règlement européen (UE) 2017/745**

### **Section I : Contexte et généralités**

Le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux a été publié le 5 mai 2017 dans le journal officiel de l'Union européenne. Il sera d'application obligatoire à partir du 26 mai 2020 et remplacera les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE.

Ce nouveau règlement affiche clairement sa volonté d'améliorer la santé et la sécurité des utilisateurs et de renforcer les aspects des procédures d'évaluation de la conformité, des investigations cliniques et l'évaluation clinique, de la vigilance et la surveillance du marché. Les définitions s'alignent sur les pratiques européennes et internationales, notamment celles du dispositif proprement dit, l'évaluation clinique et les investigations cliniques, la surveillance après commercialisation, la vigilance et la surveillance du marché.

Là où la directive 93/42/CEE posait simplement les termes et les grandes notions de la surveillance après commercialisation et du plan de surveillance après commercialisation, le règlement européen les définit clairement.

La mise en place d'un système de gestion de la qualité et d'un système de surveillance après commercialisation proportionnés à la classe de risque et au type de dispositif étudié doit permettre :

- De garantir la conformité aux exigences du présent règlement de dispositifs fabriqués en série,
- La bonne prise en compte dans le processus de production de l'expérience tirée de leur utilisation.

Ces deux systèmes doivent être associés un système de gestion des risques ainsi qu'un système de notification des incidents et des mesures correctives de sécurité, afin de minimiser les risques ou de prévenir les incidents impliquant des dispositifs. Elle doit permettre de rassembler et de traiter les informations relatives aux dispositifs présents sur le marché, d'accroître la transparence notamment auprès de la population générale et du personnel de santé, de faciliter la notification, de renforcer la

coordination entre les Etats membres, faciliter l'ensemble des échanges d'informations entre l'ensemble des acteurs de la santé et de les rationaliser.

La création d'une base de données européenne sur les dispositifs médicaux, nommée eudamed et gérée par la Commission européenne, est l'un des points les plus importants de ce nouveau règlement.

Cette base intègrera plusieurs systèmes électroniques :

- Le système électronique relatif aux investigations cliniques (demande unique pour plusieurs Etats membres, notifications des évènements indésirables graves, coopération entre les pays membres, etc.)
- Le système électronique relatif à la vigilance (notification des incidents graves et autres, évaluation simplifiée par l'autorité compétente, etc.)
- Le système électronique relatif à la surveillance du marché (échange d'informations entre les autorités compétentes, etc.).

Le rôle du fabricant pendant la phase après commercialisation du cycle de vie du dispositif médical devra être actif, notamment grâce aux activités de collecte systématique des données d'utilisation. Ces informations devront permettre de mettre à jour la documentation technique du dispositif étudié et de faciliter la coopération avec les autorités nationales compétentes.

Ainsi, le fabricant doit mettre en place un système global de surveillance après commercialisation, partie intégrante du système de gestion de la qualité (conformément à l'article 83). Il doit être fondé sur un plan de surveillance après commercialisation.

La documentation technique doit être activement mise à jour grâce aux données et aux informations pertinentes collectées à travers les activités de la surveillance après commercialisation et également via les mesures préventives et correctives mises en œuvre (exemple, pour le dossier de gestion des risques).

Les activités de surveillance après commercialisation et les activités de vigilance devront être effectuées par une personne qualifiée, en charge de veiller au respect de la réglementation.

L'ensemble des obligations sont présentées dans le chapitre VII. Parmi les obligations établies, le fabricant « s'engage à mettre en place et à tenir à jour un plan de surveillance après commercialisation » ainsi que les procédures garantissant le

respect de ses obligations vis-à-vis du système de la vigilance et de la surveillance après commercialisation [34, 35].

## **Section II : Evolution de la définition du dispositif médical**

La définition du dispositif médical évolue : « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:

- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou Union physiologique ou pathologique,
- communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux:

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

Nous retrouvons deux parties dans cette définition qui ne s'adresse qu'à la santé humaine : une partie matérielle, correspondant à la première sous-partie de la définition, et une partie fonctionnelle, correspondant à sa deuxième sous-partie. Cette définition intègre une nouvelle fonction qui est celle des logiciels. Elle y intègre également les implants et les réactifs.



Une distinction est faite également entre les dispositifs implantables, invasifs et actifs. Cette distinction est superposable. Elle devra permettre de classer les dispositifs suivant leur risque.

Cette définition apporte également une précision importante. Elle impose dorénavant de préciser la finalité médicale du dispositif médical, chose qui n'existait pas dans la directive 93/42/CEE. On peut comprendre dans cette définition que la finalité spécifique découle de la destination d'usage du produit (étiquette, notice d'utilisation).

Les dispositifs médicaux par détermination font maintenant partie d'une catégorie particulière de dispositifs médicaux.

Les accessoires de dispositifs médicaux sont traités comme des dispositifs médicaux (ce qui était déjà le cas dans la directive). La définition évolue dans le nouveau règlement. Elle est plus large car est considéré comme « accessoire de dispositif médical, tout article qui, sans être lui-même un dispositif médical, est destiné par son fabricant à être utilisé avec un ou plusieurs dispositifs médicaux donnés pour permettre une utilisation de ce ou ces derniers conforme à sa ou leur destination ou pour contribuer spécifiquement et directement à la fonction médicale du ou des dispositifs médicaux selon sa ou leur destination ».

Les logiciels relèvent du statut médical lorsqu'ils assurent une fonction experte (stockage, archivage, compression, recherche, communication de données), sur des données individuelles, à l'aide d'un programme informatique. Le bénéfice obtenu doit lui aussi être individuel.

Cette définition s'étend également vers les produits dont la fonction reste esthétique et la destination non médicale.

Les dispositifs contenant des nanomatériaux entrent également dans la définition des dispositifs médicaux. Le règlement renvoie à la définition de la recommandation 2011/696/UE de la commission du 18 octobre 2011. La définition d'un nanomatériau couvre les matériaux naturels ou manufacturés. Elle est fondée uniquement sur la taille des particules constitutives du matériau. L'organisation internationale de normalisation définit le « nanomatériau » comme « un matériau comportant toute dimension externe à l'échelle nanométrique ou une structure interne ou en surface à l'échelle nanométrique ». Quant au terme « échelle nanométrique », il est défini comme un spectre de dimensions d'environ 1 nm à 100 nm [34, 36].

### **Section III : La surveillance après commercialisation**

La SECTION 1 du chapitre VII du règlement concerne la surveillance après commercialisation [34].

La surveillance après commercialisation est définie dans le règlement comme « l'ensemble des activités réalisées par les fabricants, en collaboration avec d'autres opérateurs économiques, pour établir et tenir à jour une procédure systématique de collecte proactive de données sur leurs dispositifs mis sur le marché, mis à disposition sur le marché ou mis en service de manière à dresser le bilan de leur utilisation, dans le but de repérer toute nécessité d'appliquer immédiatement une mesure préventive ou corrective ».

Ces activités devront être organisées dans un système nommé le système de surveillance après commercialisation et établie pour chaque dispositif en fonction de son type et de sa classe de risque (article 83 du règlement). Ce système fait partie intégrante du système de gestion de la qualité et il devra être documenté et mis à jour activement.

Il rassemble les activités de collecte, d'enregistrement et d'analyse des données. Effectués de façon active et systématique durant toute la durée de vie du dispositif médical, elles doivent permettre d'obtenir des données pertinentes concernant la qualité, les performances et la sécurité d'un dispositif, d'en tirer des conclusions mais également « de définir et d'appliquer toute mesure préventive ou corrective et d'en assurer le suivi ». Ces données amèneront le fabricant à mettre à jour l'ensemble de sa documentation technique, notamment à :

- actualiser la détermination du rapport bénéfice/risque de son produit et à améliorer la gestion des risques ;
- actualiser l'ensemble des informations du produit (conception, fabrication, notice d'utilisation, étiquetage) ;
- actualiser l'évaluation clinique ainsi que le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques ;
- mettre en exergue les besoins en matière de mesures préventives et correctives ou de mesures correctives de sécurité;
- mettre en évidence les pistes d'amélioration (utilisation, performances, sécurité) ;

- participer à la surveillance d'autres dispositifs;
- identifier les tendances et en rendre compte (article 88).

Ce système de surveillance peut amener à la mise en place de mesures préventives et/ou correctives qui doivent être appropriées à la situation. Les autorités compétentes concernées (ANSM) et l'organisme notifié devront en être informés (conformément à l'article 87 dans le cas d'un incident grave).

Le système de surveillance après commercialisation doit être fondé sur un plan de surveillance après commercialisation qui fait partie de la documentation technique (article 84).

La mise en place des activités de collecte, d'enregistrement et d'analyse des données est là afin de répondre à ce plan. Un rapport de surveillance après commercialisation est édité (article 85). Il diffère selon la classe de risque du dispositif médical étudié et peut prendre la forme d'une synthèse des actions correctives ou préventives mises en place pour les dispositifs de classe I, ou la forme d'un rapport beaucoup plus détaillé, appelé « rapport périodique actualisé de sécurité » (PSUR), pour les dispositifs de classe II à III (article 86). Il fait la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données issues du système de surveillance après commercialisation, collectées dans le cadre du plan que nous évoquions précédemment. Suivant la classe de risque du dispositif, le rapport issu des activités de surveillance après commercialisation devra ou pas être communiqué à l'organisme notifié intervenant dans l'évaluation de la conformité via le système électronique. Ce dernier apportera son évaluation du rapport qui sera également mis à disposition des autorités compétentes à travers sa publication sur le nouveau système électronique.

Le plan de suivi clinique après commercialisation (plan SCAC) est inclus dans le plan de surveillance après commercialisation [34, 37, 38].

#### **Section IV : La vigilance**

La SECTION 2 du chapitre VII du règlement concerne la vigilance.

L'article 87 de la section 2 du chapitre VII concerne la notification des incidents graves et des mesures correctives de sécurité. Il définit les événements nécessitant une notification aux autorités compétentes :

- les incidents graves (à l'exception des effets secondaires attendus), définis par « tout incident ayant entraîné directement ou indirectement, susceptible d'avoir entraîné ou susceptible d'entraîner :
  - la mort d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne ;
  - une grave dégradation, temporaire ou permanente, de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne;
  - une menace grave pour la santé publique;
- toute mesure corrective de sécurité concernant un dispositif médical sur le marché ou prise dans un pays tiers concernant un dispositif également sur le marché européen.

Le délai de notification tient compte de la sévérité de l'incident. Les rapports seront à soumettre via le système électronique (article 92). Il existe plusieurs rapports. Le fabricant a la possibilité de rendre un premier rapport incomplet afin de respecter les délais donnés par l'autorité compétente. Un rapport définitif devra ensuite être fourni.

Si une mesure corrective de sécurité doit être mise en place, le fabricant notifie l'autorité compétente sans attente et avant sa mise en place (hors situation d'urgence).

Lorsque les incidents sont connus et documentés, un rapport périodique de synthèse peut être transmis, remplaçant les rapports d'incidents graves individuels. Cette pratique doit être mise en place avec l'autorité compétente, et le format du rapport ainsi que son contenu et sa périodicité sont également établis en concertation avec elle.

En dehors de la notification des incidents graves, le fabricant devra notifier toute augmentation statistiquement significative de la fréquence ou de la sévérité des incidents (article 88). Cette notification prendra la forme d'un rapport de tendance et devra se faire par le système électronique. Les méthodes de gestion de ces incidents y seront consignées ainsi que la méthodologie utilisée pour identifier toute augmentation statistiquement significative de leur fréquence ou de leur sévérité et leur période d'observation dans le plan de surveillance après commercialisation.

La notification d'un incident grave amène à son analyse et à la prise de mesures correctives de sécurité (article 89). On parle alors d'investigation, en coopération avec les autorités compétentes. Si une mesure corrective est prise, le fabricant doit veiller à ce que les informations soient portées à la connaissance des utilisateurs au moyen

d'un avis de sécurité, rédigé dans une ou des langues officielles du pays dans laquelle la mesure corrective est prise et enregistrée dans le système électronique. Tout avis de sécurité doit être au préalable soumis à l'évaluation de la part de l'autorité compétente (sauf en cas d'urgence). L'avis de sécurité expose clairement les raisons de la mesure corrective de sécurité, il fait référence au dysfonctionnement du dispositif et aux risques associés pour l'ensemble des utilisateurs et doit également présenter les dispositions à prendre.

L'une des grandes nouveautés de ce règlement européen et la mise en place d'un système électronique relatif à la vigilance et à la surveillance après commercialisation (article 92). C'est un système de collecte et de traitement d'information géré par la Commission et en collaboration avec les Etats membres. Dans une optique de transparence, les informations collectées sont les rapports sur les incidents graves et les mesures correctives de sécurité, les rapports de synthèse périodiques, les rapports de tendances, les PSUR, les avis de sécurité des fabricants, mais également l'ensemble des informations échangées entre les autorités compétentes et la Commission. Dès réception, ils seront transmis aux autorités compétentes. Différents niveaux d'accès aux données sont mis en place [34, 38, 39].

## **Section V : La surveillance du marché**

La surveillance du marché est définie dans le règlement comme « l'ensemble des activités réalisées et des mesures prises par les autorités compétentes pour vérifier et garantir que les dispositifs sont conformes aux exigences de la législation d'harmonisation de l'Union applicable et ne compromettent pas la santé, la sécurité ni tout autre aspect de la protection de l'intérêt public ».

Ces activités sont donc sous le contrôle des autorités compétentes de chacun des pays membres [34, 40].

## **Chapitre V : Rôle des autorités compétentes**

### **Section I : La vigilance dans le nouveau règlement**

Ce système n'était pas mentionné en tant que tel dans la directive 93/42/CEE mais se voit fortement appuyé dans le nouveau règlement. Le règlement laisse l'organisation

de la gestion des déclarations des incidents graves au sein de chacun des Etats membres. L'évaluation d'un incident grave est donc une activité centralisée et nationale en collaboration avec le fabricant.

Les autorités compétentes des pays membres doivent enregistrer toutes les déclarations qu'elles reçoivent. Le droit français a opté pour la notification obligatoire des incidents graves et la notification facultative des autres incidents. Ces déclarations peuvent émaner des professionnels de santé, des patients aussi bien que de tous les utilisateurs du dispositif médical impliqué dans la déclaration. Le règlement instaure cependant des délais de notifications, variant suivant la sévérité de l'incident.

Le portail eudamed vise à améliorer l'efficacité du système électronique de vigilance concernant les dispositifs médicaux. Dans le cas de la déclaration d'un incident grave supposé, l'autorité compétente doit prendre les mesures nécessaires et informer le fabricant du dispositif sans attendre. Elle assure le suivi de l'investigation menée par le fabricant mais peut également intervenir dans l'investigation du fabricant ou lancer une investigation indépendante.

En cas de désaccord avec les conclusions apportées par le fabricant, elle peut exiger du fabricant qu'il fasse une notification et qu'il prenne les mesures de suivi appropriées. C'est à l'autorité compétente d'apprécier la nécessité et le caractère adéquat des mesures correctives de sécurité envisagées ou mises en œuvre par le fabricant ainsi que toute autre mesure corrective.

Elle peut être amenée à demander tous documents au fabricant afin d'effectuer une évaluation des risques.

Dans le cas où la situation exige la mise en place d'un avis de sécurité (sauf en cas d'urgence), le contenu de l'avis doit être soumis à l'autorité compétente chargée de l'évaluation ou de l'autorité compétente coordonnatrice avant sa divulgation [34, 38, 39, 40].

## **Section II : L'évaluation du rapport de tendance**

Les autorités compétentes des pays membres peuvent réaliser une évaluation des rapports de tendance, imposer des mesures appropriées au fabricant afin de garantir la sécurité et la santé publique et en informer des résultats de l'évaluation la

Commission, les autorités compétentes des autres pays membres ainsi que l'organisme notifié du fabricant via le système électronique.

Le règlement prévoit la mise en place d'une analyse active des données issues de la vigilance et collectées dans la base eudamed. En effet, en collaboration avec les Etats membres, la Commission doit mettre en place des systèmes et processus destinés à l'analyse active de ces données. Cette analyse doit permettre d'identifier des tendances ou toutes évolutions et ainsi de mettre en évidence de nouveaux risques concernant la sécurité (identification, fréquence, ratio bénéfice/risque). Dans le cas où la détermination du rapport bénéfice/risque serait défavorable, l'autorité compétente (ou l'autorité compétente coordonnatrice) informe le fabricant ou le mandataire afin que ce dernier prenne les mesures correctives de sécurité nécessaires [34].

### **Section III : Les activités de surveillance du marché**

Le nouveau règlement définit des exigences minimales et crée un cadre administratif de coopération. Un système de surveillance du marché européen voit donc le jour. Les échanges entre les Etats membres doivent être facilités et les autorités compétentes ont de nombreuses obligations.

L'autorité compétente du pays membre se doit de contrôler de manière appropriée les caractéristiques et les performances des dispositifs en matière de conformité. La documentation technique fait état d'un examen approfondi, des échantillons peuvent être testés en laboratoire et les procédures d'évaluation et de gestion des risques, les données issues de la vigilance ainsi que les retours d'informations sont étudiés. Déjà prévu dans l'article L.5311-2 du CSP, l'autorité compétente peut donc exiger un accès gratuit au dispositif dont elle a besoin.

Elle peut effectuer des inspections annoncées ou inopinées de l'ensemble des opérateurs du cycle de vie du dispositif médical. Un rapport est alors fourni à la fin de l'inspection et indique à l'inspecté l'ensemble des points d'amélioration et des mesures correctives éventuelles, nécessaires afin d'être conforme aux exigences légales et techniques applicables en vertu du présent règlement. Avant d'adopter le rapport définitif, l'opérateur économique a la possibilité de présenter des observations. Ce n'est qu'ensuite que le rapport d'inspection définitif est introduit dans le système électronique.

Conformément au programme européen de surveillance du marché (mis au point par le GCDM) et suivant les circonstances locales, les activités de surveillance sont ensuite programmées annuellement par les autorités compétentes et les ressources matérielles et humaines y sont allouées. Elles rédigent ensuite un résumé annuel des résultats de leurs activités de surveillance. Cette documentation est alors mise à disposition des autres autorités compétentes via le système électronique EUDAMED. Tous les 4 ans, les États membres examinent et évaluent le fonctionnement de leurs activités de surveillance du marché et communiquent leurs résultats aux autres États membres et à la Commission. Un résumé est ensuite mis à la disposition du public via ce même système électronique.

Afin d'assurer un niveau élevé et harmonisé de surveillance du marché dans l'ensemble des États membres, les autorités compétentes et la Commission se coordonnent et coopèrent entre eux. Ils partagent leurs tâches, mènent des activités conjointement, voire ils se spécialisent.

La clause de sauvegarde est également source de questionnement. Alors que cette clause était clairement prévue sous la directive 93/42/CEE, elle n'est plus formellement mentionnée dans le nouveau règlement. Dans ce dernier, les « autorités compétentes peuvent confisquer, détruire ou rendre inutilisables par d'autres moyens les dispositifs qui présentent un risque inacceptable ou les dispositifs falsifiés si elles le jugent nécessaire dans l'intérêt de la protection de la santé publique ». Ce risque inacceptable peut être établi par les autorités compétentes via l'évaluation des données issues de la vigilance ou des activités de surveillance du marché. Elles peuvent alors demander la mise en place d'actions correctives appropriées. Ces actions doivent être mises en place dans un délai défini. Elles peuvent amener à restreindre l'accès au marché, à la mise en place de nouvelles conditions d'utilisation ou encore à retirer le dispositif du marché. Un dispositif peut aussi être jugé non-conforme par les autorités compétentes sans pour autant amener à un risque inacceptable pour la sécurité ou la santé de l'utilisateur. Le défaut doit alors être corrigé dans un délai raisonnable. Dans le cas où le défaut ne peut être corrigé (opérateur défaillant), les autorités compétentes peuvent mettre en place des mesures afin de restreindre ou d'interdire la mise à disposition du produit sur le marché. Ces mesures doivent ensuite être notifiées à la Commission et à l'ensemble des États membres. Ces derniers ont 2 mois afin d'émettre une objection concernant la notification. A l'issu



de cette période, les mesures qui ont été prises seront considérées comme justifiées. Si une objection est émise, une procédure de sauvegarde est alors enclenchée. La Commission évalue alors les mesures. La décision est prise et arrêtée selon la procédure d'examen (règlement (UE) 182/2011). Le comité des dispositifs médicaux rend alors un avis. Dans le cas où l'avis tranche en faveur des mesures nationales, les autres Etats membres doivent se plier à cette décision, dans le cas contraire, les mesures devront être retirées [34].

# Troisième partie : Le système de surveillance après commercialisation des dispositifs médicaux

## Chapitre I : Le système de surveillance après commercialisation

### Section I : Généralités

La surveillance après commercialisation est clairement définie comme une exigence du règlement (UE) 2017/745. Cette activité, postérieure à la mise sur le marché du produit, également nommé « veille » dans le texte dans le droit interne, représente

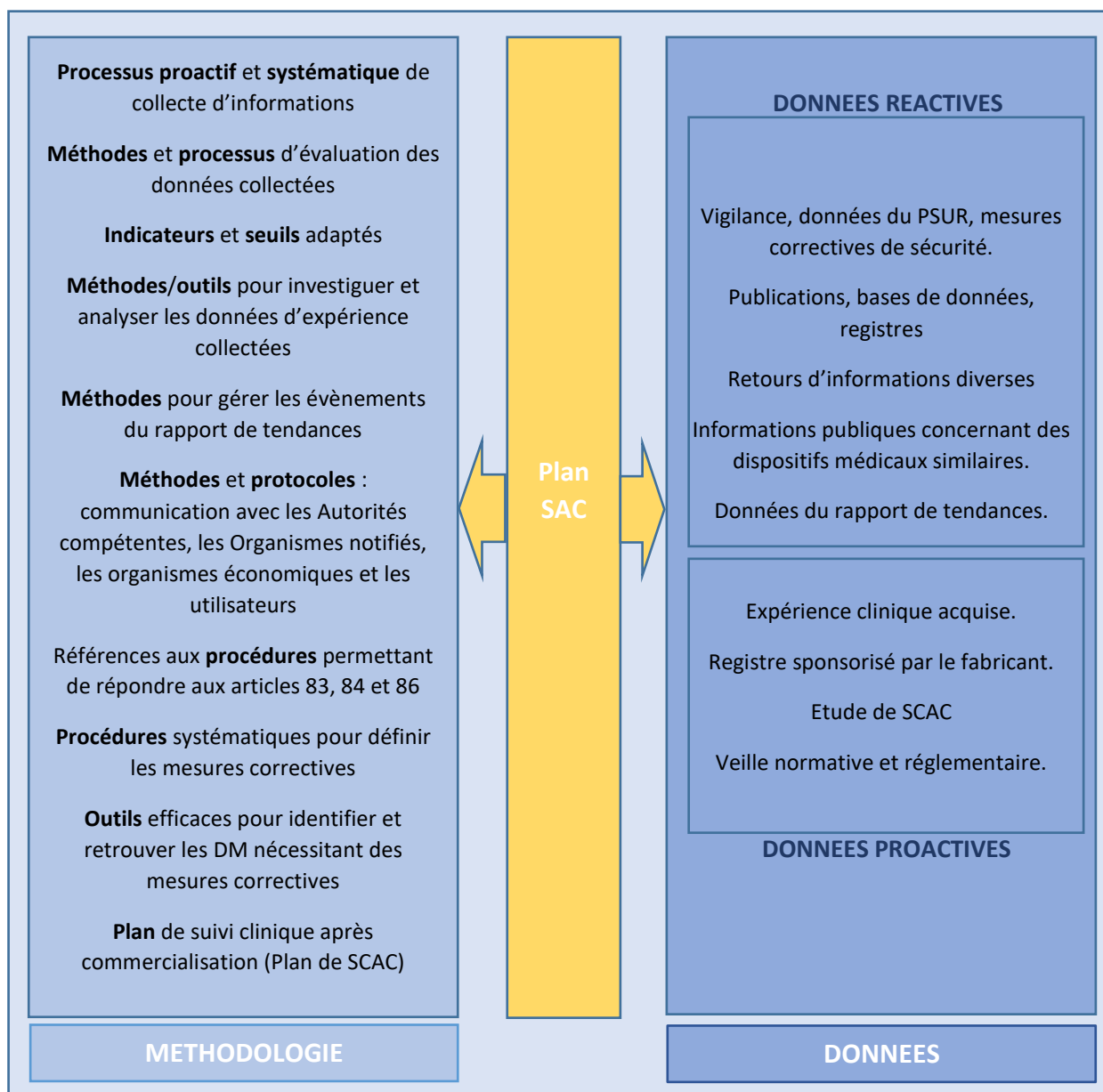


Figure 4: Méthodologie et données en lien avec le plan SAC

## **Section II : Objectifs de la surveillance après commercialisation**

Véritable bilan de l'utilisation du dispositif, l'analyse de ces données permettra de [4, 34] :

- Actualiser la détermination du rapport bénéfice/risque ;
- Améliorer la gestion des risques ;
- Actualiser les informations concernant la conception, la fabrication, la notice d'instructions et l'étiquetage ;
- Actualiser l'évaluation clinique ;
- Répondre aux besoins en termes de mesures préventives et correctives, voire de sécurité ;
- Répertorier les possibilités d'amélioration de la facilité d'utilisation, des performances et de la sécurité du dispositif médical ;
- Contribuer à la surveillance de la tendance des volumes des ventes ;
- Identifier les tendances.

## **Section III : La procédure de surveillance après commercialisation**

Ce système nécessite l'élaboration d'un plan de surveillance après commercialisation ainsi que du rapport de surveillance après commercialisation. Ils doivent être décrits dans une procédure, que l'on peut appeler procédure de surveillance après commercialisation. Ce document officiel doit exposer l'ensemble des activités de planification du recueil des données d'intérêt provenant de ce système, la méthodologie de ce recueil et l'utilisation des informations ainsi recueillies. Les conclusions de l'analyse des données doivent être présentées dans un rapport, appelé rapport périodique actualisé de sécurité (dans le cas des dispositifs de classe IIa, IIb et III) ou rapport sur la surveillance après commercialisation (dans le cas des dispositifs de classe I).

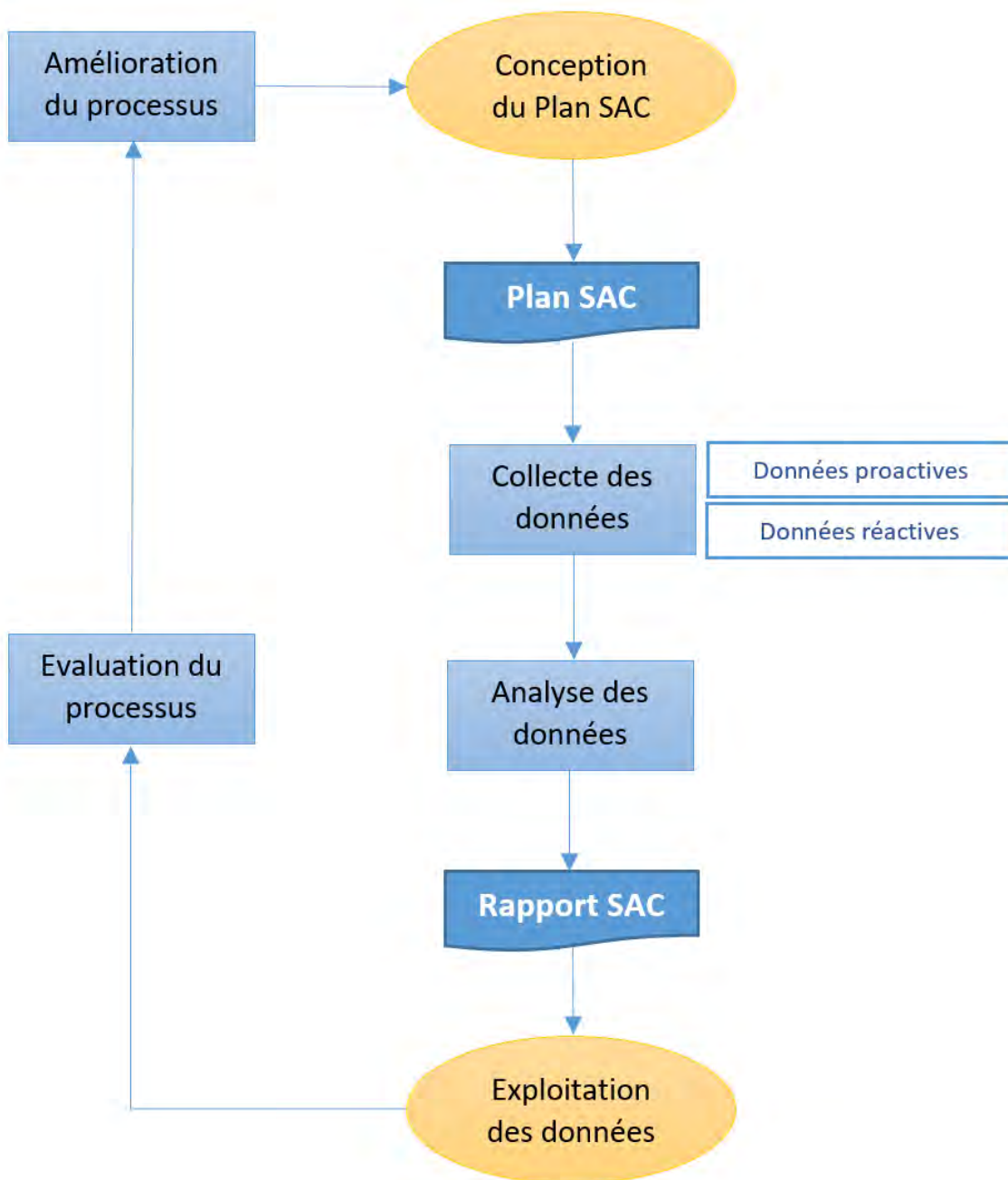


Figure 5 : Système de SAC selon le règlement (UE) 2017/745

Ce logigramme présente les grandes étapes liées la procédure et décrit le système de surveillance après commercialisation, procédure systématique d'examen des données acquises sur les dispositifs depuis leur production. Ce système comprend, pour chaque dispositif médical mis sur le marché par le fabricant, un plan de surveillance après commercialisation ainsi qu'un rapport de surveillance après commercialisation [4, 34, 39].

## **Chapitre II : Construction d'un plan de surveillance après commercialisation**

### **Section I : Introduction**

Le plan doit décrire les démarches entreprises par le fabricant afin d'assurer la surveillance après commercialisation des dispositifs médicaux mis sur le marché, tout au long de leur cycle de vie. Ce plan concerne la collecte des données disponibles d'utilisation des produits sur le marché provenant de chaque utilisateur potentiel, l'analyse et d'évaluation en continu du rapport bénéfice/risque.

Selon le bon sens, ce plan de surveillance après commercialisation devrait comprendre au minimum:

- Le domaine du suivi ;
- Le périmètre du suivi ;
- La fréquence du suivi ;
- La liste des données suivies ainsi que les méthodes et procédures de collecte et d'analyse de ces données.

Il est important de noter que les exigences du système de SAC doivent être directement proportionnelles au risque associé au DM en fonction de son utilisation prévue.

Lors de l'établissement du plan de surveillance, le fabricant doit envisager, par exemple :

- Si le produit ou la technologie est nouveau pour le fabricant ;
- L'étendue des connaissances scientifiques disponibles (par exemple sur les effets à long terme) ;
- L'état de l'art et l'expérience du marché avec des produits et des technologies similaires.

### **Section II : Le plan selon l'annexe III du règlement (UE) 2017/745**

D'après l'annexe III du règlement (UE) 2017/745, intitulé « Documentation technique relative à la surveillance après commercialisation », la documentation technique relative à la surveillance après commercialisation doit être présentée [34]:

- De manière claire, organisée et non ambiguë ;
- Et sous une forme facilement consultable.

Les données disponibles peuvent être des informations concernant :

- Les incidents graves et les mesures correctives de sécurité ;
- Les autres incidents ;
- Les données relatives aux effets secondaires indésirables ;
- Le rapport de tendances ;
- Des publications, des bases de données et/ou registres techniques ou spécialisés ;
- Les données fournies par les utilisateurs, les distributeurs et les importateurs (retours d'information et réclamations, etc.) ;
- Les dispositifs médicaux similaires.

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des informations devant être prises en compte dans le plan de surveillance après commercialisation (liste non exhaustive).

<b>Catégories</b>	<b>Exigences de l'annexe III du règlement (UE) 2017/745</b>
<b>Processus</b>	processus proactif et systématique de collecte des informations permettant de définir les caractéristiques de performance des dispositifs et d'effectuer une comparaison entre les dispositifs et des produits similaires disponibles sur le marché ;
<b>Méthodes &amp; processus</b>	méthodes et des processus appropriés et efficaces pour l'évaluation des données collectées ;
<b>Indicateurs &amp; seuils</b>	indicateurs et des seuils adaptés à utiliser pour procéder à la réévaluation continue de l'analyse bénéfice/risque et de la gestion des risques ;
<b>Méthodes &amp; outils</b>	méthodes et des outils appropriés et efficaces pour donner suite aux réclamations et analyser les données d'expérience en matière de commercialisation collectées sur le terrain ;
<b>Méthodes</b>	méthodes et des protocoles pour gérer les événements faisant l'objet du rapport de tendances (progression statistiquement

<b>Catégories</b>	<b>Exigences de l'annexe III du règlement (UE) 2017/745</b>
<b>&amp; protocoles</b>	significative de la fréquence ou de la sévérité des incidents ainsi que la période d'observation) ;
<b>Méthodes &amp; protocoles</b>	méthodes et des protocoles permettant une communication efficace avec les autorités compétentes, les organismes notifiés, les opérateurs économiques et les utilisateurs ;
<b>Références</b>	référence aux procédures permettant aux fabricants de satisfaire aux obligations ;
<b>Procédures</b>	procédures systématiques pour définir et engager les mesures appropriées, y compris des mesures correctives ;
<b>Outils</b>	outils efficaces permettant d'identifier et de retrouver les dispositifs susceptibles de nécessiter des mesures correctives ;
<b>Plan SCAC</b>	plan de SCAC ou tout élément justifiant qu'un SCAC n'est pas applicable.

Tableau 2 : Exigences concernant le plan de SAC selon l'annexe III du règlement (UE) 2017/745

### **Section III : Etablir le domaine d'application**

Le fabricant doit planifier l'ensemble des activités de surveillance après commercialisation de ces dispositifs médicaux avant même leur mise sur le marché. Pour ce faire un plan de surveillance après commercialisation doit être mis en place. C'est un document dont le domaine d'application doit être clairement défini. Par domaine d'application, on entend le suivi de l'ensemble des dispositifs médicaux marqués CE, depuis leur production.

Le nouveau règlement clarifie et complète la définition du dispositif médical. Ainsi les logiciels composés d'algorithmes destinés à prédire ou à pronostiquer une maladie. En effet, les logiciels autonomes destinés à être utilisés spécifiquement à des fins médicales sont des dispositifs médicaux.

On y retrouve également les dispositifs à finalité non médicale, dont l'évaluation du rapport bénéfique/risque est sans objet mais qui doivent respecter les exigences essentielles de sécurité applicables aux dispositifs. Il existe aujourd'hui 6 catégories de dispositifs à finalité non médicale :

- Les lentilles oculaires non correctrices ;
- Les implants esthétiques destinés à la modification ou à la fixation de parties anatomiques ;
- Les produits de comblement des rides cutanées ;
- Les équipements de liposuction ;
- Les équipements à laser invasif ou à lumière pulsée ;
- Les équipements destinés à la neurostimulation cérébrale transcranienne ;

On retrouve également dans cette définition les implants (déjà sous-entendus dans la définition de la directive 90/385/CEE) et les réactifs.

Le règlement prend également en compte les dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux tels que les stents en polymères ou encore les nano-sondes.

L'ensemble de ces produits entrent donc dans le domaine d'application du plan.

Les dispositifs médicaux sur mesure ne sont pas des produits en série fabriqués à l'aide de procédés de fabrication industriels et ils ne nécessitent pas de marquage CE.

La mise en place d'un plan de surveillance après commercialisation n'est pas adaptée dans ce cas précis [34, 36].

#### **Section IV : Etablir le périmètre de suivi**

Le fabricant doit définir le périmètre de suivi de l'ensemble des activités de surveillance après commercialisation de ces dispositifs médicaux. Ainsi, le plan de SAC devrait préciser de manière exhaustive l'ensemble des références commerciales suivies.

Pour chaque dispositif médical, le périmètre du plan de surveillance peut inclure :

- Les éléments du dispositif médical marqué CE ;
- Les éléments du dispositif médical ayant été marqué CE, plus commercialisé mais toujours utilisé (cas des dispositifs médicaux à durée de vie longue) ;
- L'instrumentation utilisée avec le dispositif médical ;
- Les accessoires du dispositif médical.

Le dispositif médical et ses éléments doivent idéalement être identifiés et décrits de façon brève et précise, si applicable :

- Désignation commerciale,
- Gamme du dispositif,



- Référence du dispositif,
- Classe de risque du dispositif,
- Brève description, etc.

Les informations peuvent être ordonnées sous la forme d'un tableau pour une plus grande visibilité. Ces informations étant présentes dans le dossier technique du produit, il est important d'y faire référence dans le plan.

Désignation commerciale	Gamme	Référence	Classe	Description

Tableau 3 : Identification des dispositifs médicaux inclus dans le périmètre du plan

## Section V : Définir les responsabilités de chacun et leur qualification

La Norme ISO 13485 demande déjà au fabricant de déterminer les responsabilités concernant la gestion générale des réclamations, du signalement des informations aux autorités compétentes ou encore la décision de la mise en œuvre des corrections ou des actions correctives [16].

L'attribution des responsabilités à chaque étape de la planification de cette surveillance ainsi que lors de la collecte et de l'analyse des données devrait être envisagée.

Sur cette base, il serait alors judicieux de se positionner quant aux responsabilités de chacun et notamment celles du « responsable de la surveillance après commercialisation » [34]. La SAC étant un système, il pourra intervenir dans :

- La planification des actions;
- La coordination des actions ;
- La communication entre les différents acteurs du système ;
- L'évaluation de la SAC ;
- La mise à jour du plan au besoin ;
- L'analyse et la conclusion globale dans le rapport de SAC.

Ce système nécessite la collecte et l'évaluation de données diverses. Ainsi, il serait nécessaire de définir l'ensemble des potentiels intervenants pouvant être amenés à réceptionner et à évaluer chacune de ces données et de définir un responsable

(exemple : le responsable affaires réglementaires, qualité, développement industriel ou encore clinique).

Concernant la matériovigilance, le règlement (UE) 2017/745 introduit de nouvelles responsabilités. En effet, cette activité, déjà sous la responsabilité des fabricants et des mandataires, est désormais sous l'autorité du responsable des affaires réglementaires et non plus du correspondant de matériovigilance [34, 41].

Ainsi, afin de prouver les qualifications des intervenants dans ce système, joindre leur CV pourrait également être une possibilité.

## **Section VI : Etablir l'historique des révisions et des modifications du plan initial**

Il est important de suivre les différentes versions de ce document. Suivant la procédure de gestion documentaire propre au fabricant, ce document doit idéalement être daté et signé par l'ensemble des acteurs du circuit de rédaction et d'approbation des documents officiels et la nature des modifications doit être détaillée (nature de la modification, localisation de la modification dans le document).

<b>Version du document</b>	<b>Modification</b>	<b>Date</b>	<b>Visa ou signature</b>

*Tableau 4: Historique des modifications du plan*

Une modification du plan initial peut concerner le périmètre de la SAC. Les causes de ces modifications peuvent être la modification du scope ou l'ajout ou la suppression d'un dispositif ou d'un accessoire, etc.

Une modification du plan initial peut également concerner la périodicité des activités de SAC. Les causes de ces modifications peuvent être la modification du scope, le renouvellement du marquage CE, l'identification d'évènements indésirables pouvant impacter la sécurité des patients et mettre en cause la sécurité du DM en question ou encore la modification au niveau de la conception du DM concerné, etc.

Quel que soit le type de modification, il est alors important de la tracer (identification du produit concerné, description de la modification, date de la modification) et d'évaluer son impact sur le plan SAC et l'ensemble des activités de surveillance mises en place. Ces informations pourraient également être présentées sous forme d'un tableau récapitulatif.

## **Section VII : Définir les mots employés**

Vous trouverez ci-dessous à titre indicatif, les définitions des mots les plus couramment employés dans le cadre du système de surveillance après commercialisation:

- **Défectuosité d'un dispositif** : tout défaut en matière d'identité, de qualité, de durabilité, de fiabilité, de sécurité ou de performances d'un dispositif faisant l'objet d'une investigation, y compris tout dysfonctionnement, toute erreur d'utilisation ou tout défaut dans les informations fournies par le fabricant (Règlement 2017/745/CE).
- **Donnée clinique** : information relative à la sécurité et aux performances générée par l'utilisation clinique d'un dispositif. Les données cliniques proviennent : [1] de(s) investigation(s) clinique(s) du dispositif concerné ou [2] de(s) investigation(s) clinique(s) ou d'autres études citées dans la littérature scientifique d'un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif en question peut être démontrée ou [3] des rapports, publiés ou non, relatifs à une expérience clinique acquise sur le dispositif concerné ou un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée.
- **Donnée proactive** : une donnée proactive correspond à une donnée provenant d'une recherche volontaire du fabricant.
- **Donnée réactive** : une donnée réactive correspond à une donnée réceptionnée par le fabricant.

- **Etude de suivi clinique après commercialisation (Etude PMCF)** : étude clinique sur un dispositif médical possédant le marquage CE et permettant de répondre à des questions spécifiques pouvant émerger d'une mise à jour de l'analyse de risques ou qui n'auraient pas été traitées avant l'obtention du marquage CE.
- **Evaluation clinique** : processus continu, solide méthodologiquement, pour collecter, évaluer et analyser les données cliniques relatives à un dispositif médical afin de s'assurer qu'il y a suffisamment de preuves cliniques pour confirmer la conformité aux exigences essentielles de sécurité et de performances lors de l'utilisation du dispositif selon les instructions du fabricant.
- **Événement indésirable grave** : tout événement indésirable ayant entraîné: a) la mort; b) une dégradation grave de l'état de santé du participant, laquelle est à l'origine: i) d'une maladie ou blessure mettant en danger la vie du patient; ii) d'une déficience permanente d'une structure ou fonction anatomique; iii) d'une hospitalisation ou de la prolongation de l'hospitalisation du patient; iv) d'une intervention médicale ou chirurgicale visant à prévenir toute maladie ou blessure mettant en danger la vie du patient ou toute déficience permanente d'une structure ou fonction anatomique; v) d'une maladie chronique; c) une souffrance fœtale, la mort du fœtus, des déficiences physiques ou mentales congénitales ou une malformation congénitale (Règlement 2017/745/CE).
- **Incident** : tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif mis à disposition sur le marché, y compris une erreur d'utilisation due à des caractéristiques ergonomiques, ainsi que tout défaut dans les informations fournies par le fabricant et tout effet secondaire indésirable (Règlement 2017/745/CE).
- **Mise sur le marché** : la première mise à disposition d'un dispositif, autre qu'un dispositif faisant l'objet d'une investigation, sur le marché de l'Union (Règlement 2017/745/CE).

- **Phase post-production** : phase du cycle de vie du produit après l'achèvement de la conception et après la fabrication du dispositif médical (exemples : transport, stockage, installation, utilisation du produit, maintenance, réparation, remplacement de produits, mise hors service et mise au rebut) (NF EN ISO 14971).
- **Plan de surveillance après commercialisation** : le plan de surveillance après commercialisation comprend le périmètre du suivi la fréquence du suivi et la liste des données suivies.
- **Suivi clinique après commercialisation** : processus continu et proactif de collecte et d'analyse de données cliniques résultant de l'utilisation d'un dispositif marqué CE faisant partie du plan de surveillance après commercialisation et permettant la mise à jour de l'évaluation clinique.
- **Surveillance après commercialisation** : la Surveillance Après Commercialisation du dispositif est l'ensemble des activités visant à collecter et analyser des données, réactives ou proactives, concernant la sécurité et l'efficacité du dispositif et provenant de chaque utilisateur potentiel, ceci après sa mise sur le marché. Ce système est intégré au Système de Management de la Qualité (SMQ) et il réunit les activités permettant de monitorer la sécurité, les performances et les risques résiduels liés au dispositif médical, analyser les risques émergents et ainsi réévaluer en continu le rapport bénéfice/risque lié à ce même dispositif, l'évaluation clinique et d'identifier les informations utiles pour une meilleure utilisation.
- **Etude de suivi clinique après commercialisation (Etude PMCF)** : étude clinique sur un dispositif médical possédant le marquage CE et permettant de répondre à des questions spécifiques pouvant émerger d'une mise à jour de l'analyse de risques ou qui n'auraient pas été traitées avant l'obtention du marquage CE.
- **Plan de suivi clinique après commercialisation (plan SCAC)** : document proactif présentant l'ensemble des méthodes et des procédures misent en

œuvre afin de collecter les données cliniques d'utilisation d'un dispositif marqué CE ou d'un groupe de dispositifs médicaux marqués CE (de même catégorie ou générique suivant la définition de la Directive 93/42/EEC). L'objectif est de confirmer les performances cliniques et la sécurité durant l'ensemble du cycle de vie du dispositif médical ainsi que l'acceptabilité des risques identifiés et de détecter les risques émergents sur la base de preuves factuelles.

- **Suivi clinique après commercialisation (SCAC) :** processus continu et proactif de collecte et d'analyse de données cliniques résultant de l'utilisation d'un dispositif marqué CE faisant partie du plan de surveillance après commercialisation et permettant la mise à jour de l'évaluation clinique.

### **Section VIII : Etablir les abréviations du document**

Comme dans tous documents officiels, il est important de préciser l'ensemble des abréviations utilisées ainsi que les correspondances entre les termes usuels français et anglais afin de faciliter la bonne compréhension du document.

<b>Abréviation</b>	<b>Termes de l'abréviation</b>
<b>ARC</b>	Attaché de Recherche Clinique
<b>DM</b>	Dispositif Médical
<b>Étude de SCAC</b>	Étude de Suivi Clinique Après Commercialisation
<b>PMS</b>	Post Market Surveillance (aussi appelée SAC)
<b>PMCF</b>	Post Market Clinical Follow-up (aussi appelée SCAC)
<b>SAC</b>	Surveillance Après Commercialisation
<b>SCAC</b>	Suivi Clinique Après Commercialisation

*Tableau 5 : Abréviations pouvant être utilisées dans le plan SAC*

### **Section IX : Définir les données ciblées : pertinence et disponibilité**

Ce système de recueil et d'examen des données acquises sur le dispositif pendant toute sa durée de vie est intégré au système de management de la qualité du fabricant.

Ces données sont soit des données réactives soit des données proactives liées à l'ensemble des références commerciales présentées dans le périmètre et provenant de chaque utilisateur potentiel de ce dispositif.

Les données mentionnées dans les tableaux ci-dessous doivent être adaptés au type de produit surveillé dans le cadre du plan. Ces tableaux récapitulatifs présentent les données pertinentes et les données disponibles à recueillir.

La réception des données est associée à un caractère réactif de la part du fabricant et concerne par exemple la gestion des réclamations clients.

Données pertinentes	Données disponibles	
	Oui	Non
<b>DONNÉES RÉACTIVES</b>		
Réclamations client	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vigilance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rappel produit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rapport de Registre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Données de ventes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Données production	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tests sur DM explanté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informations publiques concernant les DM similaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veille technologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tableau 6 : Données réactives pertinentes et disponibles (exemple)

La collecte de données est associée à un caractère proactif de la part du fabricant et concerne par exemple les enquêtes utilisateurs, la veille clinique, la surveillance des dispositifs de la concurrence.

Données pertinentes	Données disponibles	
	Oui	Non
<b>DONNÉES PROACTIVES</b>		
<b>Plan SCAC<sup>1</sup></b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retours d'information utilisateurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retours d'information patients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ecoute client	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Registre sponsorisé par le fabricant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veille normative et réglementaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mise à jour du rapport d'évaluation clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluation des données cliniques des DM équivalents ou similaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etude de SCAC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

L'absence de disponibilité d'une donnée pertinente devrait être rigoureusement justifiée dans le plan.

### **Section X : Données ciblées : réception, collecte et à analyse**

Le nouveau règlement impose de définir des méthodes de réception des données, des indicateurs (l'analyse des données déjà reçues/traitées aidera à la définition des indicateurs) et des seuils (peut être défini comme une limite ou valeur-limite, une valeur attribuée à un paramètre de sécurité ou de performance qui, si elle est dépassée, doit être évaluée/analysée. L'évaluation clinique, les activités de conception et la gestion de risques sont une base précieuse pour la définition des seuils).

L'ensemble de ces informations seront à mettre en place avec le fabricant selon le type de donnée qu'il reçoit.

Concernant les données proactives issues du suivi clinique après commercialisation, la justification de la « non mise en place » d'un SCAC doit être présentée dans le plan.

Concernant l'évaluation du besoin de mettre en place une étude de suivi clinique après commercialisation, ce point est rempli si le fabricant n'a pas d'étude clinique et qu'il n'a pas justifié son absence.

Le Guide MEDDEV 2.12/2 propose un certain nombre de critères aidant le fabricant à prendre la décision de mener ou pas une étude de suivi clinique après commercialisation [29].



Critères (selon le guide MEDDEV 2.12/2)	Oui	Non
Dispositif médical innovant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Changements importants du produit ou de son utilisation prévue pour lesquels l'évaluation clinique avant la commercialisation et la re-certification a été achevée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits à risques importants relatifs à la conception, matériaux, composants, l'invasivité et les procédures cliniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Localisations anatomiques à hauts risques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Populations cibles à risques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gravité de la maladie (pathologie) / du traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Questions relatives à la possibilité de généraliser les résultats d'investigations cliniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Questions sans réponses relatives à la sécurité et aux performances à long termes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Résultats de toute investigation clinique précédente, y compris les événements indésirables ou les activités de surveillance après commercialisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Identification de sous-populations précédemment non étudiées qui peuvent avoir un ratio bénéfice/risque différent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validation continue en cas de discordance entre la durée de l'étude menée avant le marquage CE et la durée de vie du produit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Identification de risques dans la littérature ou par le biais d'autres sources de données pour des dispositifs similaires commercialisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interaction avec d'autres produits ou des traitements médicaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vérification de la sécurité et la performance du DM lorsqu'il est exposé à une population plus large et plus variée d'utilisateurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emergence de nouvelles informations en matière de sécurité ou de performances	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marquage CE basé sur l'équivalence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tableau 8 : Critères d'aide à la décision de mise en place d'une étude de SCAC

Dans le cas où des activités de SCAC seraient mises en place, il est demandé de présenter un calendrier détaillé et dûment justifié pour ces activités. Ce document devrait être établi par le fabricant et présenté dans le plan SAC.

## **Chapitre III : Construction d'un rapport de surveillance après commercialisation**

### **Section I : Généralités**

Pour chaque dispositif médical mis sur le marché par le fabricant, un rapport de surveillance après commercialisation doit être documenté.

Le rapport de surveillance après commercialisation correspond au plan de surveillance précédemment défini (de manière exhaustive). Il fait partie du dossier technique du produit. Il est rédigé selon la fréquence établie, en incluant toutes les références commerciales décrites et en prenant en compte les données présentées dans le plan de surveillance après commercialisation.

Un rapport sur la surveillance après commercialisation sera établi pour les dispositifs de classe I. Ce document doit faire une synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données issues de la SAC. Il doit également exposer toutes les mesures préventives ou correctives prises et leur description. Le rapport sur la surveillance après commercialisation devra être mis à la disposition de l'autorité compétente sur demande.

Pour les dispositifs de classe IIa, IIb et III, il est nécessaire d'établir un rapport périodique actualisé de sécurité. Ce rapport présentera la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de la SAC qui sont planifiées dans le présent plan. Le rapport périodique actualisé de sécurité décrira :

- Les mesures préventives et correctives prises ;
- Les principales constatations du SCAC ;
- Les conclusions à utiliser dans le cadre de la détermination du rapport bénéfice/risque ;
- Le volume des ventes du dispositif ;
- Une estimation de la taille et d'autres caractéristiques de la population utilisant le dispositif ;

- Si possible, la fréquence d'utilisation.

La conclusion du rapport de surveillance après commercialisation doit permettre de vérifier et d'assurer la cohérence entre les données cliniques recueillies, l'information figurant dans la documentation fournie par le fabricant (notice d'instructions et technique opératoire) et la documentation liée à la gestion des risques. Elle permet également de mettre à jour continuellement l'évaluation clinique tout au long du cycle de vie du dispositif médical [34].

## Section II : Périodicité des mises à jour du rapport

Le plan de SAC doit définir la fréquence de mise à jour des rapports de SAC

La fréquence de mise à jour des rapports de SAC sera établie suivant la classe de risque du dispositif médical surveillé (règlement (UE) 2017/745) [34].

DM	Type de rapport attendu		Périodicités des mises à jour		
	Rapport sur la surveillance après commercialisation	Rapport périodique actualisé de sécurité	Selon les besoins	Tous les 2 ans	Annuelle
I	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IIa	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IIb	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
III	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Tableau 9 : Délais de mise à jour du rapport de SAC suivant la classe de risque du DM surveillé.

## Section III : Actions mises en place à la suite de l'analyse

Une fois que l'analyse des données est faite, il est nécessaire de détailler et d'expliquer la mise en place d'actions :

- Actions correctives / préventives (CAPA) ;
- Modifications opérées sur le dispositif en cours de surveillance ;
- Modification de l'usage prévu, des indications, contre-indications ;
- Modification des informations mentionnées dans les documents d'accompagnement, notamment la notice d'instructions ;
- Mise à jour de la documentation technique, notamment le dossier de gestion de risques ;

- Communication en interne ;
- Communication avec les clients ;
- Actions de vigilance.

## **Chapitre IV : Construction du suivi clinique après commercialisation (SCAC)**

L'obligation de la mise en place d'un suivi clinique après commercialisation est l'une des nouveautés du nouveau règlement. Ce suivi, aussi appelé « PMCF » pour Post-Market Clinical Follow-up, s'entend comme un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique. Partie intégrante du système management de la qualité, il s'inscrit également dans le plan de surveillance après commercialisation. Il comprend, pour chaque dispositif médical mis sur le marché, un plan de suivi clinique après commercialisation, un à plusieurs rapports d'études ainsi qu'un rapport d'évaluation du suivi clinique après commercialisation [34, 42].

La détermination de la mise en place d'un suivi clinique après commercialisation, dans le système de surveillance après commercialisation, doit prendre en compte les données suivantes :

- La conception, les matériaux, les principes d'actions ou les indications sont nouveaux ;
- La pathologie traitée est sévère ou la localisation du dispositif présente un risque ;
- Une population cible à risque ;
- La littérature évoque des risques connus ;
- Des dispositifs comparables présentent des risques connus ;
- L'évaluation pré-marquage a identifié des risques nécessitant un contrôle ;
- La durée de vie du dispositif dépasse significativement la durée des études existantes.

Le choix de ne pas réaliser de suivi clinique après commercialisation dans le cadre du plan de surveillance après commercialisation du dispositif doit être justifié et argumenté.

Le suivi clinique après commercialisation peut prendre la forme suivante :

- Prolongation du suivi d'une investigation clinique pré-marquage CE ;

- Nouvelle étude clinique prospective ;
- Revue de données rétrospectives ou étude rétrospective ;
- Revue de données issues d'un registre.

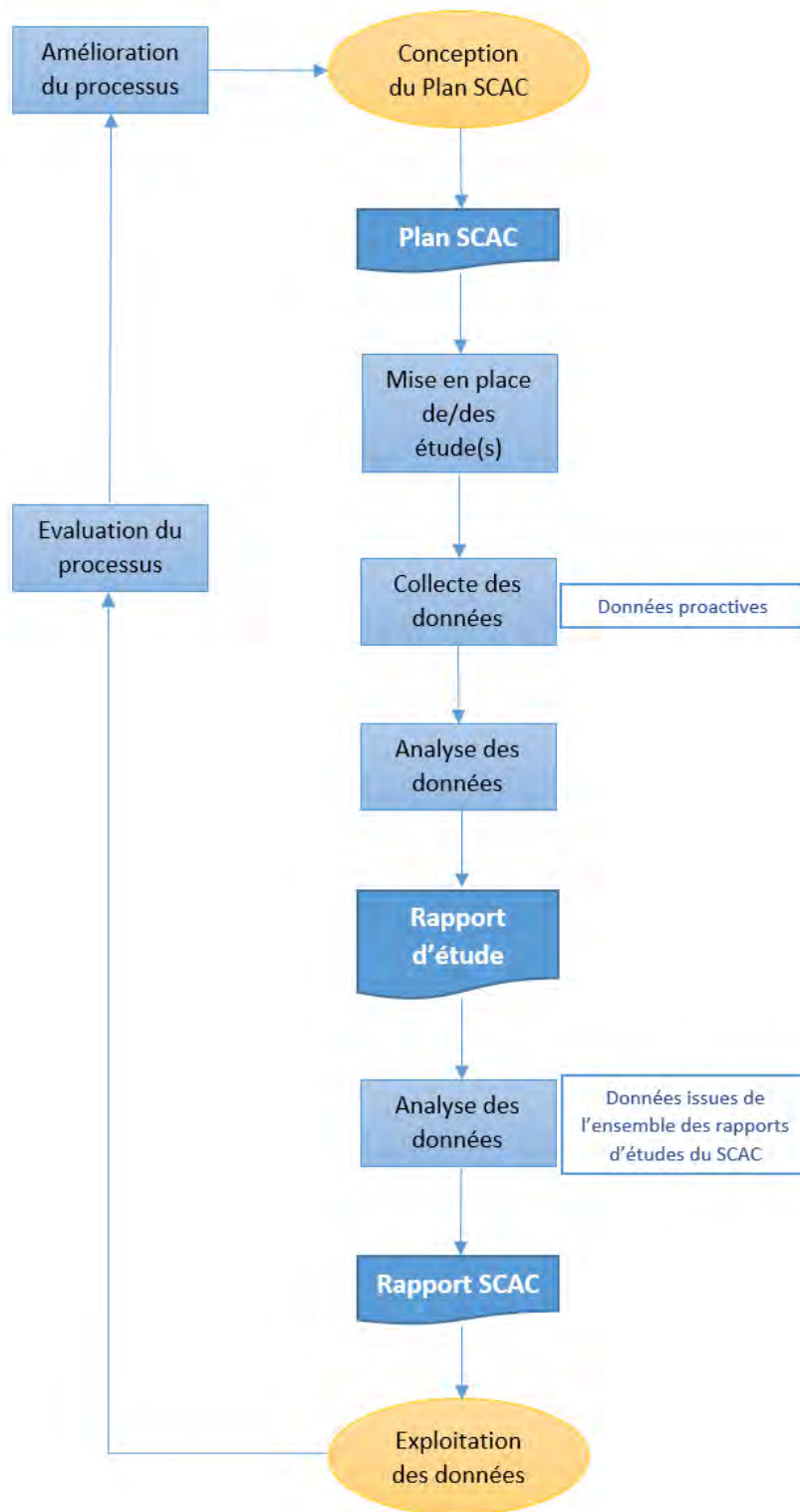


Figure 6 : Les activités liées au SCAC

## **Section I : Définir les objectifs du SCAC**

Ce suivi est effectué sur une plus grande population, sans restriction particulière. De ce fait, il vise à confirmer la sécurité et les performances d'un dispositif médical marqué CE et sur le marché ou mis en service, à assurer le caractère acceptable des risques identifiés dans le dossier de gestion des risques et à détecter les risques émergents. Il doit également permettre d'identifier et de surveiller les effets secondaires inconnus mais également les contre-indications ainsi que les mauvaises utilisations systématiques « ou toutes utilisations éventuelles du dispositif, hors destination, en vue de vérifier l'adéquation de la destination ».

Les activités de collecte et d'analyse des données cliniques récoltées sont proactives et se font durant toute la durée de vie du produit prévue par le fabricant. Cette collecte permet d'obtenir des éléments concrets de preuves où preuves factuelles.

## **Section II : Construire le plan de SCAC**

Le suivi clinique après commercialisation « est effectué conformément à une méthode documentée et exposée dans un plan de SCAC ». Ainsi, pour chaque dispositif médical mis sur le marché par le fabricant, un plan de suivi clinique après commercialisation doit être documenté. C'est un document proactif présentant l'ensemble des méthodes et des procédures mis en œuvre afin de collecter les données cliniques d'utilisation d'un dispositif marqué CE.

Le plan de suivi clinique après commercialisation est rédigé par une personne dont les compétences sont reconnues et il doit être documenté.

Il doit préciser et justifier le choix concernant:

- Les méthodes et les procédures générales à suivre pour collecter et évaluer les données (matéiovigilance, retour d'information, protocole de recherche bibliographique, etc.) ;
- Les méthodes et les procédures spécifiques au SCAC (registres sponsorisés, études de SCAC).

Ce plan doit également présenter des renvois aux différents paragraphes d'intérêt du rapport d'évaluation clinique ainsi que du dossier de gestion des risques. Les objectifs spécifiques pour le suivi clinique après commercialisation doivent être définis. Le suivi

doit également prendre en compte les données cliniques concernant les dispositifs médicaux équivalents ou similaires. Une évaluation des données cliniques relatives à ces dispositifs doit être présentée dans le plan. Les spécifications communes et les normes harmonisées utilisées par le fabricant doivent être référencées. Il doit également présenter un calendrier relatif aux activités du SCAC. Chaque date donnée doit être justifiée.

Le plan SCAC doit présenter l'ensemble des éléments minimum décrit dans l'annexe XIV.B du nouveau règlement [34].

### **Section III : Mise en place d'une étude de SCAC**

L'objectif d'une étude de suivi clinique après commercialisation est de recueillir des données cliniques propres aux dispositifs médicaux du fabricant et de compléter les données issues de l'évidence clinique afin de répondre à une question spécifique. Cette dernière peut concerner la sécurité ou les performances cliniques d'un dispositif ou des dispositifs médicaux étudiés utilisés dans les conditions recommandées par le fabricant.

La décision de conduire une étude de suivi clinique doit être basée sur l'identification de risques résiduels potentiels et/ou des incertitudes liées aux performances cliniques au long terme et pouvant impacter sur le rapport bénéfice/ risque.

Un ou plusieurs des critères suivants peuvent justifier la réalisation d'une étude de suivi clinique (suivant le MEDDEV 2.12) :

- DM innovant ;
- Changements importants du produit ou de son utilisation prévue pour lesquels l'évaluation clinique avant la commercialisation et la re-certification a été achevée ;
- Produits à risques importants relatifs à la conception, les matériaux, les composants, la composante invasive du dispositif, les procédures cliniques ;
- Localisations anatomiques à hauts risques ;
- Populations cibles à risque (exemple : la population pédiatrique ou âgée) ;
- Gravité de la maladie / du traitement ;
- Questions relatives à la possibilité de généraliser les résultats d'investigations cliniques ;

- Questions sans réponses relatives à la sécurité et aux performances à long terme ;
- Résultats de toute investigation clinique précédente, y compris les événements indésirables ou les activités de surveillance après commercialisation ;
- Identification de sous-populations non étudiées qui peuvent présenter un rapport bénéfice / risque différent ;
- Validation continue en cas de discordance entre la durée de l'étude de pré-commercialisation et la durée de vie prévue du produit ;
- Identification de risques dans la littérature ou par le biais d'autres sources de données pour des dispositifs similaires et commercialisés ;
- Interaction avec d'autres produits ou des traitements médicaux ;
- Vérification de la sécurité et la performance du dispositif lorsqu'il est exposé à une population plus large et plus variée d'utilisateurs ;
- Emergence de nouvelles informations sur la sécurité ou la performance ;
- Marquage CE basée sur l'équivalence.

Une étude de suivi clinique après commercialisation n'est pas requise lorsque les données de sécurité au moyen et long terme et les données de performance sont déjà connues à travers l'utilisation antérieure du dit dispositif médical (au moins égale à la durée de vie estimée du produit), ou si des activités de surveillance après commercialisation permettent de justifier de suffisamment de données pour statuer sur les risques liés à ce même dispositif.

L'étude peut être menée suivant différentes méthodologies. La méthode doit être décrite de manière à assurer que le fabricant pourra en tirer des conclusions exploitables.

Pour chaque étude clinique, un protocole d'étude est établi et un cahier d'observations est construit (dans le cadre des études prospectives) pour le recueil des données auprès du patient. Ce protocole et ce cahier d'observation sont validés avec le(s) investigateur(s).

Le protocole de l'étude prospective doit comprendre au minimum (dans le cas de l'étude rétrospective, la liste peut être réduite) :

- Les caractéristiques de la population étudiée, correspondant à la population identifiée dans le dossier de marquage CE ;
- Les critères d'inclusion et d'exclusion ;



- La justification du choix du plan de l'étude ;
- Le(s) site(s) d'investigation et le(s) investigateur(s) ;
- Le(s) objectif(s) de l'étude ainsi que les critères d'évaluation ;
- La justification du choix du plan d'évaluation statistique ;
- Le nombre de sujets inclus dans l'étude ;
- La durée de suivi des patients ;
- L'identification des données à collecter ;
- Le design scientifique de l'étude avec un plan d'analyse statistique et justifié ;
- Le plan d'analyse des données collectées, permettant d'obtenir les conclusions appropriées ;
- Les procédures et critères d'arrêt précoce de l'étude ;
- Les considérations éthiques ;
- Les méthodes appropriées de contrôle de la qualité des données récoltées.

Les objectifs de l'étude doivent être clairement énoncés, adressés aux risques résiduels identifiés et formulés pour répondre aux questions spécifiques à la sécurité et aux performances du produit. Ces objectifs doivent permettre d'établir l'hypothèse de l'étude.

Le design de l'étude doit être scientifiquement établi suivant des objectifs, une hypothèse de recherche et des critères d'évaluations pertinents afin d'obtenir des résultats et des conclusions valides. L'étude doit permettre de répondre aux questions soulevées dans la recherche et d'atteindre les objectifs fixés.

Selon la nouvelle réglementation de la loi Jardé, mise en application par ordonnance en juin 2016, l'étude prospective est soumise au comité de protection des personnes (CPP) pour avis et une déclaration est faite auprès de la Commission nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les études rétrospectives (études sur données) ne rentrent pas dans le cadre de la loi Jardé [29, 34, 42].

#### **Section IV : Le système électronique relatif aux investigations cliniques**

Le système électronique relatif aux investigations cliniques, décrit dans le nouveau règlement, est mis en place par la Commission en collaboration avec les États membres et il doit permettre [34]:

- La création des numéros d'identification uniques des investigations cliniques ;

- La centralisation de toutes les demandes ou notifications relatives à des investigations cliniques ;
- La centralisation de toutes les communications ou tout autre traitement de donnée dans ce cadre;
- L'échange d'informations relatives aux investigations cliniques entre les États membres, la Commission et les autorités compétentes;
- La communication des informations issues du promoteur (rapport sur l'investigation clinique et résumé du rapport) ;
- La notification d'événements indésirables graves, des défauts liés au dispositif ainsi que les actualisations.

Dans ce contexte de mise en place de l'outil, la Commission doit veiller à son interopérabilité avec la base de données de l'Union sur les essais cliniques de médicaments à usage humain.

Disponible dans toutes les langues officielles de l'Union, cet outil sera accessible à tous et différents grades d'accessibilité aux informations seront donnés. Le public aura accès à certaines données ciblées. La transparence des informations présente certaines règles strictes. Aucune donnée personnelle, concernant par exemple un patient participant à une investigation clinique, ne sera mise à disposition du grand public.

Les Etats membres et la Commission européenne auront accès à d'autres données plus sensibles. La confidentialité des données peut être préservée dans le cas de :

- La protection des données à caractère personnel (règlement (CE) no 45/2001);
- La protection d'informations confidentielles de nature commerciale (exemple, la brochure à destination de l'investigateur). Elle peut être remise en cause dans le cas où l'intérêt public primerait ;
- La surveillance effective de la conduite de l'investigation clinique par le ou les États membres concernés.

## **Section V : Rapport d'étude de SCAC**

L'ensemble des données issues de l'étude est présenté et analysé dans un rapport d'étude clinique unique. Les résultats obtenus sont ensuite intégrés de manière exhaustive dans le rapport d'évaluation du suivi clinique après commercialisation.

La conclusion du rapport doit répondre aux objectifs établis dans le protocole signé de l'étude [34].

### **Section VI : Rapport d'évaluation du SCAC**

L'ensemble des résultats, issus des études cliniques mises en œuvre dans le cadre du plan de suivi clinique après commercialisation du DM suivi, est compilé dans le rapport d'évaluation du suivi clinique après commercialisation. Il doit également être pris en compte dans le dossier de gestion des risques.

Les mesures préventives et correctives mises en évidence dans ce suivi doivent être mises en place.

Ce rapport fait partie du rapport d'évaluation clinique et de la documentation technique du produit [34].

## Conclusion

Le concept de la surveillance après commercialisation existe dans les directives européennes. Les objectifs globaux y sont présentés mais ces textes laissent les fabricants et l'ensemble des opérateurs économiques du dispositif médical dans un certain « flou artistique » quand à la manière de mettre en œuvre ces concepts.

Deux nouveaux règlements sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ont été adoptés le 5 avril 2017. Entrés en vigueur le 25 mai 2017, ils sont amenés à remplacer les directives existantes. Le législateur européen souhaite ainsi traiter les préoccupations concernant l'évaluation de la sécurité et de la performance des dispositifs médicaux. Différents scandales ont éclaté. Les technologies médicales ont tellement évolué qu'elles ne sont plus en adéquation avec le système présenté dans les directives. Les divergences d'interprétation des textes nationaux ont engendré des niveaux de protection des personnes et de la santé publique différents. Par ces nouveaux règlements, le législateur souhaite ainsi renforcer la confiance dans notre industrie des dispositifs médicaux.

Applicable en mai 2020 pour les dispositifs médicaux et en mai 2022 pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, une période de transition est donc accordée à l'ensemble des acteurs de ce secteur. Elle est de 3 ans pour les dispositifs médicaux contre 5 ans pour les dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro.

Les objectifs principaux de ce nouvel encadrement des dispositifs médicaux concernant la protection des personnes et de la santé publique. Ainsi, les études cliniques avant et après la commercialisation du dispositif sont dorénavant englobées dans l'évaluation clinique. Il impose au fabricant que des études cliniques soient effectuées tout le long du cycle de vie du produit. Ce texte ajoute également l'obligation de mise en place d'un suivi clinique après commercialisation qui doit comporter son propre plan SCAC. La surveillance après commercialisation incombe au fabricant et apparaît aussi comme une nouvelle obligation. Un plan de surveillance après commercialisation doit être mis en œuvre afin de collecter de façon proactive l'ensemble de données disponibles issues de l'utilisation du dispositif tout au long de sa vie. Ces données sont relatives à la qualité, à la sécurité et aux performances du dispositif. Ces données cliniques doivent permettre de mettre à jour le rapport bénéfice/risque ainsi que l'ensemble de la documentation technique, le résumé des

caractéristiques de sécurité et des performances cliniques, la notice d'utilisation et l'étiquetage. Cette surveillance doit ainsi permettre de suivre le bon usage de ses produits, de mieux connaître la population cible et d'anticiper la mise en place de mesures préventives. Les obligations du fabricant sont donc renforcées. La documentation technique devient beaucoup plus importante.

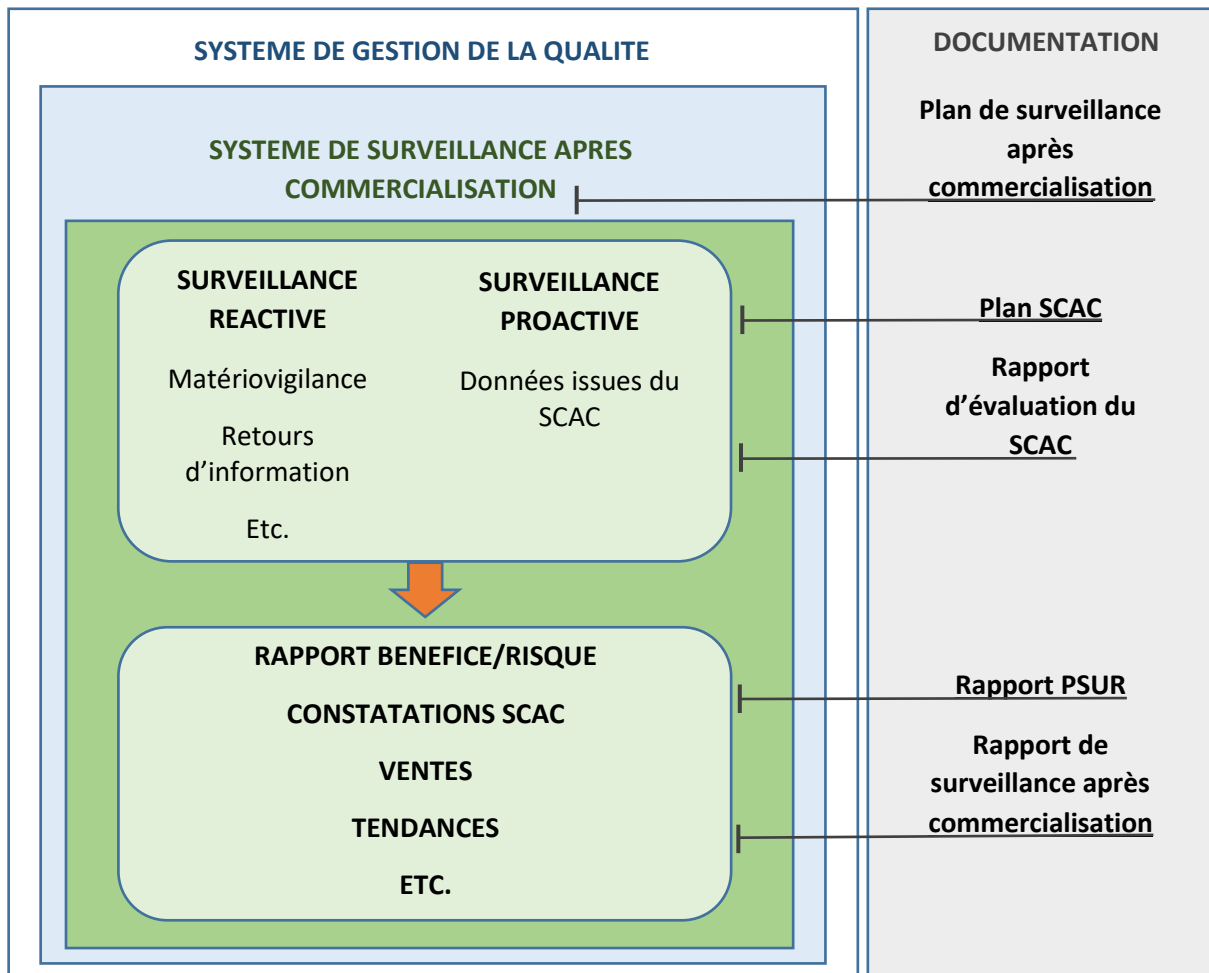


Figure 7: Le système de surveillance après commercialisation

J'ai délibérément choisi de concentrer l'écriture de cette thèse sur le règlement (UE) 2017/745. Il ne faut pourtant pas oublier l'importance du règlement (UE) 2017/746, spécifique aux dispositifs médicaux de diagnostic *in-vitro* (DMDIV). Il existe de nombreux points communs entre les deux textes. Les obligations imposées aux opérateurs sont clarifiées, les exigences en termes de sécurité et de performance sont accrues, la documentation technique se voit enrichie, le rôle et les obligations qui incombent aux organismes notifiés sont fortifiés, les procédures d'évaluation de la conformité sont actualisées, les outils de traçabilité sont améliorés et la place des activités de vigilance et de surveillance du marché s'est considérablement accrue. Les

DMDIV connaissent également une nouvelle classification distinguant 4 classes suivant leur risque pour la santé publique. En découle également le régime de certification. Les exigences concernant l'évaluation des performances analytiques et cliniques sont également affirmées. L'ensemble de ces changements peut-il expliquer la période de transition plus longue accordée aux DMDIV (5 ans) ?

Ainsi, la Commission se félicite de l'adoption de ces deux règlements. Un nouveau cadre législatif est né. Il se veut communautaire, modernisé et solide afin d'assurer une meilleure protection de la santé publique et de la sécurité des patients tout en favorisant l'innovation.

L'industrie du dispositif médical, secteur évidemment jeune et dynamique, présente également un paysage extrêmement morcelé. Il est composé de grands acteurs issus de l'imagerie ou de la pharmacie mais surtout de plus petits. Ces petites et moyennes entreprises représentaient près de 80% du paysage de cette industrie florissante en 2009. En 2017, elles représentaient 92% du marché français des dispositifs médicaux et 70% des entreprises françaises comptaient moins de 10 employés. Un point fort dans un secteur qui demande beaucoup de dynamisme et d'inventivité. Malheureusement, ce domaine demande également beaucoup de ressource, notamment en R&D, afin de fournir des données cliniques maintenant indispensables afin de pouvoir accéder au marché ou d'y rester.

Ce nouvel horizon réglementaire apporte de nombreux changements nécessaires, dont certains substantiels. Qu'il s'agisse de dispositifs médicaux ou de dispositifs médicaux de diagnostic *in-vitro*, de petites, moyennes ou de grandes entreprises, d'une entreprise privée ou d'une autorité sanitaire, les conséquences sont lourdes pour l'ensemble des parties prenantes. L'ensemble des opérateurs économiques, des organismes notifiés mais aussi des autorités compétentes doivent anticiper ces impacts. Ainsi, un dispositif en développement actuellement se doit d'être en conformité avec le nouveau règlement. Les fabricants et les opérateurs économiques doivent développer très en amont la stratégie d'accès au marché (comprenant également la stratégie de surveillance après commercialisation) et ne plus se focaliser uniquement sur l'obtention du marquage CE.

## Bibliographie

1. Snitem, De la filière industrielle des dispositifs médicaux en France en 2017, snitem, 2017.
2. Audry, J.J. Ghislain, Le dispositif médical, (1<sup>re</sup> édition). Paris : Medtronic, 2009.
3. M.A. Dumas, Post-marketing surveillance du dispositif médical de classe III, type implant intersomatique, 88, Th. D : Sciences pharmaceutiques : Lyon : 2015 ; N°44.
4. Dispositifs médicaux : le nouvel horizon réglementaire, Santé, bioéthique, biotechnologie, 2017.
5. Directive européenne 93/42/CE (dispositifs médicaux), Journal officiel de l'union européenne, 1993.
6. Directive européenne 2007/47/CE, Journal officiel de l'Union européenne, 2007.
7. Code de la santé publique, article L.5211-1.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690281> (consulté le 05/11/2018).
8. Code de la santé publique, article R.5211-4.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916191&dateTexte=&categorieLien=cid>  
(consulté le 05/11/2018).
9. Code de la santé publique, article L.5211-3.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690286&dateTexte=&categorieLien=cid>  
(consulté le 22/11/2018).

10. C. Chadirac, Evolution du cadre juridique de la mise sur le marché des dispositifs médicaux dans l'Union européenne, 179, Th. D : Sciences pharmaceutiques : Bordeaux : 2014 ; N°72.
11. ANSM, Dispositif Médical, de l'idée au marché, approcher autrement la réglementation, Présentation, 2013.
12. Food and Drug Administration, The total product life cycle par feigal. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfTPLC/tplc.cfm?id=2504> (consulté le 27/12.2018).
13. ANSM. [https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Biomarqueurs/Cadre-reglementaire-et-Role-de-l-ANSM/\(offset\)/1#paragraphe\\_45870](https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Biomarqueurs/Cadre-reglementaire-et-Role-de-l-ANSM/(offset)/1#paragraphe_45870) (consulté le 06/12/2018).
14. HAS, Parcours du dispositif médical en France – Guide pratique, Paris, 2017.
15. AFNOR, ISO/FDIS 9001 : Système de management de la qualité -exigences, 2015.
16. AFNOR, NF EN ISO 13485: Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires, Paris, 2016.
17. AFNOR, NF EN ISO 14971: Dispositifs médicaux - application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux, Paris, AFNOR, 2013.
18. Cetim, Gestion des risques des dispositifs médicaux – Guide pratique, 2018.
19. ANSM, Evaluation clinique des dispositifs médicaux dans le cadre du marquage CE, 2015.
20. MEDDEV, Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies, 2.7/1, révision 3, 2009.
21. MEDDEV, Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42/EEC and 90/385/EEC, 2.7/1, révision 4, 2016.



- 22.A. Bignon, Evaluation clinique des dispositifs médicaux : évolutions du MEDDEV 2.7.1. Rev. 4, Biom Advice, 2016.
- 23.AFNOR, NF EN ISO 14155: Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques, Paris, 2012.
- 24.MEDDEV, guidelines on clinical investigation: a guide for manufacturers and notified bodies, 2.7/4, 2010.
- 25.H. Acchakri, Generating Clinical Evaluation Reports – a guide to effectively analysing Medical Device Safety and Performance,
- 26.HAS, Guide méthodologique – choix méthodologique pour le développement clinique des dispositifs médicaux, Paris, 2013.
- 27.J. Laufer, The importance of clinical evaluation reports (CER), Emergo, 2017.
- 28.F. Parquin, Contraintes et spécificités de l'évaluation Clinique des dispositifs médicaux, 2012.
- 29.MEDDEV, Guidelines on post market clinical Follow-up, 2.12/2 révision 2, 2012.
- 30.LNE/G-MED, Réglementation Européenne: La phase dite "post-marché".
- 31.I. Tariah, Effective post-market surveillance, bsi. 2014.
- 32.Code of Federal Regulations, 21 CFR, sec.822.3, 2018.  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=822.3> (consulté le 24/12/2018).
- 33.MEDDEV, Guideline on a medical devices vigilance system, 2-12 révision 8, 2013.
- 34.Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. 2017. Journal officiel de l'Union européenne 2017.

35. J. Peigné, Dossier : Le nouveau cadre juridique des dispositifs médicaux, RDSS, 2018.
36. J. Peigné, La notion de dispositif médical issue du règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017, RDSS, 2018.
37. V. Rage-Andrieu, L'apport du règlement 2017/745 à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux, RDSS, 2018.
38. C. Dumartin, Traçabilité et vigilance : deux outils complémentaires au service de la sécurité du dispositif médical et du patient, RDSS, 2018.
39. Bsi, The European Medical Devices Regulations - What are the requirements for vigilance and post-market surveillance?, bsi, 2017.
40. C. Le Gal Fontes, Le rôle et les conditions de surveillance des organismes notifiés: une réforme tant attendue, RDSS, 2018.
41. Code de la santé publique, article R.5212-13.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916285&dateTexte=&categorieLien=cid>  
(consulté le 24/12/2018).
42. R. Boumans, Post-Market Clinical Follow-up Studies, Emergo, 2017.

## **Serment de Galien**

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprise de mes confrères si j'y manque.

## **RESUME**

---

La surveillance après commercialisation des dispositifs médicaux est clairement définie comme une exigence du nouveau règlement (UE) 2017/745. Suivant la classe de risque et le type de produit, le fabricant doit mettre en place et actualiser une procédure qui rassemble les activités de collecte et d'analyse systématiques des données disponibles sur la sécurité et la performance du produit après sa mise sur le marché. Tous les acteurs concernés par le dispositif médical sont ainsi mobilisés. Un plan spécifique de surveillance doit être élaboré pour actualiser en permanence le rapport bénéfice/risque, la gestion des risques, l'évaluation clinique, l'identification des tendances et la mise à jour du dossier technique.

---

**DISCIPLINE administrative** : Droit Pharmaceutique

---

### **MOTS-CLES :**

Dispositif médical, surveillance après commercialisation, règlement (UE) 2017/745, sécurité, performance.

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier – Toulouse III  
Faculté des sciences pharmaceutiques  
35, chemin des maraichers  
31062 Toulouse Cedex 9, France

---

**Directeur de thèse** : Madame le professeur Florence TABOULET