

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2023

Thèse n° 2023/TOU3/2111

THESE

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

Présenté et soutenu publiquement le 11 Octobre 2023 par

LAFON Jean-Baptiste

Né le 22/08/1994 à Albi (81)

INVESTIGATIONS CLINIQUES DES DISPOSITIFS MEDICAUX : BIAS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Thèse dirigée par : Dr CIVADE Elodie et Dr EYVRARD Frédéric

JURY

Président :	Professeur COUDERC Bettina
1 ^{er} assesseur :	Dr CIVADE Elodie
2 ^{ème} assesseur :	Dr EYVRARD Frédéric
3 ^{ème} assesseur :	Dr JUILLARD-CONDAT Blandine

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

Remerciements

Au président du jury,

Au Professeur Bettina Couderc,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de m'avoir aidé pour la diffusion de notre enquête auprès des membres des CPP.

Vous avez ma reconnaissance et mon respect.

Aux directeurs de thèse,

À Elodie et Fred, merci d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir été aussi bienveillant et disponible pour ma thèse. Votre accessibilité et votre présence constante ont grandement facilité ces travaux. Merci spécial à Fred pour ce semestre passé sur les essais cliniques / rétrocessions à PDV que j'ai particulièrement apprécié. Merci à tous les deux !

Au membre du jury,

Au Docteur Blandine Juillard Condat,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse et d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre bonne humeur au quotidien durant mon semestre à la Comedims, c'est un plaisir de travailler à votre côté.



A Madame Dorothee Pecani,

Je vous remercie pour votre aide dans le travail de ma thèse notamment grâce à votre expertise réglementaire.

A Madame Sylvie Roques,

Je vous remercie pour votre aide dans la mise en forme de notre enquête dans le logiciel SPHINX ainsi que pour l'extraction des résultats de cette enquête.

A Madame Emmy-Lou Rey,

Je vous remercie pour votre aide dans la diffusion de notre enquête auprès des membres des CPP.

Aux membres des CPP,

Je vous remercie pour avoir participé à l'enquête et avoir pris de votre temps afin de réfléchir à ce sujet.



A l'équipe de la Sté (Lulu alias le charmeur d'externe, Carole, Pierre, Laurent et Eric),

Merci d'avoir fait de mon premier stage un moment unique. Je n'oublierai pas les super moments passés tous ensemble, au boulot et ailleurs. Que ce soit dans le bureau de notre chère cadre Carole, dans les restaurants de notre belle ville de Toulouse ou lors de nos petits déjeuners du vendredi matin où notre Eric National nous racontait ses comptines. Un merci aussi pour les agents de sté qui ont fait que le semestre s'est si bien passé.

A l'équipe de Ranguel,

Merci pour ce semestre riche en fous rires (cf le pharmacien incognito #Adrien et Voldemort). De belles amitiés se sont nouées durant ce semestre, j'espère qu'elles continueront.

A l'équipe des rétros / essais cliniques PDV,

Merci à l'équipe des préparateurs (Liliana, Carole et Stéphane) pour ce semestre plein de bonne humeur. Merci à Anissa et Fred pour votre encadrement et votre bienveillance. Merci à ma co-interne (Cyrielle) sans qui le stage n'aurait pas été le même et avec laquelle une belle amitié s'est formée.

Aux oncoporcs,

Merci pour ce semestre d'été mémorable. Mention spéciale à mes co-internes (July, Cloco, Pinpin, Camaz et Laura) côté UPCO et la mise en place du nouveau logo « Petite saucisse » sur CHIMIO.

A l'équipe de Logipharma,

Merci à l'équipe de Logipharma (Sammy, MaMazire et Nathan). Merci pour ces belles discussions notamment pour nos futures soirées Bikini #MaMazire autour de ces délicieuses Pasta Box.

A l'équipe de la Comédims et Ranguel épisode 2,

Merci à l'équipe de la Comédims pour ce dernier semestre au CHU. Mention spéciale à mon co-interne Gael pour ces parties endiablées de baby-foot, chifoumi et fléchettes entre midi et deux qui malheureusement ont souvent tournés en ma faveur. Merci aussi aux autres internes de Ranguel (Matou la mouette, Maxime, Maelys, PJ, Thomas, Elise et Leila) pour les bons moments passés ensemble.

Aux autres copains de l'internat,

Marie Taph, Popo Ripoché, Linlin, Medhi, Samantha, Nico R, Bérénice, Dalil, Léa, Solène, Calypso, Justine / Rémi (merci pour toutes les adresses gastronomiques à tester), Florent, Sylvain, Marie merci pour les moments passés ensemble. Mention

spéciale à Maxime Foreau pour ces nombreuses soirées passés ensemble que ce soit à Ernest Wallon ou au café Adj'.



A mes copains du lycée,

Lucette, plus de 15 ans que cette amitié dure et j'espère qu'elle durera encore longtemps. Toujours un plaisir de te revoir quand tu redescends de la Capitale pour se faire des bouffes ou discuter autour d'un verre. Encore de belles choses arrivent !

Rémi, le petit prince de la bière : Toujours un plaisir de se voir autour d'une bonne bière artisanale ou d'un bon barbecue notamment pour se remémorer nos fameux cours d'Allemand.

Lucas A : Merci pour ces moments passés ensemble que ce soit au restaurant ou chez l'un de nous. Je te souhaite que du bonheur pour la suite avec Alia.

A mes copains de Ouh la panthère (les 24h de papa),

A Baptou, merci pour ces nombreuses heures de régul sur Warzone.

A Sébaste, merci pour ces heures passées sur BG. Je te souhaite que du bonheur avec Clémence.

A Souf, le petit prince de la cinétique. Je te souhaite aussi que du bonheur avec Alizée.

A Antoine, alias Grand Mage. Merci pour ces nombreuses soirées passées ensemble que ce soit à la colloc (Rue timbaud) ou ailleurs.

A Rémi, merci pour ces soirées passées ensemble à Tolosa (sauf pour les nocturnes)

A Arthur, notre blond vénitien lyonnais. Le meilleur cuisinier d'entre nous. Je te souhaite aussi que du bonheur avec Victoire.

A Charles, mon petit pharmacien Limougeaud. Merci pour ses heures passées ensemble que ce soit à la fac ou majoritairement en dehors ! Je te souhaite que du bonheur avec Louanne, Mozza et le chat roux.

A daddy Coatcho, le premier papa du groupe. Vu tes horaires de travail, tu pourras amplement t'occuper de ton/ta petit(e). Merci aussi à Alice qui fait partie aussi de la famille maintenant !

A Mathieu, notre french pneumologist et mon acolyte de lit pour nos vacances d'été.

A Philou, le petit prince d'Anglet et roi de la prévention primaire. Je te souhaite que du bonheur avec Charlotte.

A Pierrol, the french connor Mcgregor du groupe.

A Jean, merci pour ces nombreuses heures passées ensemble à commenter le rugby notamment chez tes parents. Je te souhaite que du bonheur avec Pauline.

A Loulal, notre patriarche du groupe et qui est toujours à la pointe de la technologie.

A Paulo, notre expert gros chantier et atout sport du groupe. Je te souhaite que du bonheur avec Lucie.

A Félix V, un de nos pécheurs acharné du groupe.

A Félix G, l'enfant perdu du groupe.

Los Higeos, plus de 10 ans qu'on s'est rencontrés et qu'on partage tout ! J'espère que cette amitié perdurera !



A ma famille,

Maman et papa, merci de m'avoir offert la possibilité de faire ces études, sans vous rien de tout cela n'aurait été possible. Merci de m'avoir faire vivre une enfance idéale. J'espère vous rendre fier de ce que je suis devenu. Je vous aime.

A ma sœur, merci pour tous les beaux souvenirs d'enfance partagés ensemble même si le ski n'était pas ton fort. Tu vas encore devoir me supporter longtemps car je n'ai pas goûté tous les flans de Paris. Je te souhaite tout le bonheur du monde avec Thomas.

A papi et mami, merci pour tous ces moments partagés ensemble que ce soit les dimanches midi autour d'un bon repas ou pendant les vacances à la mer ou la montagne. Mention spéciale à mon moniteur de ski (papi) sans qui je n'aurais pas ce niveau en ski. J'espère que vous profitez bien de votre retraite !

Une pensée pour mémé Paulette, mémé Marcelle et mamie Simone, j'espère que vous êtes bien là où vous êtes.

A Anais, ma chérie. Un immense merci pour ton soutien, ton aide, ton écoute notamment durant cette période de la thèse. Notre histoire est unique, belle et je ne la changerai pour rien au monde. Nos projets de vie ont déjà commencé et j'ai déjà hâte de poursuivre l'aventure à tes côtés.

Tu es la femme de ma vie.

Je t'aime.

Table des matières

I. Introduction	15
II. Nouvelle réglementation du DM de 2022	17
A. Nouvelles modalités de classification des DM.....	17
1. Définitions.....	17
2. Règles d'application et de classification	18
3. Cas des logiciels.....	22
B. Une nouvelle base de données EUDAMED	24
C. Une meilleure traçabilité.....	26
1. Un nouveau système d'identification des dispositifs	26
2. Surveillance après commercialisation	29
D. De nouvelles directives : développement des données cliniques	32
III. Les essais cliniques, de la réglementation à la pratique	33
A. Encadrement réglementaire et éthique des essais cliniques de produits de santé.....	34
1. Historique de l'encadrement des essais cliniques : textes internationaux fondateurs.....	34
a. Code de Nuremberg.....	36
b. La déclaration d'Helsinki	37
2. Cadre National.....	39
a. La loi Huriet	39
b. La loi Jardé.....	40
3. Cadre Européen	41
4. Les bonnes pratiques cliniques	42
B. Les acteurs de la recherche clinique	44
C. Les changements dans la pratique courante	50
IV. Étude des biais éthiques et réglementaires dans les essais cliniques de dispositifs médicaux	57
A. Introduction	57
1. Phases d'apprentissages	57
2. Etudes observationnelles sur des DM non utilisés en pratique courante	59
B. Matériels et méthodes	60
1. Bibliographique.....	60
2. Analyse des textes réglementaires.....	61
3. Enquête auprès des CPP et de l'ANSM	61
C. Résultats	65
1. Résultats bibliographie	65
2. Résultats textes réglementaires	66
3. Résultats enquête.....	67
D. Conclusion / Discussion	70
V. Conclusion.....	75

Liste des Figures

Figure 1 : Classification des DM selon leur risque (6).....	20
Figure 2 : Schéma récapitulatif de la composition d'un IUD (11)	27
Figure 3 : Exemple d'une étiquette d'un DM avec son code IUD (12).....	27
Figure 4 : Schéma récapitulatif des lois encadrant les essais cliniques.....	35
Figure 5 : Classification des essais cliniques sous la loi Jardé (29).....	51
Figure 6 : Frise chronologique des étapes du travail de cette thèse	64
Figure 7 : Résultats de l'enquête diffusée aux CPP et à l'ANSM	69

Liste des Annexes

Annexe 1 : Enquête biais éthiques et réglementaires

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des réponses de l'enquête

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des réponses libres de l'enquête

Liste des Abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ARS	Agence Régionale de Santé
BPC	Bonnes pratiques Cliniques
CE	Communauté Européenne
CEE	Communauté Économique Européenne
CER	Clinical Evaluation Report
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux stériles
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRB	Centre de Ressources Biologiques
CRO	Contract Research Organization
CSP	Code de Santé Publique
DM	Dispositif Médical
DMIA	Dispositif Médical Implantable Actif
DMI	Dispositif Médical Implantable
DRCI	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
EC	Essai clinique
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration
GCDM	Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux
IC	Investigation Clinique
ICH GCP	International Council for Harmonisation Good Clinical Practice

IDE	Infirmier diplômé d'État
IRC	Infirmier de Recherche Clinique
IUD	Identifiant Unique des Dispositifs médicaux
JO	Journal Officiel
MERRI	Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
NUE	Numéro Unique d'Enregistrement
OGM	Organisme Génétiquement Modifié
ON	Organisme Notifié
PIP	Poly Implant Prothese
PME	Petite/Moyenne Entreprise
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RE	Règlement Européen
REC	Rapport d'Étude Clinique
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
SCAC	Suivi Clinique Après Commercialisation
SIGAPS	Système d'interrogation de gestion, d'analyse des publications scientifiques
SOFCOT	Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
SNITEM	Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales
TEC	Technicien d'Étude Clinique
TPE	Très Petite Entreprise
UE	Union Européenne

I. Introduction

Le sujet de cette thèse sera de comprendre les biais éthiques et réglementaires rencontrés dans l'activité courante des essais cliniques avec des dispositifs médicaux notamment sur le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.

Nous allons tout d'abord définir le terme de dispositif médical :

- **Dispositif médical (DM)** : produit, hors médicaments, qui vise à prévenir, diagnostiquer, contrôler, atténuer une blessure, une maladie, un handicap ou maîtriser la conception (1)

Quelques chiffres désormais sur le secteur des dispositifs médicaux en France :

- Plus de 1500 entreprises exercent une activité dans le secteur des dispositifs médicaux. (2)
- Le secteur des dispositifs médicaux employait autour de 88 000 personnes en 2021.
- En 2021, on considère que l'ensemble des entreprises exerçant sur le marché des dispositifs médicaux ont généré un chiffre d'affaires de 30 milliards d'euros dont le chiffre est en constante augmentation.
- 93% de ces entreprises sont des très petites et moyennes entreprises (TPE/PME) : moins de 20 et 250 salariés respectivement. Ces entreprises sont par ailleurs représentées par un Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM).
- La France est quatrième acteur mondial et deuxième acteur européen concernant la production de dispositifs médicaux.

Après ces quelques chiffres et définitions, nous allons parler de l'aspect réglementaire des dispositifs médicaux.

Depuis le 26 Mai 2021, le règlement européen 2017/45 relatif aux dispositifs médicaux¹ est entrée en application.

¹ RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE

Ce règlement a abrogé la directive en vigueur depuis 1993 pour les DM.

Ce nouveau règlement mis en place vient aussi modifier la partie essais cliniques des dispositifs médicaux.

Toutes ces évolutions ont eu un impact significatif sur la réglementation des dispositifs médicaux, et nous pouvons répertorier ci-dessous les changements majeurs instaurés par le règlement européen (3) :

- Modification de la classification du DM,
- Modification des exigences générales de sécurité et de performance,
- Modification du champ d'application,
- Modification des obligations des fabricants et des distributeurs,
- Renforcement des exigences et des contrôles des organismes notifiés,
- Renforcement de la traçabilité des dispositifs médicaux.

Cette nouvelle réglementation est née d'une volonté d'harmonisation du DM en Europe suite, notamment, à différents scandales sanitaires comme l'affaire des prothèses mammaires Poly Implant Prothèse (PIP) en 2010. (4)

En effet, auparavant chaque membre de l'Union Européenne transposait les directives européennes selon leur propre législation ce qui a engendré diverses interprétations de la loi et une application hétérogène selon les états membres.

Afin de remédier à cela et aux différents scandales, le parlement européen a voté en Avril 2017 la mise en place d'un texte dans le but d'harmoniser le secteur du dispositif médical afin d'améliorer la traçabilité, la transparence au niveau Européen.

Cette transition doit être appliquée par de nombreux acteurs allant des entreprises aux organismes notifiés ainsi que par les différents acteurs du secteur concerné (médecins, pharmaciens, Comité de protection des personnes...).

Ainsi, dans la pratique courante sur le CHU de Toulouse, nous avons rencontré différentes situations nous paraissant relever de biais éthiques et réglementaires dans des essais cliniques portant sur des DM, notamment sur les phases d'apprentissage à l'utilisation du dispositif (ou dites de « lead-in », « roll-in ») (5) que nous détaillerons par la suite. Une étude des nouvelles réglementations a été nécessaire afin de savoir si elles répondaient, ou non, à nos interrogations.

II. Nouvelle réglementation du DM de 2022

La nouvelle réglementation Européenne 2017/745 du DM entrée en vigueur le 26 Mai 2017 et a engendré de nombreuses modifications pratiques pour tous les acteurs.

Tous ces changements ont pour vocation d'amener une plus grande transparence des informations pour les consommateurs, un renforcement de la vigilance et de la surveillance du marché, ainsi qu'une amélioration de la qualité, de la sécurité, de la fiabilité et de la traçabilité des dispositifs médicaux.

Ces apports sont détaillés dans les chapitres ci-dessous.

A. Nouvelles modalités de classification des DM

L'annexe VIII du règlement européen (RE) établit les modalités pour établir la classe auquel sera rattaché un DM à l'aide de :

- Définitions spécifiques pour les règles de classification,
- Règles d'application,
- Règles de classification.

1. *Définitions*

Avant de détailler la nouvelle classification, il nous faut d'abord comprendre ce qu'est un dispositif médical selon l'article 2 du règlement européen 2017/745 (dénommé RE dans la suite de ce travail) qui couvre des destinations et des utilisations médicales extrêmement variées allant du diagnostic de la maladie à l'étude de l'anatomie.

Ainsi, tous les dispositifs médicaux ne présentent pas le même risque concernant leur utilisation. C'est pourquoi, selon leur utilisation et selon leur risque, les exigences divergent.

La détermination de la classe d'un dispositif médical dépend de la criticité du dispositif concerné, mesurée en fonction du risque potentiel encouru par le patient mais aussi par le manipulateur du dispositif médical. Selon l'annexe VIII du règlement Européen

2017/745, la classification sera toujours en fonction de la destination du dispositif médical, de la durée d'implantation ainsi que des risques qui lui sont inhérents.

Ainsi les dispositifs médicaux sont toujours divisés en trois types selon la durée d'utilisation :

- Temporaire (utilisé en continu pendant moins de 60 minutes),
- De court terme (utilisé en continu pendant moins de 30 jours),
- Ou de long terme (utilisé en continu plus de 30 jours), dont font partie les DM dits implantables (DMI).

2. Règles d'application et de classification

La classification du dispositif est déterminée par un nombre défini de règles décrites dans le RE. A noter que, dans le cas échéant où un dispositif médical répondrait à plusieurs règles, le dispositif médical serait classé en prenant compte le risque le plus élevé.

Une règle classe des catégories de dispositifs médicaux semblables, au sein de laquelle des critères viennent préciser ou modifier le classement de certains DM.

Par exemple :

- Règle 6 « Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage temporaire relèvent de la classe IIa »,

Cette règle 6 détaille six critères venant préciser la classification de certains DM, du type « sauf s'il s'agit d'instruments chirurgicaux réutilisables, auquel cas ils relèvent de la classe I ».

La classification des dispositifs médicaux est une méthodologie utilisée pour catégoriser les dispositifs selon leur niveau de complexité et de risque pour la santé humaine. Cette classification est essentielle pour réglementer et superviser les dispositifs médicaux, afin de garantir leur sécurité et leur efficacité.

La classification repose généralement sur des critères tels que l'intention d'utilisation, la durée d'utilisation, le mode d'action du dispositif et le niveau de risque associé à son

utilisation. Les organismes de réglementation, tels que la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis et l'Agence européenne des médicaments (EMA) en Europe, ont établi des systèmes de classification spécifiques pour les dispositifs médicaux.

Il existe trois principales classes de dispositifs médicaux :

- **Classe I** : ce sont les dispositifs médicaux les moins invasifs et présentant le moins de risques pour les patients. Ils sont conçus pour être utilisés à court terme et ne nécessitent généralement pas d'évaluation préalable à leur mise sur le marché. Les exemples courants de dispositifs de classe I incluent les pansements, les gants médicaux et les seringues.
- **Classe II** : cette catégorie inclut les dispositifs médicaux de niveau moyen à haut en termes de risques associés à leur utilisation. Ils peuvent comprendre des équipements tels que les stérilets, les sutures. Les dispositifs de classe II nécessitent généralement une évaluation de conformité avant leur commercialisation, mais cette évaluation peut être moins rigoureuse que celle des classes supérieures.

La classe II se découpe en 2 parties :

- IIa
 - IIb (classe la plus exigeante de la classe II)
- **Classe III** : c'est la catégorie la plus élevée et la plus réglementée des dispositifs médicaux. Les dispositifs de classe III sont considérés comme les plus complexes et les plus à risque pour les patients. Ils comprennent des dispositifs tels que les stimulateurs cardiaques, les pompes à insuline et les implants cérébraux. Ces dispositifs nécessitent une évaluation préalable à leur mise sur le marché, impliquant des études cliniques approfondies pour démontrer leur sécurité et leur efficacité.

Il convient de noter que la classification des dispositifs médicaux peut varier d'un pays à l'autre, en fonction des réglementations nationales spécifiques.

Cependant, l'objectif principal de la classification reste la même : évaluer et superviser les dispositifs médicaux pour assurer la sécurité et l'efficacité des soins de santé.

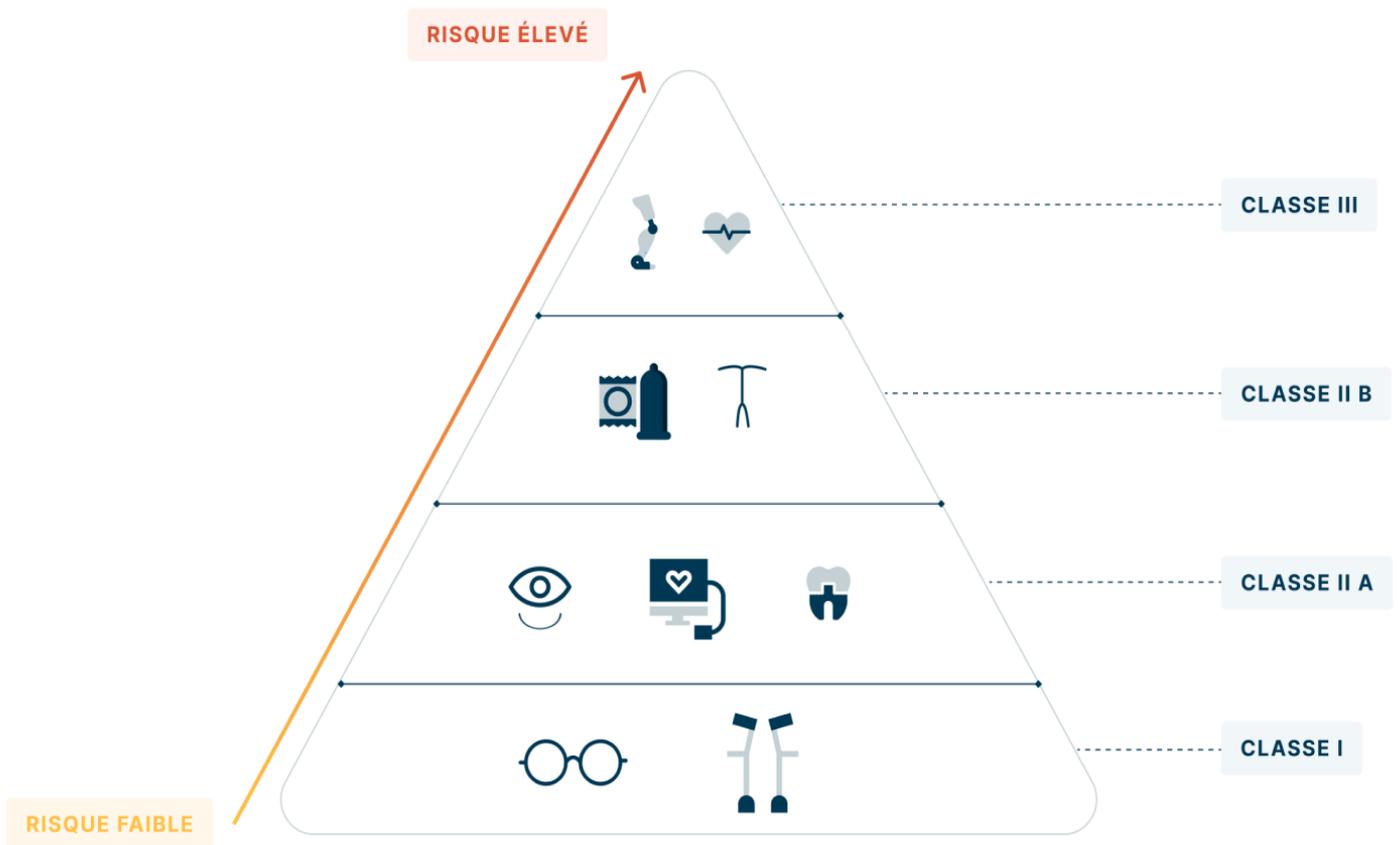


Figure 1 : Classification des DM selon leur risque (6)

Le règlement européen a fait évoluer ces règles de classification. En effet, la précédente directive 93/42/CEE² proposait 18 règles pour 56 critères. Pour le nouveau règlement européen 2017/75, nous passons à 22 règles et 80 critères avec une tendance au durcissement de la classification.

Par exemple, les implants mammaires étaient classés IIb selon la directive 93/42/CEE et sont désormais classés III selon le règlement européen 2017/75

³.

² Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux

³ Directive 2003/12/CE de la Commission du 3 février 2003 concernant la reclassification des implants mammaires dans le cadre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux

Ainsi, il ajoute quatre règles de classification (7) :

Règle 19	Règle 20	Règle 21	Règle 22
Dispositifs incorporant ou contenant un nanomatériau.	Dispositifs invasifs liés aux orifices du corps pour administrer un médicament par inhalation.	Substances ou combinaison de substances destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou appliquées sur la peau et qui sont absorbées.	Dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée, qui détermine largement la prise en charge du patient par le dispositif.

De plus, trois règles déjà existantes ont vu apparaître de nouveaux critères de classification spécifiques :

Règle 3	Règle 8	Règle 9
Pour les DM non invasifs constituant en une substance ou un mélange de substance(s) destinés à une utilisation in-vitro : les DM de Fertilisation In Vitro (FIV) et de techniques de Procréation Médicalement Assistée (PMA) figurent en classe IIb	Classification hors classe IIb pour les DMI et dispositifs invasifs de type chirurgical suivants : dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA), implants mammaires, treillis chirurgicaux, prothèses articulaires, prothèses discales et DMI en contact avec la colonne vertébrale. Les DM implantables et leurs accessoires, les implants mammaires, les prothèses articulaires et discales figurent en classe III	Pour les DM actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants et les DM agissant sur DMIA

Pour finir, une douzaine de règles ont été modifiées afin d'y apporter des précisions :

- **Règle 2** : DM non invasifs pour acheminer, stocker des cellules (en plus de sang, liquides, tissus...). Parle d'acheminement au lieu de "canalisation" du sang et des liquides,
- **Règle 3** : Tissus et cellules à ajouter au sang ; destinés à être implantés ou administrés au lieu de "perfusés",
- **Règle 4** : DM non invasifs en contact avec la muqueuse lésée (en plus de la peau),
- **Règle 6** : Contact direct avec le cœur et le système circulatoire central, en plus du système nerveux central (également pour la règle 7),
- **Règle 9** : Commander un DM actif en plus de contrôler,
- **Règle 10** : Diagnostic et contrôle ; notion de poser un diagnostic dans des situations cliniques où le patient est en danger immédiat ; destiné au radiodiagnostic ou à la radiothérapie,
- **Règle 12** : Liquides corporels au lieu de "biologiques",
- **Règle 14** : Dérivé du sang ou du plasma,
- **Règle 15** : On ne parle plus de "verres" mais de lentilles de contact ; désinfecter ou stériliser ; solutions désinfectantes ou laveurs désinfecteurs,
- **Règle 16** : Images de diagnostic générées par les rayons X,
- **Règle 18** : Non viables ou rendus non viables ; fabriqués à partir de tissus ou de cellules d'origine animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables.

3. *Cas des logiciels*

Suite aux modifications détaillées ci-dessus, nous pouvons désormais nous concentrer sur le statut et les modifications apportées par le règlement 2017/745 concernant les logiciels.

En effet, dès les premières réflexions concernant la mise en place du nouveau règlement, les instances se sont penchées sur cette question.

Le terme "logiciel" est explicitement mentionné dès la définition du dispositif médical à

l'article 2. Si la finalité du logiciel, qu'il fonctionne de manière autonome ou en combinaison avec d'autres éléments, est médicale, alors il sera classifié en tant que dispositif médical. Par ailleurs, la notion de logiciel en tant que dispositif médical est également évoquée dans le point 19 de l'introduction du règlement, stipulant que "les logiciels destinés à des usages généraux, même lorsqu'ils sont utilisés dans un contexte de soins, ainsi que les logiciels orientés vers le mode de vie ou le bien-être, ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux".

Ainsi, il est nécessaire de définir cette notion de finalité médicale, évoquée dans la définition, et celle d'environnement médical.

La finalité médicale se réfère à l'objectif principal et à l'intention fondamentale d'une pratique, d'un dispositif, d'une procédure ou d'un traitement dans le domaine médical. Elle se concentre sur l'utilisation des connaissances, des compétences et des techniques médicales dans le but d'améliorer la santé, de prévenir les maladies, de diagnostiquer les affections, de traiter les patients et d'améliorer leur qualité de vie.

La finalité médicale peut être définie par les résultats proposés pour le patient, tels que la guérison d'une maladie, la réduction des symptômes, la prévention de complications, l'amélioration de la fonctionnalité physique ou psychologique, ou encore le soulagement de la douleur.

Elle peut également impliquer la promotion de la santé et la prévention des maladies à travers des mesures telles que les campagnes de vaccination, les dépistages ou les conseils en matière de mode de vie sain.

Il est important de souligner que la finalité médicale est liée à l'éthique médicale, qui met l'accent sur le bien-être du patient, le respect de son autonomie et la bienveillance.

L'environnement médical lui fait référence à l'ensemble des conditions, des installations et des facteurs liés à la pratique de la médecine, de la santé et des soins de santé.

De même, la notion de logiciel d'usages généraux exclut les outils, tels que les logiciels de bureautique.

Dorénavant, le RE définit à l'article 17 de l'Annexe I les exigences de performances et de qualités propres aux logiciels à documenter par le fabricant, telles que la prise en compte des spécificités de la plateforme mobile, ou encore la définition claire des spécifications minimales requises.

La classification pour les logiciels a également changé au sein du règlement 2017/745. Comme décrit précédemment, et dans la tendance d'un encadrement plus strict, le logiciel est désormais classé de manière plus sévère. Ainsi, le logiciel, en tant que DM, pourra désormais être classé dans des classes allant de I jusqu'à III (par exemple, pour les logiciels d'aide à la décision, si ce dernier a une incidence susceptible de causer la mort ou une détérioration irréversible de l'état de santé).

Les procédures d'obtention du marquage CE à appliquer seront donc plus contraignantes dans ce domaine.

B. Une nouvelle base de données EUDAMED

Parmi les changements marquants, figure la mise en place de ce nouveau système de surveillance post-certification, afin d'identifier chaque dispositif médical suivant son propre code IUD (Identification Unique du Dispositif) (8).

L'ensemble de ces données est répertorié au sein de la nouvelle base de données européenne appelée EUDAMED. La mise en place de cette base de données se fera progressivement et le planning de mise en place, en théorie, sera le suivant :

- **Mars 2018** : Le GCDM (Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux) accepte les caractéristiques fonctionnelles du premier ensemble de modules (acteurs, IUD/ Dispositifs, Organisme notifié/Certificats)
- **Mai 2018** : Début des premiers tests fonctionnels
- **Fin Mai 2018** : Délai maximum pour l'établissement d'un plan pour la mise en œuvre des spécificités fonctionnelles d'EUDAMED
- **Mai 2019** : Site public
- **Septembre 2019** : Vérification officielle d'EUDAMED

- **Mars 2020** : Délai maximum pour la publication d'un avis au JO de l'UE après consultation du GCDM indiquant qu'EUDAMED est opérationnel
- **Mai 2022** : Finalement la base EUDAMED devrait être finie au second trimestre 2024, les obligations en matière de vigilance, investigation clinique et surveillance seraient applicables au 4e trimestre 2024, les modules IUD et certificats attendraient le second trimestre 2026. (9)

Cette base de données EUDAMED est donc un outil essentiel qui permet de :

- Renforcer la surveillance du marché par le biais d'un accès rapide aux informations sur les fabricants, les mandataires, les dispositifs et les certificats, et aux données relatives à la vigilance.
- Partager les informations sur les investigations cliniques.
- Uniformiser les données à l'échelle Européenne.

Un accès est accordé aux différents acteurs, que ce soient les autorités compétentes nationales, les organismes notifiés (ON), ainsi que les fabricants. En complément de son objectif d'identification unique des dispositifs dans le marché intérieur et de la facilitation de leur traçabilité, EUDAMED a pour but de permettre la diffusion des informations de vigilance. Ainsi, son accès est également ouvert au public et aux promoteurs d'investigations cliniques.

Voici en détail ce que la base de données EUDAMED comprendra :

- Les identifications uniques des dispositifs (IUD),
- Les fabricants seront identifiés par un numéro unique d'enregistrement (NUE),
- Les accréditations et désignations des ON,
- Des données de vigilance étendues, comprenant la surveillance après commercialisation,
- Les demandes d'évaluation de la conformité par les ON,
- Des bilans sur la sécurité et la performance clinique,
- Des données de surveillance du marché.

EUDAMED est un outil informatique sécurisé garantissant un accès rapide aux données essentielles de sécurité, par la mise en commun d'information. Cela permet de faciliter le quotidien des opérateurs économiques, des autorités compétentes des états membres.

Pour finir, EUDAMED est très utile lors des rappels de certains dispositifs et notamment dans le but d'évaluer le plus rapidement possible le nombre de personnes concernées par l'incident. Par exemple, les patients ayant reçu un implant obtiendront une "carte d'implant" afin qu'ils puissent obtenir l'ensemble des données essentielles présentes sur la base de données en accès public.

C. Une meilleure traçabilité

1. *Un nouveau système d'identification des dispositifs*

Suite aux différents scandales sanitaires survenus ces dernières années, la Commission Européenne a cherché à améliorer la traçabilité et la transparence des DM.

Le RE impose désormais un système d'identification unique (IUD), obligatoire pour chaque dispositif médical à l'exception des DM sur mesure. Ce système doit permettre d'améliorer la traçabilité et la sécurité des DM et doit aussi permettre de lutter contre la contrefaçon.

L'IUD correspond à une « série de chiffres ou de lettres créée selon des normes d'identification et de codification internationales dans le but d'identifier rapidement le dispositif médical ».

L'IUD est composé d'un :

- IUD-ID : Identifiant du dispositif propre à un fabricant et à un dispositif
- IUD-IP : Identifiant de production propre à l'unité du dispositif

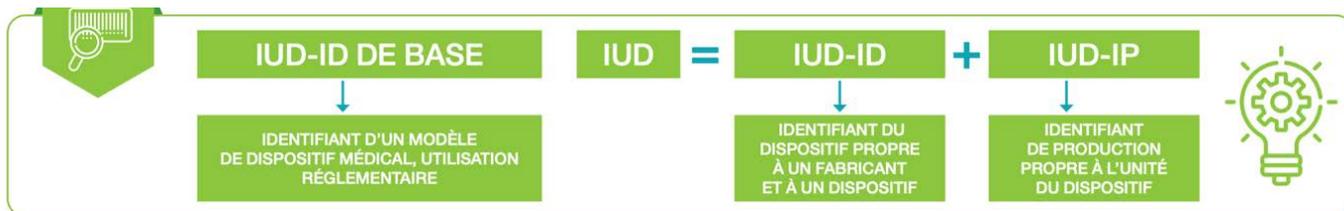


Figure 2 : Schéma récapitulatif de la composition d'un IUD (10)

Les codes d'identification unique (IUD) doivent être affichés sur l'étiquette et sur tous les niveaux d'emballage des dispositifs médicaux.

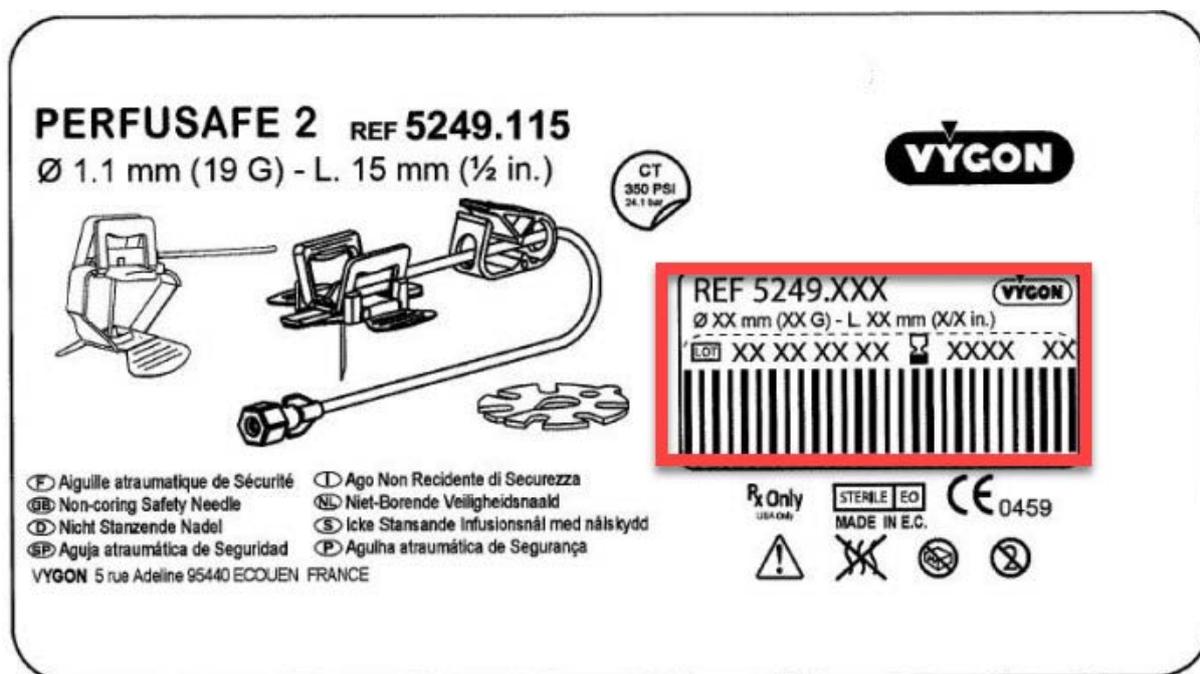


Figure 3 : Exemple d'une étiquette d'un DM avec son code IUD (11)

Pour les logiciels classés dispositifs médicaux, cette identification doit aussi apparaître, que ce soit sur le support physique contenant le logiciel, mais aussi dans le système du logiciel.

Pour cela, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), qui a la charge de veiller à la sécurisation de l'usage des DM, recommande que les fabricants et distributeurs de DM réalisent les mesures suivantes :

- Identifier des dispositifs médicaux qui entrent dans le champ d'application des règles particulières de traçabilité,
- Fournir aux dispositifs médicaux un système de codification qui doit permettre l'identification unique des dispositifs et afficher au minimum :
 - La dénomination ou la référence du produit,
 - Le nom ou la référence du fabricant ou de son mandataire,
 - Le numéro de lot ou de série du produit.
- Livrer avec les DM un jeu d'étiquettes, détachables, autocollantes et mentionnant les informations listées précédemment.
Ces étiquettes permettent d'enregistrer les informations au niveau de la pharmacie à usage intérieur, du service utilisateur, du dossier médical du patient et de délivrer l'information au patient.
- Utiliser un code barre (une ou deux dimensions) comme système de codification et l'apposer sur le conditionnement unitaire afin d'éviter les erreurs.

Toutes ces recommandations sont émises dans le but de faciliter la mise en place d'un système de traçabilité sûr et efficace. Tout cela a fait l'objet d'une discussion pluridisciplinaire avec les industriels du secteur des dispositifs médicaux par le biais du SNITEM (Syndicat National de l'Industrie des technologies médicales), les instances (ANSM) et les acteurs du secteur.

En résumé, la traçabilité a pour objectif d'identifier rapidement les porteurs de DM lorsqu'une action de rappel est nécessaire (traçabilité descendante) et d'identifier les DM chez les patients en cas d'incident (traçabilité ascendante). Cela repose principalement sur la notion de numéro de lot. Ainsi, chaque établissement a l'obligation d'organiser la traçabilité des dispositifs utilisés (l'obligation de traçabilité des fabricants s'arrêtant à l'établissement de santé ou à l'utilisateur).

Une base de données Européenne, EUDAMED, a donc été créée, chaque intervenant (utilisateur, établissement de santé, fabricant ou autorité sanitaire) pouvant être en mesure de communiquer avec elle. Ainsi, tout IUD devra faire l'objet d'un enregistrement par le fabricant dans cette base de données EUDAMED.

L'objectif étant de rendre l'identifiant unique obligatoire le plus rapidement possible pour l'ensemble des DM.

2. Surveillance après commercialisation

La réglementation vise à permettre la libre circulation des dispositifs médicaux (DM) au sein de la Communauté économique européenne (CEE) et chaque État membre est responsable de la sécurité des DM sur son territoire.

Assurer la sécurité des DM implique de surveiller tout dysfonctionnement, ce qui constitue la matériovigilance. Cette démarche repose sur la déclaration obligatoire des incidents liés aux DM. À l'échelle locale, elle est orchestrée par des correspondants locaux désignés par les établissements de santé. Ils ont pour mission de signaler les événements à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de mener des enquêtes initiales et de prendre des mesures conservatoires si nécessaire.

À l'échelle nationale, l'ANSM a la charge d'évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des produits médicaux. Elle centralise et évalue les déclarations de matériovigilance et prend des mesures de régulation sanitaire en conséquence (retraits, rappels, alertes).

Au niveau européen, les États membres échangent des informations de matériovigilance via une base de données commune utilisant EUDAMED.

La Société Française de Chirurgie Orthopédique & Traumatologique (SOFOT) surveille attentivement ce domaine et a établi sa propre commission de Matériovigilance. (12)

Le règlement exige des fabricants qu'ils élaborent des plans de surveillance après la mise sur le marché des DM. (13) Chaque dispositif doit avoir son propre plan, adapté à sa classe et à son type. Une fois ce plan mis en œuvre, les fabricants seront tenus de rédiger des rapports de surveillance post-commercialisation qui synthétisent les résultats obtenus, les conclusions tirées de leur analyse, ainsi que les actions correctives et préventives entreprises le cas échéant, avec leur justification. Ces rapports seront publiés sur EUDAMED.

Pour les DM de classe IIa, IIb et III, les fabricants auront l'obligation de rédiger des "rapports périodiques actualisés de sécurité". Ces rapports plus complets détailleront les principales constatations issues du suivi clinique post-commercialisation, le volume des ventes, l'estimation des populations d'utilisateurs concernées et la fréquence d'utilisation des DM. Ces plans devront être régulièrement mis à jour, au moins une fois par an.

Les éléments clés à retenir en ce qui concerne le suivi après la mise sur le marché en réponse à la nouvelle réglementation sont les suivants :

- Le règlement européen sur les dispositifs médicaux établit une connexion plus étroite entre les données de suivi clinique après la commercialisation (SCAC) et les exigences de surveillance post-commercialisation,
- L'obligation pour les fabricants de fournir des données cliniques provenant du suivi clinique après la mise sur le marché (SCAC) devrait augmenter et gagner en importance conformément au Règlement européen sur les dispositifs médicaux. (14)

Cela exige une planification plus approfondie de la part des entreprises envisageant d'obtenir une certification selon la nouvelle réglementation ou de renouveler leur certification existante.

Dans le nouveau contexte réglementaire européen, le SCAC est requis avec des obligations de surveillance et des rapports d'évaluation clinique (REC), ainsi que des évaluations et des réévaluations des risques.

Afin de répondre aux exigences du nouveau règlement européen, les fabricants doivent réaliser des études de SCAC dans le but :

- Établir la sécurité et l'efficacité clinique du dispositif médical,
- Détecter les risques nouveaux qui pourraient survenir.

L'approbation des comités d'éthique est requise pour les études de suivi clinique après la commercialisation (SCAC), tandis que l'approbation des autorités compétentes n'est généralement pas nécessaire.

Cependant, les processus d'approbation ne sont pas uniformes dans tous les États membres de l'Union européenne, ce qui signifie que les fabricants doivent examiner ces exigences au niveau national afin de garantir leur conformité.

Dans le cas des études impliquant des dispositifs portant le marquage CE, où les évaluations d'études planifiées diffèrent de la pratique clinique habituelle, par exemple celles impliquant des procédures invasives ou des mesures supplémentaires, l'approbation de l'autorité compétente devient nécessaire.

De plus, toute utilisation prévue d'un dispositif portant le marquage CE en dehors de ses indications approuvées nécessitera une approbation de l'autorité compétente. Dans le contexte des études de suivi clinique après la commercialisation, cela pourrait entraîner l'inadmissibilité d'une telle étude en tant que SCAC, à moins qu'elle n'ait été autorisée par l'autorité compétente et l'Organisme Notifié avant son commencement.

Le marquage CE, également connu sous le nom de marquage européen, joue un rôle crucial dans la régulation des dispositifs médicaux au sein de l'Union européenne (UE). Il garantit la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits médicaux conformément à la législation européenne.

Ce processus est gouverné par le règlement relatif aux dispositifs médicaux, qui n'a pas modifié les critères d'obtention par rapport aux réglementations précédentes.

Pour obtenir le marquage CE, les fabricants doivent démontrer que leurs dispositifs médicaux respectent les normes de sécurité et de performance exigées par la réglementation.

L'évaluation implique une analyse minutieuse du dispositif et de sa documentation technique par un organisme notifié, une entité indépendante autorisée par les autorités compétentes de l'UE.

Une fois le marquage CE obtenu, le dispositif peut être commercialisé dans l'UE et utilisé au sein des établissements de santé pour le bénéfice des patients.

Il témoigne de la conformité du dispositif aux normes de sécurité et de qualité les plus strictes dans le contexte de sa distribution au sein de l'UE.

D. De nouvelles directives : développement des données cliniques

Afin de pouvoir mettre sur le marché un dispositif médical, ce dernier devra répondre aux exigences essentielles des directives européennes qui lui sont applicables en tenant compte de sa destination.

L'ensemble des exigences nécessaires sont détaillées dans le chapitre VI du RE « Evaluation clinique et investigations cliniques – Articles 61 à 82 ».

L'évaluation clinique repose donc sur :

- Des données cliniques
- Des investigations cliniques
- Un suivi après la mise sur le marché

A noter qu'un chapitre dédié à l'évaluation clinique est obligatoire dans la documentation technique de chaque dispositif médical.

Le RE induit de nouveaux changements pour les acteurs prenant part à la mise en œuvre des DM, et particulièrement les fabricants. Du fait de l'augmentation croissante de demandes des fabricants concernant des renouvellements de marquage CE, les délais de mise en conformité laissés aux fabricants ont été rallongés avec le report d'application du Règlement Européen.

Avec l'entrée en vigueur du nouveau règlement 2017/745 sur les dispositifs médicaux, des changements significatifs ont été apportés à la réglementation européenne, visant à renforcer la sécurité et la surveillance des dispositifs médicaux sur le marché de l'UE (Union Européenne). De ce fait, les industriels du DM sont amenés à mettre en place plus d'investigations cliniques (ou autrement appelées essais cliniques – EC) notamment pour les changements de classification de leurs DM (Nouvelles demandes de marquages CE) ainsi que pour les SCAC.

III. Les essais cliniques, de la réglementation à la pratique

Un essai clinique (15) est défini comme « une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme dans le but de développer des connaissances biologiques ou médicales sur ce dispositif ».

Son objectif, selon le cas est d'établir ou de vérifier certaines données (efficacité, sécurité d'emploi) de ce dispositif médical. Il s'agit d'une expérimentation dont l'objectif principal est d'estimer l'effet de l'utilisation de ce dispositif médical de façon précise et valide chez les êtres humains (16). Cela repose sur une organisation rigoureuse, une méthodologie adaptée, des règles éthiques et la conformité à la législation en vigueur.

Un essai clinique se déroule en plusieurs phases successives visant à :

- Fournir une réponse précise aux questions posées,
- Définir les conditions d'utilisation,
- Étudier le rapport bénéfice / risque.

Il s'agit d'expérimentations effectuées sur des individus humains, soumis à une réglementation stricte conformément à diverses lois et normes éthiques. Ces règles ont été instaurées après la Seconde Guerre mondiale, lorsque l'opinion publique a été profondément bouleversée par les expérimentations menées sur des êtres humains. (17)

Au fil du temps, les réglementations se sont développées pour garantir une sécurité optimale des individus participant à la recherche clinique aujourd'hui. Cette priorité est fondamentale et prévaut sur tous les autres aspects de la recherche clinique. Afin d'assurer la qualité et la sécurité de l'essai, plusieurs professionnels de la santé, qu'ils proviennent du secteur industriel, institutionnel ou hospitalier, interviennent tout au long du processus de recherche clinique.

A. Encadrement réglementaire et éthique des essais cliniques de produits de santé

Afin d'homogénéiser les pratiques scientifiques et éthiques au niveau mondial, les sociétés savantes ont émis des lois et des recommandations internationales.

Une partie de ces recommandations a été transposée à l'échelle européenne ainsi qu'à l'échelle nationale.

Au niveau national, deux instances sont garantes de la sécurité des essais cliniques :

- L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)
- Les CPP (Comité de Protection des Personnes)

1. Historique de l'encadrement des essais cliniques : textes internationaux fondateurs

Ainsi depuis le XXème siècle, la réglementation des essais cliniques est en constante évolution, et associe des textes internationaux, européens, et nationaux.

L'historique des évolutions réglementaires est repris ci-dessous dans l'ordre chronologique de la parution des textes.

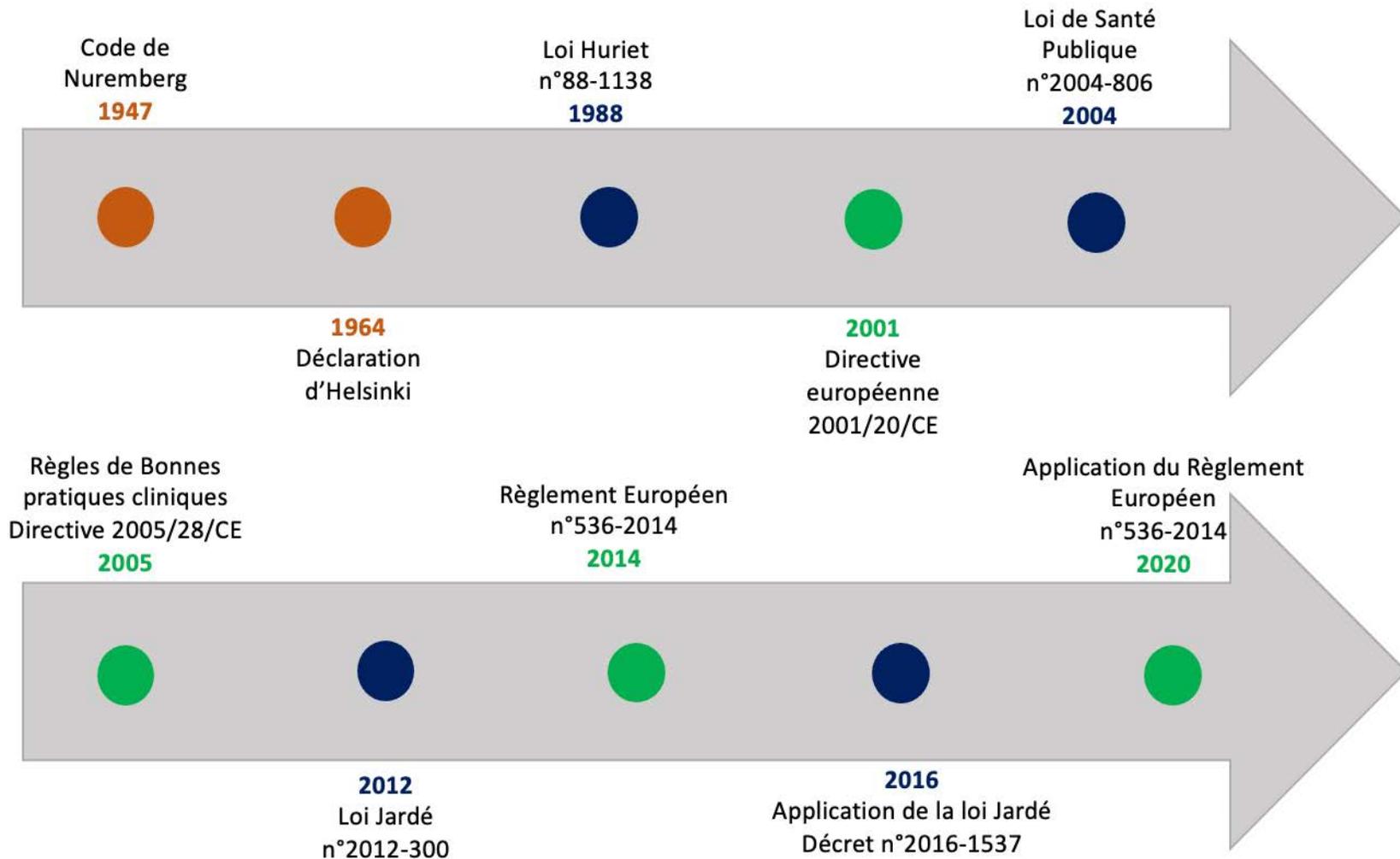


Figure 4 : Schéma récapitulatif des lois encadrant les essais cliniques

a. Code de Nuremberg

En 1947, le Code de Nuremberg⁴ a marqué un tournant dans la réglementation de la recherche clinique. Il est né en réponse aux révélations des expérimentations réalisées sur les personnes déportées pendant la Seconde Guerre mondiale. Ce code a établi les critères essentiels auxquels les expérimentations sur des êtres humains doivent se conformer, en introduisant des concepts tels que le consentement, les avantages et les risques acceptables, suite au verdict du "procès des médecins" rendu par le Tribunal militaire américain les 19 et 20 août 1947. (18)

Les dix principes énoncés précisent :

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela signifie que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir : qu'elle doit être placée en situation d'exercer un choix libre, sans intervention de quelques éléments de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes sournoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une connaissance et une compréhension suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée.
2. L'expérience doit être telle qu'elle produise des résultats avantageux pour le bien de la société, impossible à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et pas aléatoires ou superflus par nature.
3. L'expérience doit être construite et fondée sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude et que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience.
4. L'expérience doit être conduite de façon telle que soit évitée toute souffrance et toute atteinte, physique et mentale, non nécessaires.

⁴ Code de Nuremberg du 20 Août 1947 extrait du jugement pénal des médecins de Nuremberg

5. Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison a priori de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront ; sauf, peut-être, dans ces expériences où les médecins expérimentateurs servent aussi de sujets.

6. Le niveau des risques devant être pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience.

7. Les dispositions doivent être prises et les moyens fournis pour protéger le sujet d'expérience contre les éventualités (blessure, infirmité ou décès).

8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées. Le plus haut degré de compétence professionnelle doit être exigé tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.

9. Dans le déroulement de l'expérience, le sujet humain doit être libre de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint l'état physique ou mental où la continuation de l'expérience lui semble impossible.

10. Dans le déroulement de l'expérience, le scientifique qui en a la charge doit être prêt à interrompre à tout moment l'expérience si un problème arrive.

Ces bases fondatrices sont, depuis, toujours en vigueur dans l'esprit de la loi actuelle, et ont été complétées par les textes suivants.

b. La déclaration d'Helsinki

Par la suite, l'Association Médicale Mondiale a élaboré la déclaration d'Helsinki⁵ en 1964 ce qui posera les racines des principes éthiques sur la recherche médicale pratiquée sur l'Homme tout cela dans le but d'uniformiser la réglementation au niveau mondial. (19)

⁵ Déclaration d'Helsinki promulguée en 1964 par l'Association médicale mondiale

La déclaration aborde plusieurs sujets :

- les principes généraux : le rôle du médecin est de promouvoir et sauvegarder la santé et le bien-être du sujet, en garantissant la protection de sa vie, de sa santé, de sa dignité, de son droit à l'autodétermination, de sa vie privée ainsi que la confidentialité de ses données. L'intérêt du patient doit prévaloir sur l'intérêt scientifique. Les médecins doivent respecter les normes scientifiques et éthiques de leurs pays mais aussi internationales.

- les risques, les contraintes et les avantages : un essai ne peut être mené que si le critère bénéfice/risque est considéré comme suffisamment positif. Les médecins doivent avoir en leur possession assez de preuves pour en juger avant de commencer l'expérimentation. Tout doit être constamment évalué et documenté.

- les populations et les personnes vulnérables : ces personnes méritent une protection adaptée, plus spécifique à leur état.

- les exigences scientifiques et les protocoles : la recherche doit se baser sur des études approfondies préalables concernant la littérature, les expérimentations sur les animaux, ou d'autres sources pertinentes d'information. La conception et la conduite de toutes les recherches impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites et justifiées dans un protocole de recherche.

- les comités d'éthique : ils évaluent, donnent des conseils et approuvent ou non la tenue de l'essai.

- le consentement éclairé : la participation à un essai clinique doit être un acte volontaire. Les participants doivent recevoir les informations claires et compréhensibles afin de choisir en leur âme et conscience s'ils souhaitent participer à l'essai.

- la vie privée et confidentialité : toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

- l'utilisation de placebo : les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées. Dans les cas où il n'y a pas d'alternative ou si la « non intervention » est nécessaire ou s'il n'y a pas de risques par la non intervention, un placebo pourra être utilisé.

- l'enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats : toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche. Tous les résultats qu'ils soient positifs ou négatifs doivent être publiés.

2. *Cadre National*

a. La loi Huriet

La loi du 20 décembre 1988⁶ relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est aussi appelée loi Huriet ou loi Huriet-Sérusclat (20). C'est la première loi française qui vise à réglementer le cadre légal dans le domaine de la bioéthique.

La loi Huriet est organisée en six chapitres qui couvrent :

- les principes généraux, où sont repris les principes moraux et les définitions concernant les participants à la recherche, des investigateurs, du lieu de recherche.

- le consentement de la personne : il est obligatoire pour mener la recherche sauf en cas d'extrême urgence ou pour les participants mineurs où le représentant légal pourra

⁶ Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite Huriet relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

donner son accord. Le patient aura dû recevoir les informations obligatoires concernant l'EC avant de donner son consentement.

- les comités consultatifs de protection des personnes : la loi Huriet fixe la composition, les conditions d'agrément, le financement et les conditions de nomination des membres des CPP. Ils doivent être indépendants et assurer une diversité disciplinaire.

- les recherches sans bénéfice individuel direct, des restrictions sont émises concernant cette catégorie : la loi Huriet définit ce qu'est une recherche sans bénéfice individuel, quels sont les droits et les obligations des participants et des promoteurs concernant ce type de recherche. C'est-à-dire qu'elle ne devra comporter aucun risque pour le participant, une indemnité de compensation sera proposée, une période d'exclusion est mise en place après chaque participation à une étude et cette étude doit être réalisée dans un lieu adapté.

- les dispositions particulières à certaines recherches : on retrouve des particularités concernant les études utilisant des organismes génétiquement modifiés (OGM), des organes/tissus/cellules d'origine animale ou des cellules issus du corps humain.

- les dispositions pénales : la loi Huriet donne les montants des amendes et les peines encourues en cas de non-respect de cette dite loi.

b. La loi Jardé

Le décret d'application de la loi Jardé (21) relative aux recherches impliquant la personne humaine (décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016)⁷ a été publiée le 17 novembre 2016 au Journal Officiel. Il est entré en application le 18 novembre 2016. Ce décret correspond au chapitre IV du CSP. Ce décret précise les modalités de réalisation des recherches impliquant la personne humaine. Il précise notamment les définitions applicables aux différentes catégories de recherche, le fonctionnement des comités de protection des personnes et de la commission nationale des recherches

⁷ Loi Jardé, décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016, publié le 17 novembre 2016 au Journal Officiel

impliquant la personne humaine ainsi que les règles applicables en matière de vigilance.

Quelles sont les informations supplémentaires comparées aux autres textes de loi, notamment à la loi Huriet ?

- On ne parle plus de « Recherches biomédicales » mais de « Recherches impliquant la personne humaine » (RIPH)
- Le choix entre les Comités de protection des personnes est fait de manière aléatoire
- Définit les délais d'évaluation pour l'ANSM et les CPP
- Les participants doivent être inscrits sur le fichier national des volontaires
- L'autorisation des lieux de recherche est décernée par l'ARS (Agence Régionale de Santé) lorsqu'il s'agit de lieux en dehors de lieux de soins ou dans des services hospitaliers hors de leur domaine de compétence.
Cette autorisation implique la réalisation par un pharmacien des opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage des produits de santé expérimentaux.

3. Cadre Européen

La directive 2001/20/CE⁸ a été remplacée par le règlement 536/2014/CE⁹ du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014. Un règlement voté par le parlement européen est directement applicable dans le droit interne de tous les pays membres de l'Union Européenne. C'est-à-dire, qu'en Europe, l'ensemble des pays membres, que ce soit les autorités de santé, les investigateurs, les promoteurs et les firmes pharmaceutiques respectent le même cadre législatif qui reprend les grandes lignes

⁸ Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001

⁹ Règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

de conduite des BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) et de la déclaration d'Helsinki mais prend aussi en compte les particularités européennes. Ainsi, les règlements européens priment sur le droit national, et la parution de nouveaux textes induit un passage à la réglementation européenne, que le droit national pourra, au mieux, venir compléter, mais ne pourra pas s'y opposer. Toutefois, le décret d'application du RE de 2014 n'est paru qu'en 2022.

4. *Les bonnes pratiques cliniques*

Les bonnes pratiques cliniques (BPC)¹⁰ sont des normes et des lignes directrices qui régissent la conduite éthique et scientifique des essais cliniques et d'autres recherches cliniques impliquant des sujets humains. Elles sont établies par l'International Council for Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP) et régulièrement actualisées, et complétées par le droit Français pour les essais cliniques de médicaments¹¹. Ces dernières sont toutefois plus adaptées aux investigations relatives aux médicaments qu'aux dispositifs médicaux. Ainsi, pour les DM, une norme dédiée ISO 14155 :2020¹² (Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonne pratique clinique) a été actualisée en 2020 et est en cours de révision. Des différences peuvent exister entre les deux recommandations, mais dans les deux cas, elles sont conçues pour protéger les droits, la sécurité et le bien-être des participants à la recherche, ainsi que pour garantir l'intégrité et la fiabilité des données recueillies.

Les principaux éléments dictés par les bonnes pratiques cliniques insistent sur :

1. **Consentement éclairé** : Les participants doivent être informés des objectifs, des procédures, des risques et des avantages potentiels de l'étude avant de donner leur consentement par écrit.
2. **Évaluation éthique** : Toute recherche impliquant des sujets humains doit être examinée et approuvée par un comité d'éthique de la recherche (CER) indépendant, chargé d'évaluer la pertinence éthique de l'étude.

¹⁰ ICHGCP : Lignes directrices pour les bonnes pratiques cliniques

¹¹ Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain

¹² ISO 14155 :2020 Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonne pratique clinique

3. **Protocole de recherche** : Les essais cliniques doivent être basés sur un protocole détaillé, qui décrit les objectifs de l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion, les méthodes d'évaluation, le traitement des données, etc.
4. **Randomisation et assignation en aveugle** : L'utilisation de la randomisation et de l'assignation en aveugle permet de minimiser les biais et d'obtenir des résultats plus fiables.
5. **Suivi et rapport des effets indésirables** : Les chercheurs sont tenus de surveiller les effets indésirables potentiels et de les signaler de manière appropriée pour assurer la sécurité des participants.
6. **Collecte et gestion des données** : Les données recueillies doivent être complètes, précises et vérifiables. Il est important de mettre en place des procédures de gestion des données pour garantir leur intégrité.
7. **Confidentialité des données** : Les informations personnelles des participants doivent être protégées et confidentielles. Les chercheurs doivent se conformer aux réglementations en matière de confidentialité des données.
8. **Analyse statistique** : Les données doivent être analysées de manière appropriée en utilisant des méthodes statistiques valides. Les résultats doivent être rapportés de manière transparente et objective.
9. **Rapport et publication** : Les résultats de l'étude doivent être rapportés avec précision, qu'ils soient positifs ou négatifs. Il est important d'éviter la publication sélective des résultats.
10. **Formation et qualification du personnel** : Les chercheurs et le personnel impliqués dans la recherche clinique doivent être compétents et qualifiés. Ils doivent être formés sur les bonnes pratiques cliniques et se tenir au courant des développements récents.

Ces bonnes pratiques cliniques sont conçues pour garantir la rigueur scientifique, l'éthique et la sécurité dans la conduite des essais cliniques et des recherches cliniques. Elles contribuent à maintenir la confiance du public dans la recherche médicale et à promouvoir des avancées médicales sûres et efficaces.

B. Les acteurs de la recherche clinique

La réalisation des essais cliniques suit les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), lesquelles établissent les responsabilités des intervenants dans la supervision et la conduite des essais cliniques. Parmi ces intervenants figurent les professionnels de santé qui participent au processus d'évaluation du produit de santé en phase expérimentale.

○ Promotion

Le promoteur

Le promoteur est la « personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain et qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. D'après les BPC, « le promoteur veille à ce que la fabrication, la préparation, l'importation, l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la détention et la dispensation des dispositifs expérimentaux (DE) soient effectués dans le respect des exigences législatives et réglementaires. Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des DE à l'usage prévu par le protocole de l'étude ». Cela comprend la préparation, l'étiquetage et la mise en aveugle du DE, le cas échéant.

Il existe deux catégories de promoteurs :

- **Les promoteurs industriels** : Les promoteurs industriels sont essentiellement des laboratoires pharmaceutiques à but lucratif.
- **Les promoteurs institutionnels ou académiques** sont généralement des établissements de soins tels que les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) ou des organismes publics de recherche. Les essais cliniques sous promotion académique sont principalement motivés par l'avancement des connaissances scientifiques et l'opportunité de publier les résultats dans des revues spécialisées. Cette publication permet d'acquérir des points SIGAPS (Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques), qui servent de source de financement pour les établissements grâce à la dotation budgétaire spécifique MERRI (Missions d'Enseignement, de Recherche, de

Référence et d'Innovation), tout en renforçant la réputation des chercheurs et des institutions médicales.

L'attaché de recherche clinique

L'Attaché de Recherche Clinique (ARC) promoteur est un individu désigné par le promoteur pour superviser et coordonner la mise en œuvre des études cliniques au sein d'un projet, en veillant à la qualité des données collectées et au respect du protocole de l'étude ainsi que des réglementations applicables, en effectuant des visites de monitoring dans les centres investigateurs.

o Investigation

L'investigateur

L'investigateur est une personne physique chargée de superviser et de diriger la conduite de la recherche au sein d'un établissement de santé autorisé par l'ARS, également appelé "centre investigateur". Cette personne doit posséder les qualifications nécessaires pour assumer cette responsabilité. Dans le cas où il délègue certaines activités de recherche à d'autres membres de son équipe, il est désigné comme investigateur principal (ou "PI" pour Principal Investigator), et il veille à ce que ces membres soient correctement formés pour leurs tâches. Dans le contexte d'une étude multicentrique, un investigateur coordonnateur est désigné par le promoteur.

Collaborateurs de l'investigateur

Souvent, on désigne des "collaborateurs de l'investigateur" dans le cadre des études cliniques. Ces collaborateurs sont définis par les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) comme étant "toute personne nommée par écrit par l'investigateur sur le site de recherche pour accomplir des tâches liées à la recherche sous sa supervision ou pour prendre des décisions cruciales concernant cette recherche. Cette personne peut être un médecin ou non. Par exemple, il s'agit souvent de Techniciens d'Études Cliniques (TEC) ou d'Attachés de Recherche Clinique (ARC) investigateurs qui sont responsables de la collecte et de la saisie des données, de la gestion des échantillons

biologiques et de l'information aux patients. Dans les centres de recherche équipés d'Infirmiers de Recherche Clinique (IRC), ces professionnels se voient confier des missions similaires à celles des TEC, avec des compétences supplémentaires pour effectuer des procédures techniques telles que les prélèvements biologiques et les examens. En l'absence d'IRC, ce sont les Infirmiers Diplômés d'État (IDE) qui prennent en charge l'administration du médicament expérimental (ME) et les procédures techniques de suivi après administration, à condition d'avoir suivi une formation adéquate conforme au protocole de l'étude."

Le pharmacien référent des essais cliniques

Le pharmacien gérant de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) répond également au statut de « collaborateur de l'investigateur » selon les BPC. En effet, l'investigateur est désigné comme responsable de la gestion des produits de santé de l'essai clinique, dont les dispositifs médicaux, et il peut se faire assister ou déléguer tout ou partie de ce travail à un collaborateur (chapitre 4 des BPC). Le code de la santé publique (CSP) (article L 5126-1) ¹³ impose à l'investigateur de confier cette gestion au pharmacien de l'établissement, qui est chargé « d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets, des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires et d'en assurer la qualité ».

Ainsi, en France, tout produit de santé impliqué dans un essai clinique est géré par la Pharmacie à Usage Intérieur.

o Instances

L'ANSM

L'ANSM, en tant qu'autorité compétente, exerce une évaluation et octroie l'autorisation pour la conduite d'essais cliniques.(22)

Dans certains cas spécifiques, l'autorisation préalable de l'ANSM n'est pas requise, mais il est nécessaire de l'informer avant le début de l'essai (le silence équivaut à une autorisation tacite).

¹³ Article L5226-1 du Code de la Santé Publique

L'évaluation réalisée par l'ANSM en ce qui concerne les demandes d'autorisations d'essais cliniques se focalise sur deux aspects essentiels : la sécurité et la qualité des produits utilisés pendant l'essai, ainsi que la protection de la sécurité des participants à ces études.

Les essais cliniques impliquant des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro nécessitent une demande d'autorisation spécifique à l'ANSM dans les situations suivantes :

- Lorsqu'ils concernent des dispositifs médicaux non dotés du marquage CE,
- Lorsqu'ils portent sur des dispositifs médicaux déjà marqués CE, mais dans un contexte d'utilisation différent de leur marquage CE initial,
- Lorsque ces essais cliniques de dispositifs médicaux impliquent des explorations présentant des risques non négligeables pour les participants.

L'ANSM assure une surveillance continue de l'essai clinique pendant toute sa durée. En cas de survenue d'effets indésirables graves ou de toute situation susceptible de compromettre la sécurité des volontaires, l'ANSM peut prendre diverses mesures, telles que la mise à jour de l'information aux chercheurs, la modification du protocole, la suspension des inclusions, voire l'interdiction de l'essai.

L'ANSM effectue également des inspections dans les sites où les essais cliniques sont menés, tels que les établissements de santé et les lieux de recherche autorisés, ainsi que chez les promoteurs de ces études ou leurs sous-traitants. Ces inspections sont axées sur la sécurité et les droits des participants aux essais, ainsi que sur la vérification des données recueillies.

Les comités de protection des personnes

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) (23) ont pour mission de donner leur avis préalable sur la validité des conditions de toute recherche clinique, conformément aux critères établis dans l'article L 1123-7¹⁴ du Code de la Santé Publique (CSP).

¹⁴ Article L1123-7 du Code de la Santé Publique

Le terme "Investigation clinique" désigne toute étude ou expérimentation menée sur des êtres humains dans le but d'acquérir des connaissances en biologie ou en médecine.

Les CPP émettent leur avis sur plusieurs aspects, notamment :

- Les mesures prises par le promoteur de la recherche pour protéger les participants, en garantissant leur bien-être,
- La légitimité et la pertinence du projet de recherche,
- La qualité de la méthodologie utilisée dans la recherche.

De plus, les CPP veillent à ce que les droits des patients soient respectés, en particulier en ce qui concerne la confidentialité et la gestion des données personnelles.

Il est important de noter qu'en plus de l'approbation de l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), l'avis favorable d'un CPP est nécessaire pour débiter une étude clinique.

Les CPP regroupent 28 membres et sont constitués de deux collèges comme le précise l'article R.1123-4¹⁵ du code de la santé publique.

Premier collège :

- Des personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale (médecins notamment pédiatres, psychiatres) et des personnes qualifiées en biostatistique ou épidémiologie
- Des médecins généralistes
- Des pharmaciens hospitaliers
- Des auxiliaires médicaux

Deuxième collège :

- Des personnes qualifiées en matière éthique

¹⁵ Article R1123-4 : Code général de la propriété des personnes publiques relatif au code de la santé publique

- Des personnes qualifiées en raison de leur compétence en sciences humaines et sociales ou de leur expérience dans le domaine de l'action sociale
- Des personnes qualifiées en matière juridique
- Des représentants d'associations agréées de malades et d'usagers du système de santé

Les CPP ont pour missions d'émettre les avis suivants suite aux délibérations de séances :

- Un avis délibératif sur les projets d'investigation clinique
- Un nouvel avis délibératif dans le cadre du second examen après avis défavorable d'un premier CPP
- Un avis consultatif sur l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques
- Un avis consultatif sur les projets de recherche visant à évaluer les soins courants.

En 2021, les États-Unis se positionnait en leader à l'échelle mondiale sur le nombre d'essais cliniques réalisés, tandis que l'Europe se classait seulement en troisième position. L'oncologie domine parmi les domaines les plus représentés en France, confirmant ainsi la réputation d'expertise française dans ce domaine. (24)

Les essais sur les enfants et les seniors sont minoritaires du fait de la réglementation plus stricte qui encadre ces personnes ayant besoin d'être protégées.

Les instances régulatrices en France sont l'ANSM et les CPP, qui vont s'assurer que chaque essai clinique répond aux fondements de ces textes de lois :

- L'ANSM s'occupe de la partie scientifique du dossier d'autorisation : la balance bénéfice/risque, la sécurité, la qualité, la méthodologie.
- Les CPP s'occupent de la partie éthique du projet : le côté psychologique, le côté social, le consentement, la protection des personnes.

Bien sûr les deux acteurs ont accès à l'ensemble des informations pour prendre des décisions dans le seul intérêt de la sécurité du patient au détriment de l'avancée scientifique.

C. Les changements dans la pratique courante

Jusqu'à présent, la loi Jardé du 5 Mars 2012 entrée en application en Novembre 2016 régulaient la mise en œuvre des essais cliniques de produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux).

Cette loi s'appliquait à toutes les recherches impliquant la personne humaine, c'est-à-dire « organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades » qui « visent à évaluer les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain normal ou pathologique, l'efficacité et la sécurité de réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques » que ce soit pour les médicaments ou les dispositifs médicaux.

La loi Jardé classait les recherches cliniques en trois catégories que ce soit pour du médicament ou des dispositifs médicaux :

- 1) **Catégorie 1** : Les recherches interventionnelles
Comportent une intervention sur la personne non justifiée par la prise en charge habituelle de cette dernière.
Cette catégorie inclut notamment les recherches relatives aux dispositifs médicaux avant marquage CE médical ou après marquage CE médical, mais dont les fabricants souhaitaient étendre les indications.
- 2) **Catégorie 2** : Les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales
- 3) **Catégorie 3** : Les recherches non interventionnelles

Selon la catégorie des essais, les formalités étaient différentes. En effet, les essais de catégorie 1 nécessitaient plus de garanties avec des contrôles de l'ANSM et des CPP que pour les essais de la catégorie 3.

DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET

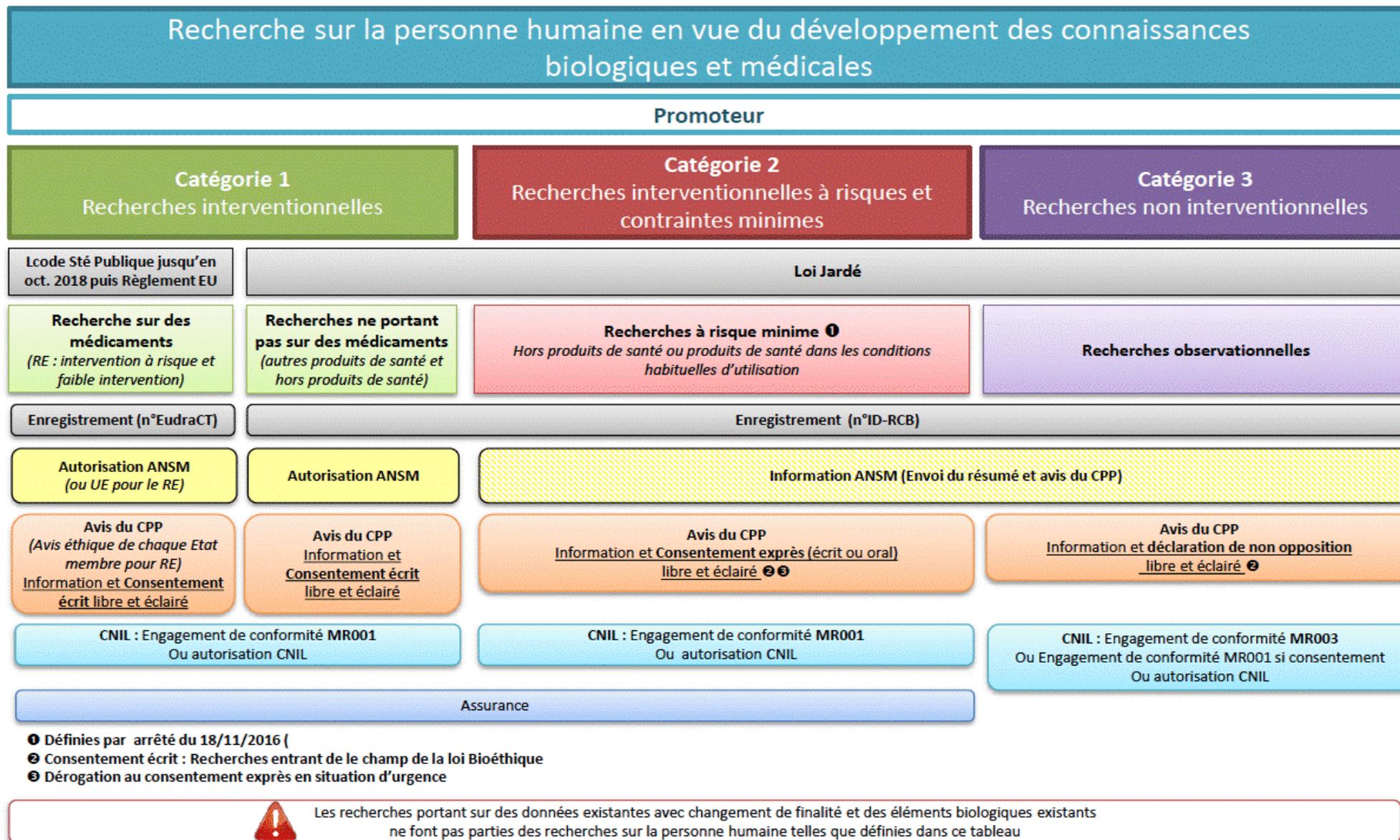


Figure 5 : Classification des essais cliniques sous la loi Jardé (25)

Depuis 2022, la réglementation des essais cliniques a évolué par la parution :

- Du décret d'application d'un Règlement européen spécifique à la mise en œuvre des essais cliniques de médicaments (26),
- Du RE spécifique aux dispositifs médicaux.

Désormais, voici la nouvelle classification en vigueur et qui se distingue en tout point à la précédente.

Elle se compose de 2 catégories :

1) Investigations Cliniques (IC) conduites pour établir la conformité du DM

a) *IC portant sur :*

- DM non marqué CE
- DM marqué CE, utilisé hors destination
 - 1) Classe I, IIa non invasif
 - 2) Classe IIb non invasif, IIa et IIb invasifs et classe III

b) *IC SCAC*

DM marqué CE utilisé dans sa destination et comportant des procédures additionnelles invasives/lourdes (toute classe de DM)

2) Autres Investigations cliniques

- a) *IC SCAC (DM marqué CE toute classe de DM) avec des procédures additionnelles non invasives et non lourdes*
- b) *IC sur DM marqué CE utilisé dans sa destination sans objectif d'établissement de la conformité*
- c) *IC sur DM marqué CE utilisé hors destination sans objectif de marquage CE*
- d) *IC sur DM non marqué CE sans objectif de marque CE ou d'établissement de la conformité*

Voici ci-dessous un tableau récapitulatif de la nouvelle classification des essais cliniques de DM :

	IC conduites pour établir la conformité du DM (art. 62.1 RDM)		Autres IC (art. 82 RDM)
	<p>IC portant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DM non marqué CE (y compris les DM sur mesure ou DM en interne dits « in house »² même s'ils ne font pas l'objet d'un marquage CE) quand l'IC vise à établir la conformité - DM marqué CE, utilisé hors destination 		<p>IC SCAC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DM marqué CE, utilisé dans sa destination - et comportant des procédures additionnelles invasives/lourdes <p>(toute classe de DM)</p>
	<p>Classe I Classe IIa non invasif</p>	<p>Classe IIb non invasif Classe IIa et IIb invasifs Classe III</p>	
Articles du RDM	Art. 62, 70, 70.7.a et 74.2	Art. 62, 70, 70.7.b et 74.2	Art. 74.1 et art 62 (certaines dispositions mentionnées dans l'art.74.1)
Cas n°	1	2	3
	<p>Cas 4 .1. IC SCAC (DM marqué CE, toute classe, utilisé dans sa destination) avec des procédures additionnelles <u>non</u> lourdes et <u>non</u> invasives</p> <p>Cas 4 .2. IC sur DM marqué CE (toute classe), utilisé dans sa destination sans objectif d'établissement de la conformité, et avec procédure additionnelle invasive ou lourde ou avec procédure additionnelle non invasive et non lourde (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)</p> <p>Cas 4 .3. IC sur DM marqué CE (toute classe), utilisé hors destination sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)</p> <p>Cas 4 .4. IC sur DM non marqué CE (toute classe y compris DM sur mesure / DM en interne dits « in house »), sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)</p>		<p>Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans l'art. 82.1)</p>

Figure 6 : Classification des essais cliniques sous le nouveau règlement Européen 2017/745 (27)

Suite à ces changements de classification, le pharmacien est désormais impliqué dans beaucoup plus d'essais cliniques qu'auparavant.

En effet, sous la loi Jardé, le pharmacien encadrerait seulement les essais RIPH de type 1 et RIPH de type 2 soit 60% des essais au total.

Cependant, il n'est pas demandé de réaliser des investigations cliniques pour l'ensemble des dispositifs médicaux.

En effet, tous les DM marqué CE, utilisés dans leurs destinations ne nécessitent pas ces investigations (Cathéters centraux, seringue luer lock, etc...).

La littérature manque de données à ce sujet qui est très récent, mais de façon subjective, le retour d'expérience des premières études que les PUI ont été amenées à mettre en œuvre amène aux constats suivants :

- **Pour les promoteurs** :

Ces entreprises étaient jusqu'à présent peu habituées à entreprendre ce type de démarches, contrairement aux laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments, et peuvent se trouver en difficulté à mener cela.

Les EC demandent énormément de temps, de démarches d'autorisations à obtenir, et de procédures visant à garantir la qualité des données et des circuits des PDS dans leur mise en œuvre. Ceci peut engendrer des difficultés pour les entreprises qui n'ont pas la culture et l'expérience dans ce domaine.

A ce titre, l'aide de CRO (Contract Research Organization) peut être utile pour accompagner les entreprises qui n'auraient pas les capacités de gérer ces études convenablement aux attentes des BPC.

Pour les grandes multinationales, cela représente un coût supplémentaire mais malgré tout réalisable. Toutefois, de nombreuses entreprises développant des DM sont de taille relativement petite (start-ups type TPE ou PME), et mettre en œuvre de telles études peut représenter un investissement financier très important, qui pourrait s'avérer insoutenable dans certaines situations.

Ceci les conduit soit :

- À diminuer leur portefeuille en arrêtant la commercialisation de certains dispositifs jugés « non rentable » (au regard des coûts qui auraient dû être engendrés pour obtenir ou renouveler le marquage CE), au risque de créer des tensions d'approvisionnement et des ruptures au sein des établissements de santé.
- À gérer de façon autonome, avec leurs propres moyens financiers mais surtout humains, les démarches réglementaires préalables et la conduite de ces essais.

A leur échelle, il peut y avoir donc un décalage entre les moyens qu'ils peuvent mettre en œuvre, leur manque de connaissance des circuits, la gestion « artisanale » des études par des personnes dont ce n'est pas le quotidien et qui est ajouté à leurs missions habituelles au sein de l'entreprise, et *a contrario* l'hyper organisation rodée et cadrée des établissements de santé (DRCI, PUI EC, CRB, Imagerie, ...) qui ont un fort niveau d'exigence. (28)

Ces différentes difficultés entraînent donc une réticence et/ou des difficultés à la mise en œuvre des essais cliniques.

- **Pour les investigateurs :**

De même, la rigueur qu'impose ce nouveau règlement a également des conséquences du côté des investigateurs. Ces derniers doivent avoir une grande expertise dans le domaine des essais cliniques ainsi que des organisations dédiées à la recherche dans leurs services (ARC investigateur, etc...). En effet, certains investigateurs étaient impliqués majoritairement dans des études observationnelles et peu dans des études interventionnelles. Certaines services et/ou centres hospitaliers ont donc besoin de s'adapter, de se former et de monter en compétence pour répondre aux exigences de nouveau RE.

Aussi, comme pour toute mise en place d'un nouveau processus, une période de rodage est nécessaire où l'on constate des incompréhensions, des questionnements, des déviations involontaires dans la conduite des essais cliniques.

- **Pour les autorités réglementaires et comités d'éthique :**

En parallèle, les autres acteurs des essais cliniques tels que l'ANSM et les CPP ne sont pas forcément habitués à évaluer ces études et cela engendre un temps d'adaptation supplémentaire pour monter en compétences et donc une hétérogénéité dans les modalités d'évaluation de ces dossiers.

Enfin, même pour les unités expérimentées dans la gestion des EC (DRCI, PUI EC, CRB, Imagerie, ...) mais aussi CRO, l'intégration des nouvelles réglementations peut aussi être complexe et la mise en œuvre de ces essais cliniques peut se retrouver réalisée avec moins d'assurance.

Nous sommes rentrés dans une nouvelle ère concernant l'évaluation des dispositifs médicaux. Cette ère est beaucoup plus stricte et rigoureuse, dans le but de sécuriser au mieux la mise sur le marché de ces DM toujours plus perfectionnés et intelligents. Cependant, il peut subsister des biais dans la conduite de ces essais, tant sur la méthodologie que sur l'éthique, c'est ce que ce travail de thèse s'est efforcé d'étudier.

IV. Étude des biais éthiques et réglementaires dans les essais cliniques de dispositifs médicaux

A. Introduction

Ces dernières années, avant la mise en application du nouveau règlement Européen des Essais cliniques et des Dispositifs Médicaux, dans le cadre de notre activité au sein de la pharmacie investigatrice des essais cliniques du CHU de Toulouse, nous avons été confrontés à des situations nous paraissant présenter des biais éthiques et réglementaires au sujet d'essais cliniques de DM.

Ces situations ont été régulièrement discutées entre les pharmaciens des équipes pharmaceutiques de pôles cliniques impliqués dans la gestion des DM en soin courant, les pharmaciens en charge des essais cliniques (investigation et promotion) et la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux stériles (COMEDIMS), qu'elles ont mis en difficulté.

1. Phases d'apprentissages

Une phase d'apprentissage (aussi appelée « lead in » ou « roll in ») caractérise une période initiale où un médecin acquiert de l'expérience selon une courbe d'apprentissage avec le dispositif médical jusqu'alors inconnu de sa pratique courante, par l'usage du dispositif sur de premiers malades. Certaines courbes d'apprentissage sont exercées en sessions de simulation.

Les travaux de cette thèse découlent de la confrontation à un essai clinique de phase 3 (non cité ici pour des raisons de confidentialité) en neuroradiologie interventionnelle pour lequel la phase d'apprentissage était mal documentée. En effet, nous avons été informés fortuitement du fait que le promoteur souhaitait, en amont de la visite officielle de mise en place de l'essai clinique, livrer directement dans la dotation du bloc, sans passage par la pharmacie, des dispositifs médicaux expérimentaux non marqués CE, afin de permettre aux neuroradiologues de réaliser des premières interventions. Après plusieurs interventions, il était prévu que les investigateurs obtiennent ainsi une « qualification » de la part du promoteur les autorisant ensuite à l'inclusion des premiers patients dans l'essai clinique considéré. Cette phase d'apprentissage du

dispositif médical nous a alors questionné quant à l'information reçue par ces patients, leur consentement, les données collectées relatives aux patients sur ces interventions, et l'intégration de ces données aux résultats de l'étude. Par ailleurs, les patients se voyaient confrontés lors de l'opération à un dispositif médical auquel le neuroradiologue n'était pas encore formé, alors que l'intervention aurait dû se dérouler avec un DM utilisé en pratique courante dans l'établissement, cela en raison du déroulement à venir d'une étude clinique.

Après étude approfondie du protocole et questions posées au promoteur, il s'est avéré que ce dernier prévoyait que :

- **Ces patients ne signent pas de consentement, ni ne reçoivent d'information particulière en lien avec cette étude clinique.** Ceci nous paraît représenter un premier **biais de nature éthique**, puisque l'intervention neuroradiologique de ce patient se déroule sous un DM qui n'aurait pas été utilisé usuellement, auquel le neuroradiologue n'est pas encore totalement formé, et dont la conformité aux exigences Européennes, l'efficacité et la sécurité d'emploi du DM n'est pas encore établie (absence de marquage CE). Ceci se produit uniquement pour que le centre puisse inclure de futurs patients dans l'essai clinique visant à réellement évaluer ce DM,
- **Des données étaient pourtant recueillies les concernant, et concernant les interventions durant ces phases d'apprentissage,** ce qui nous paraît être un **biais de nature réglementaire**,
- **Ces données ne seraient pas intégrées aux résultats finaux de l'étude,** qui ne reprendraient que les patients officiellement inclus après la fin de la phase d'apprentissage des neuroradiologues. Ceci nous paraît représenter un **biais de nature méthodologique**, qui aura tendance à ne pas prendre en compte les événements indésirables et les différences d'efficacité (potentiellement moins importante) dans la phase d'apprentissage de chaque médecin.

2. Etudes observationnelles sur des DM non utilisés en pratique courante

Dans un second temps, nous nous sommes penchés sur les essais cliniques de nature observationnelle selon l'ancienne version de la réglementation des essais cliniques (loi Jardé), pour lesquels le DM en essai clinique n'est pas référencé dans l'établissement et dont aucune phase d'apprentissage du DM n'est détaillée. Ces études, de type registre, visent à évaluer la sécurité d'emploi post-commercialisation. Le déroulement de ces essais, **censés observer la pratique courante**, nous paraît présenter un biais de méthodologie puisque l'utilisation du DM n'est justement pas la pratique courante des médecins (car DM non référencé dans l'établissement). Elle relèverait alors plutôt d'une étude interventionnelle, qui n'aurait pas le même niveau d'exigence.

Le nouveau RE 2017/745 répond en partie à cette interrogation, puisqu'il n'est plus question d'intervention ou d'observation mais de la finalité de l'investigation clinique (voir Figure 6).

Toutefois, pour les essais cliniques de type 4.1 (Suivi Clinique Après Commercialisation avec des procédures additionnelles **non** lourdes et **non** invasives) et 4.2 (IC sur DM marqué CE utilisé dans sa destination sans objectif d'établissement de la conformité), il nous semblerait que si les DM en question dans ces essais ne sont pas référencés dans les établissements, une phase d'apprentissage serait tout de même souhaitable en amont du début de l'essai.

L'objectif du travail suivant de cette thèse est donc de définir s'il y a effectivement des biais, ou non, concernant ces deux questions.

B. Matériels et méthodes

1. *Bibliographique*

Grâce au logiciel de gestion des essais cliniques du pôle Pharmacie, PharmEssai (éditeur JK Concept), la liste des essais cliniques qui ont été pris en charge sur le site de Paule de Viguier et Ranguel et comportant un DM expérimental a été extraite.

Les dossiers disposant encore d'un protocole sous format papier (classeur Pharmacie) ou informatique ont ainsi été consultés.

Nous avons ensuite réalisé une revue de différents articles sur PubMed afin de voir si les phases d'apprentissages étaient décrites ou pas dans la littérature.

Une recherche documentaire complète a été entreprise au moyen d'une combinaison de termes MeSH et de mots clefs.

Les critères de recherche ont été les suivants :

- Publications en langue française ou anglaise
- Publications contenant les mots suivants: « roll in », « lead in », « learning curve », « medical device », « clinical trials »

Les mots clefs définis au préalable ont été combinés de sorte à obtenir une équation de recherche la plus exhaustive possible. Pour rappel, nous souhaitons extraire un ensemble d'articles portant à la fois sur les essais cliniques, sur les dispositifs médicaux ainsi que sur les phases d'apprentissages.

Nous avons testé successivement différentes combinaisons afin d'obtenir les meilleurs résultats. Nous avons ainsi pu définir les phases MeSH suivantes :

- ((roll in) **OR** (lead in) **AND** (medical device) **AND** (clinical trials))
- ((roll in) **OR** (learning curves) **AND** (medical device) **AND** (clinical trials))

Cette phrase a été soumise à tous les champs (sans restriction sur le titre, le résumé ou autre spécificité des articles).

Par la suite, les articles répondant à ces critères ont été consciencieusement lus afin d'en extraire les informations voulues.

2. Analyse des textes réglementaires

Pour approfondir les réflexions au sujet de ces biais potentiels, nous avons essayé de trouver des réponses à travers différents textes réglementaires dont notamment le nouveau règlement Européen 2017/745.

Une lecture approfondie du nouveau règlement Européen 2017/45 a été réalisé sur les chapitres suivants :

- Chapitre VI : ÉVALUATION CLINIQUE ET INVESTIGATIONS CLINIQUES
- Chapitre VII : SURVEILLANCE APRÈS COMMERCIALISATION, VIGILANCE ET SURVEILLANCE DU MARCHE
- Annexe XV : INVESTIGATIONS CLINIQUES

Les chapitres décrits ci-dessus ont été soumis à une lecture critique afin de voir si des réponses concernant nos interrogations étaient décrites.

De même, une lecture approfondie des bonnes pratiques cliniques¹⁶ a été réalisée tout comme la norme ISO 14155 : 2020 sur l'investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonne pratique clinique.

3. Enquête auprès des CPP et de l'ANSM

La recherche bibliographique ainsi que la réglementation n'ayant pas pu répondre aux problématiques discutées dans ce travail de thèse, nous avons souhaité solliciter les acteurs évaluant les protocoles de recherche clinique avant leur mise en œuvre en matière réglementaire (ANSM) et éthique (CPP). Afin d'évaluer s'ils partageaient nos avis concernant les biais rencontrés, une enquête a ainsi été élaborée sous forme de questionnaire.

¹⁶ ICH GCP, Bonnes pratiques cliniques

Le questionnaire est composé de 2 parties (Annexe 1 : Questionnaire biais éthiques et réglementaires

- **1^{ère} partie accès sur les phases de lead-in**
- **2^{ème} partie accès sur les essais cliniques de DM de type 4.1 et 4.2**

Le questionnaire a ensuite été digitalisé via le logiciel institutionnel dédié à ces enquêtes SPHINX (éditeur : Le Sphinx) par Madame Sylvie ROQUES, ingénieur qualité du pôle Pharmacie, afin de permettre la saisie des réponses en ligne de façon sécurisée. Il a ensuite été testé par deux pharmaciens afin de s'assurer de l'absence d'erreurs de saisie, de la pertinence et de la bonne compréhension des questions posées.

Cette enquête, ne portant pas sur des données de santé et ne relevant donc pas d'une méthodologie de référence, n'a pas nécessité de déclaration ou d'autorisation préalable par des autorités réglementaires ou comités d'éthique, ni d'enregistrement au sein de la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Toulouse.

Une réponse par personne était attendue que ce soit du côté de l'ANSM ou des CPP afin de connaître les différents points de vue des personnes ayant répondu au questionnaire.

Le questionnaire unique a été diffusée aux CPP et l'ANSM via un mail renvoyant vers le questionnaire sur le logiciel SPHINX.

Le questionnaire à l'attention de tous les CPP de France a été diffusée via le président du CPP SOOM 1.

Le questionnaire à l'attention de l'ANSM a été diffusée via des contacts mails retrouvés sur le site internet de l'agence et sur les autorisations de l'ANSM à démarrer la recherche de certaines études de DM.

La première diffusion de l'enquête a eu lieu le 17 Avril 2023 à l'attention des CPP et de l'ANSM.

La date initiale de fin de collecte de données était fixée initialement au 31 Mai 2023.

Suite aux faibles retours, trois relances ont été faites :

- 1^{ère} relance le 22/05 pour l'ANSM et les CPP par mails,
- 2^{ème} relance le 31/05 pour l'ANSM et les CPP par mails,
- 3^{ème} relance le 17/06 pour l'ANSM seulement.

La fin de de la collecte des données a finalement eu lieu le 17 Juin 2023.

ANSM

Au bout de 3 relances restées sans réponses, l'unité en charge de l'évaluation des essais cliniques de DM de l'ANSM (EC.DM-COS@ansm.sante.fr) a finalement répondu le 19 Juin 2023 qu'elle ne participerait pas à ce type d'enquête.

CPP

Au bout de 3 relances, nous avons obtenu 10 réponses au questionnaire.

Suite à la collecte des données, nous avons réalisé une analyse des résultats début juillet.

La Figure 6 ci-dessous reprend les principales étapes chronologiques de ce travail.

Les questionnaires ont été complétés et exploités de façon anonyme.

Les commentaires libres notés en complément ont aussi été relevés afin de mieux interpréter les résultats.

Une analyse des résultats via des statistiques descriptives a été réalisée afin d'en extraire une tendance.

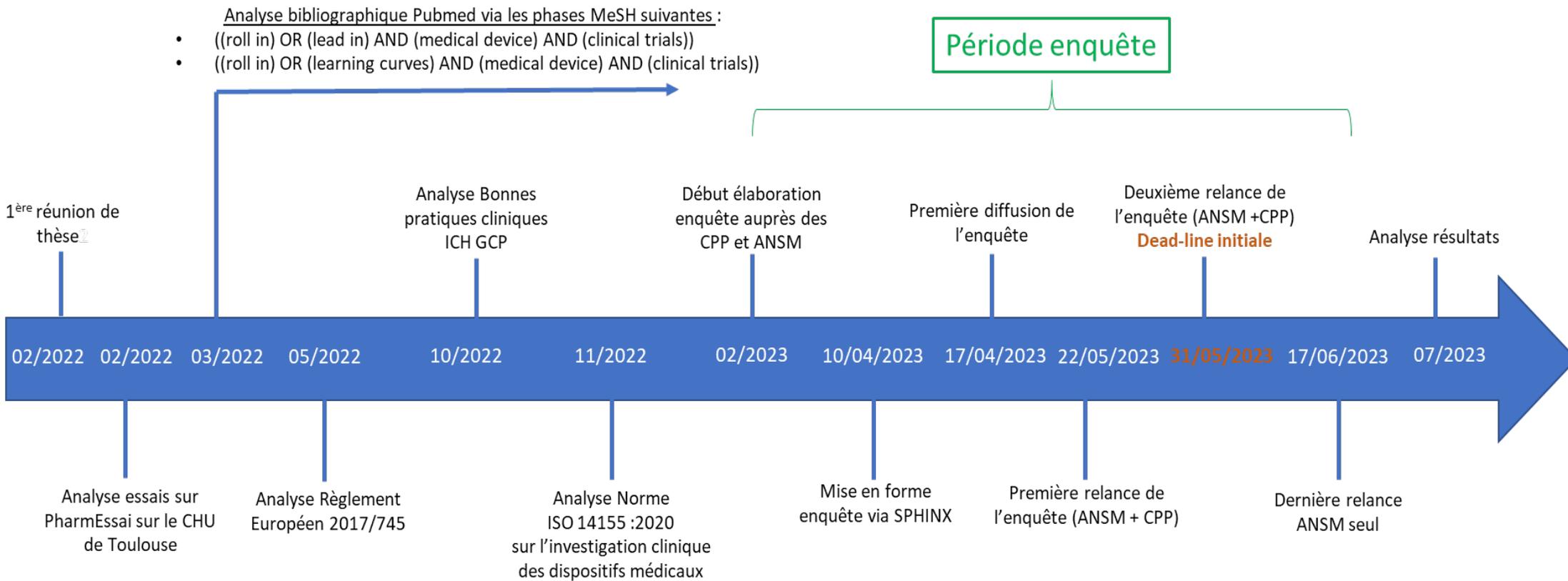


Figure 6 : Frise chronologique des étapes du travail de cette thèse

C. Résultats

1. *Résultats bibliographie*

Un total de 30 essais étudiant un DM a été retrouvé dans la base locale des essais en cours.

Parmi eux, 5 étaient des études visant un DM non marqué CE et/ou non référencé dans notre établissement et un seul parmi ces protocoles décrivait une phase d'apprentissage.

Sur l'ensemble des protocoles, seulement 4 essais décrivaient une phase d'apprentissage du dispositif médical.

Nous faisons le constat que **les courbes d'apprentissage sont peu ou pas détaillées dans les protocoles des recherches**, ce qui nous paraît confirmer l'existence d'un **biais réglementaire**.

Suite aux différentes recherches PubMed, un total de 30 articles a été obtenu. Finalement, 6 publications ont été retenues pour cette analyse car la plupart des articles évoquaient que partiellement les phases d'apprentissages.

Dans la bibliographie, on recense donc peu de cas où les phases d'apprentissage sont détaillées dans les résultats d'essais cliniques publiés.

Seuls certains essais cliniques, notamment en cardiologie détaillent ces phases d'apprentissages comme dans l'essai PARTNER-1 pour le remplacement valvulaire aortique par transcathéter transfémoral où cette phase est détaillée. (29)

Dans le cas de l'essai PARTNER-1, il a été démontré que la courbe d'apprentissage n'était ni responsable de l'apparition des effets indésirables majeurs

(**Exemple** : Accident vasculaire cérébral, hémorragie majeure ...) ni de l'augmentation de la durée du post-séjour. Ces événements étaient plutôt liés aux caractéristiques des patients ainsi qu'aux événements intraprocéduraux.

En résumé, sur les articles analysés, les tendances qui ressortent concernant ces phases d'apprentissages sont :

- Augmentation significative du temps opératoire durant les cas d'entraînements (30) (31),
- Pas d'augmentation significative sur le taux de complication (32),
- Pas d'augmentation significative du nombre d'effets indésirables.

Cependant, la littérature est discordante sur l'impact des phases d'apprentissages.

En effet, la publication « *Govindarajulu US, Stillo M, Goldfarb D, Matheny ME, Resnic FS. Learning curve estimation in medical devices and procedures: hierarchical modelling* » (33) sur des méthodes de modélisation des phases d'apprentissages décrit que ces phases ont un impact significatif sur les résultats des procédures médicales ainsi que sur l'efficacité et la sécurité des dispositifs médicaux utilisés dans les soins aux patients.

Comme la précédente publication, dans l'essai PROTECT II (34), il a été démontré une augmentation de survenue d'effets indésirables durant la phase d'entraînement.

Ainsi les premiers résultats concernant le faible impact des phases d'apprentissages que ce soit sur le taux de complication, le nombre d'effets indésirables ou le taux de réussite de l'opération seraient à confirmer avec un nombre plus important de publications scientifiques concernant des essais cliniques.

2. Résultats textes réglementaires

L'analyse réglementaire des différentes sources n'a pas permis de retrouver d'informations et de cadre réglementaire sur ces phases d'apprentissages que ce soit sur le nouveau RE 2017/745, les Bonnes Pratiques des Essais Cliniques ou la norme ISO 14155 :2020.

3. Résultats enquête

Caractéristiques des répondants		
Expérience dans l'évaluation des essais cliniques de dispositifs médicaux	90% Oui	10% Non N=10
Fréquence d'évaluation des essais cliniques de dispositifs médicaux	N=10	
<p>■ Au moins une fois par mois (10%) ■ Au moins une fois tout les 6 mois (60%) ■ Au moins une fois par an (10%) ■ Moins d'une fois par an (10%) ■ Sans réponse (10%)</p>		
Phases d'apprentissage dans les essais cliniques de dispositifs médicaux		
Avez-vous déjà rencontré ces phases d'apprentissages dans les protocoles de DM non marqués « CE » qui vous ont été soumis ?	10% Oui	90% Non N=10
Si non mentionnée dans le protocole, demandez-vous au promoteur des informations complémentaires à ce sujet ?	50% Oui	50% Non N=10
Selon vous, le déroulement de ces phases d'apprentissage devrait-il systématiquement être décrit dans les protocoles étudiant des DM non marqués « CE » ?	100% Oui N=10	
Selon vous, est ce que les données d'efficacité et sécurité d'emploi du DM utilisé durant la phase d'apprentissage de chaque praticien doivent être intégrées aux résultats de l'étude ?	70% Oui	30% Non N=10
Selon vous, la prise en compte ou l'exclusion des données issues de cette période vous semble-t-elle assez bien décrite en général dans les documents qui vous sont transmis pour fonder votre avis ?	10% Oui	60% Non 30% Sans réponse N=7
Selon vous, est ce que les patients relevant de l'utilisation du DM durant la phase d'apprentissage de chaque praticien doivent signer un consentement éclairé ?	90% Oui	10% Non N=10

Selon vous, est ce que les patients relevant de l'utilisation du DM durant la phase d'apprentissage de chaque praticien doivent être inclus dans l'essai clinique ?	<p style="text-align: right;">60% 40% N=10</p> 
La signature ou non d'un consentement pour les patients de cette période vous semble-t-elle assez bien décrite en général dans les documents qui vous sont transmis pour fonder votre avis ?	<p style="text-align: right;">30% 70% N=10</p> 
Phases d'apprentissage dans les essais cliniques de type 4.1 et 4.2	
<p>La classification des essais cliniques de la nouvelle réglementation Européenne, prévoit les essais de type 4.1 (Investigation Clinique de Suivi Clinique Après Commercialisation pour les DM avec un marquage « CE », de toute classe et utilisé dans leur destination avec des procédures additionnelles non lourdes et non invasives) et les essais de type 4.2 (Investigation Clinique pour les DM avec un marquage « CE », de toute classe et utilisé dans leur destination sans objectif d'établissement de la conformité avec ou non une procédure additionnelle invasive).</p> <p>Or, si ces DM à l'étude ne sont pas référencés dans un établissement donné, il nous semble qu'une phase d'apprentissage soit nécessaire, et ce, malgré le marquage « CE » dans l'indication étudiée par le protocole.</p> <p>Partagez-vous cet avis ?</p>	<p style="text-align: right;">80% 20% N=10</p> 
Lors de l'analyse des protocoles d'essais cliniques, prenez-vous en compte l'utilisation ou non en soin courant du DM dans le centre investigateur donné ?	<p style="text-align: right;">90% 10% N=10</p> 
Selon vous, serait-il possible ou opportun d'exiger que les centres investigateurs participant à la recherche utilisent déjà le dispositif médical étudié dans leur pratique courante (DM référencé dans l'établissement), dans l'indication concernée ou une autre, afin de pouvoir participer à ces recherches ?	<p style="text-align: right;">40% 60% N=10</p> 
Selon vous, serait-il possible ou opportun d'exiger une phase d'apprentissage dans les centres investigateurs où le DM n'est pas référencé ?	<p style="text-align: right;">90% 10% N=10</p> 

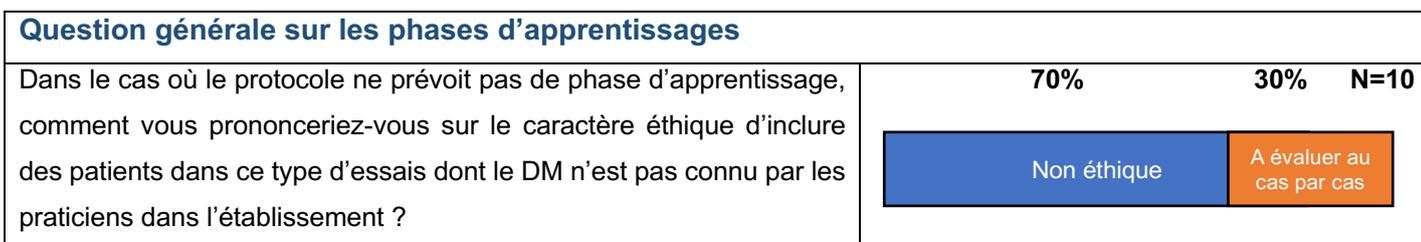


Figure 7 : Résultats de l'enquête diffusée aux CPP et à l'ANSM

D. Conclusion / Discussion

Phases d'apprentissage des DM non marqués CE

L'enquête montre que la présence ou non de phases d'apprentissage pour des dispositifs médicaux non marqués CE et utilisés par des praticiens non expérimentés ne sont que très peu décrites d'emblées dans les protocoles transmis au CPP.

De plus, le consentement des patients recevant le dispositif durant ces phases est lui aussi mal décrit. Enfin, la prise en compte des données de cette phase dans les résultats de l'étude est également peu claire dans les documents transmis au CPP, bien que sept participants sur dix aient répondu favorablement à la prise en compte de ces résultats dans les résultats finaux. Il en sera donc de même pour la version du protocole transmise à l'autorité réglementaire, censée être la même que celle adressée au CPP.

La moitié des participants demande des informations complémentaires au promoteur lorsque cette phase de l'étude n'est pas détaillée dans le protocole. Ceci tranche avec l'avis unanime souhaitant la présence systématique d'une description précise de cette période de l'étude.

Ainsi, la majorité des réponses conforte notre position sur le fait qu'il y ait un biais éthique à ne pas évaluer ces phases d'apprentissage par le CPP et l'ANSM, et qu'il serait souhaitable :

- A minima, que les patients recevant une intervention par un DM pour lequel le praticien est en phase d'apprentissage aient signé préalablement un consentement éclairé, différent de celui des patients inclus ultérieurement dans l'investigation clinique. Ce dernier devrait expliquer clairement l'objet de l'utilisation du dispositif à l'étude plutôt qu'un autre disponible en soin courant sur l'établissement,
- Que ces patients soient inclus dans l'essai clinique, bien qu'une majorité relative des participants soit favorable à cette idée, elle est donc discutée. Ceci tranche avec le fait que, si les participants estiment nécessaires de récolter des données relatives à ces patients pour les intégrer dans les résultats de l'étude, l'inclusion du patient nous paraît alors obligatoire aux yeux de la réglementation,
- D'intégrer les résultats de phases d'apprentissages dans les résultats finaux de l'essai clinique, idée partagée par près des trois quarts des participants.

Toutefois, cette proposition ne fait pas l'unanimité, deux participants ayant d'ailleurs explicité leur désaccord du fait d'un besoin de synthèse des résultats et du fait que ces phases pourraient corrompre les résultats finaux de l'étude. C'est la raison pour laquelle nous pouvons imaginer que ceux-ci soient présentés de façon distincte des résultats des patients suivants, afin de représenter au mieux l'efficacité et sécurité d'emploi attendue en vie réelle par tout nouvel utilisateur,

- Avant tout, d'exiger une phase d'apprentissage pour les DM non marqués CE et que le déroulement pratique de cette phase soit documenté dans le protocole de l'essai clinique.

Ainsi, nous pouvons proposer une liste des éléments qu'il serait nécessaire d'y retrouver :

- Le nombre minimum d'interventions / utilisations du DM pour chaque praticien,
- Le(s) critère(s) définissant la fin de la période d'apprentissage pour un praticien donné (nombre d'interventions réalisées, ...), et qui acte la fin de cette période pour le praticien en question (promoteur, investigateur principal, Comités de surveillance et de suivi, ...),
- Le cas échéant d'une réelle inclusion des patients de cette phase :
 - Les données à recueillir pour alimenter les critères de jugement des objectifs principal et secondaires, qui devraient probablement être les mêmes que celles de la suite de l'étude,
 - Les modalités de mise en œuvre de la matériovigilance de l'essai, qui devraient à minima être les mêmes que celles de la suite de l'étude.

L'enquête manquait probablement de précision dans l'élaboration des questions, et de façon pragmatique, il est probable qu'une phase d'apprentissage ne soit pas requise avec un même niveau d'exigence pour tout type de DM non marqué CE.

En effet, on peut imaginer une pondération en regard du risque de l'intervention dont il est question. Ainsi, même si un apprentissage est nécessaire à l'utilisation de tout DM, on pourrait envisager que les conditions visant à encadrer ces phases puissent être graduelles en fonction de la classification du dispositif médical par exemple. Toutefois, cela peut entraîner des difficultés dans la mise en œuvre multicentrique

internationale d'une étude, puisque comme présenté précédemment, cette classification peut varier d'un pays à un autre.

Par ailleurs, notons que lors de ces phases d'apprentissage, lorsque la situation le permet, le fabricant du dispositif médical accompagne en temps réel les investigateurs lors de l'utilisation du DM, afin de les former le mieux possible. Ainsi, les praticiens ne sont pas laissés seuls face à la découverte pratique d'un nouveau dispositif.

Enfin, nous avons relevé que dans certains protocoles d'essais cliniques, ces phases d'apprentissage pouvaient être mises en œuvre selon deux modalités :

- Soit par de réelles interventions,
- Soit par des sessions de simulation.

La simulation (35) (36) (37) est une discipline en fort développement, et cela touche aussi les essais cliniques. Ainsi, lorsque cela est possible, il semblerait plus éthique de permettre au praticien un apprentissage du dispositif médical en conditions de simulation qu'en vie réelle sur des patients. Un encouragement des promoteurs à développer des outils pour permettre l'apprentissage de la manipulation de leur dispositif de façon simulée, outil alors mis à disposition dès la phase d'investigation clinique, paraîtrait intéressant. Ces modèles pourraient aussi être repris lors de l'utilisation après commercialisation, afin de former tout nouvel utilisateur.

Prise en compte du référencement des dispositifs médicaux pour les investigations cliniques après commercialisation

Concernant les essais de type 4.1 et 4.2, si le DM à l'étude n'est pas référencé dans l'établissement donné, une phase d'apprentissage serait nécessaire pour la majorité des participants. Lors de l'évaluation des protocoles la grande majorité déclare prendre en compte le fait que le DM soit utilisé ou non en soin courant par les praticiens de l'établissement donné. Dans notre expérience, aucun CPP n'a sollicité la Pharmacie à Usage Intérieure de notre établissement afin de savoir si le DM à l'étude y est déjà utilisé. Ainsi, nous pouvons nous poser la question de comment cette information est récupérée par les CPP.

Cette vision contraste avec la minorité favorable à ce qu'il soit exigé que le DM soit connu de l'établissement afin de pouvoir participer à ce type d'étude. En effet, il reste

la possibilité de pouvoir réaliser ce type d'essai lorsqu'une phase d'apprentissage est mise en œuvre au préalable.

Ainsi, la majorité des réponses conforte notre position sur le fait qu'il y a un biais éthique concernant ces essais et qu'il serait souhaitable pour les CPP de pouvoir savoir si le DM à l'étude est déjà connu des utilisateurs de l'établissement :

- Si DM connu → Pas de phase d'apprentissage nécessaire
- Si DM non connu → Phase d'apprentissage nécessaire

Ainsi, un protocole prévoirait deux modalités de mise en œuvre selon l'expérience du centre vis-à-vis du DM étudié. Les CPP pourraient également directement évaluer un protocole prévoyant les deux modalités si le promoteur les prévoyait d'emblée, chose vers laquelle il faut probablement les inciter à tendre.

Forces et faiblesses

A notre connaissance, cette étude est la première portant sur les biais éthiques et réglementaires retrouvés dans les investigations de DM. Son originalité repose sur le sondage des autorités et comités compétents qui sont pleinement impliqués dans leur évaluation au plan national. Malgré un faible taux de réponse au questionnaire, l'ensemble des réponses analysées nous confirme que des biais éthiques et réglementaires semblent exister sur certains essais cliniques et notamment sur les phases d'apprentissage si elles ne sont pas assez bien décrites dans les protocoles. Une attention particulière des promoteurs à ce sujet serait donc nécessaire.

Suite à la diffusion du questionnaire, nous n'avons pas pu avoir le point de vue des autorités réglementaires sur le sujet. Ceci est dommageable puisque leur avis aurait été éclairant sur la manière dont sont évalués les dossiers sur le plan réglementaire au sein de l'ANSM, ce qui reste à l'heure actuelle assez peu connu. A notre connaissance, les comptes-rendus d'évaluation sont bien entendu non accessibles au public pour des raisons de confidentialité. Mais, selon notre expérience, les avis favorables de l'ANSM sont très succincts et ne détaillent pas non plus les éléments qui ont été regardés ou non. Toutefois, les protocoles transmis aux autorités réglementaires et au CPP étant les mêmes, le sondage du CPP à ce sujet reste éclairant sur la présence et la fréquence retrouvée de ces biais.

La Conférence Nationale des CPP (CNCPP) regroupe les 39 CPP (38) dont chaque CPP compte 28 membres. Nous avons obtenu dix réponses ce qui représente l'avis de seulement 1% de la totalité des membres. Toutefois, la grande majorité des participants avait une expérience régulière dans l'évaluation des essais cliniques de dispositifs médicaux. Au-delà de l'hyper-sollicitation et du manque de temps disponible des membres de CPP, qui ont tous de multi-activités professionnelles en plus de cette activité, il est probable que ceux qui n'ont pas ou très peu été confrontés à l'évaluation de ces études de DM se soient moins sentis concernés par le sujet ou assez expérimentés et n'aient donc pas souhaité participer à l'enquête. En effet, la majorité des participants à l'enquête étaient régulièrement confrontés à des dossiers d'essais cliniques de DM, plus de trois quarts en évaluant au moins une fois par an. Ainsi, le peu de réponses obtenues est tout de même tiré de membres expérimentés à ce sujet, et ces avis sont donc pertinents.

Il serait intéressant de pouvoir bénéficier d'un retour d'expérience de plus grande envergure afin de voir si la tendance qui se dégage ici se confirme. Par ailleurs, la plupart des investigations cliniques étant mises en œuvre sur divers pays de façon simultanée, recueillir l'avis d'autres nations serait pertinent. Nous pourrions donc envisager d'adresser cette enquête à d'autres comités d'éthique et autorités réglementaires Européens.

V. Conclusion

En conclusion, l'analyse approfondie de la nouvelle réglementation européenne des dispositifs médicaux révèle un paysage en mutation pour les entreprises et les organismes régulateurs. Les impacts majeurs de cette réglementation touchent de nombreux aspects, de la classification des dispositifs médicaux à la traçabilité, en passant par les évaluations cliniques et pouvant nécessiter une restructuration organisationnelle de la part des opérateurs impliqués dans la promotion et l'investigation clinique.

La nouvelle réglementation reflète une évolution vers une approche plus rigoureuse, axée sur la sécurité des patients et la qualité des dispositifs médicaux. L'intégration des logiciels en tant que dispositifs médicaux souligne l'importance croissante des technologies dans le domaine de la santé, tout en posant des défis de conformité supplémentaires aux développeurs de logiciels.

Les nouvelles directives imposent des exigences accrues en matière d'évaluations cliniques, soulignant la nécessité d'une approche méthodique et d'une expertise approfondie pour garantir la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux.

De plus, la mise en place d'un système d'Identification Unique des Dispositifs (IUD) renforce la traçabilité, la lutte contre les contrefaçons et la surveillance post-commercialisation, assurant ainsi un suivi continu tout au long du cycle de vie du dispositif.

La transition vers cette nouvelle réglementation ne se fait pas sans défis.

Les entreprises doivent revoir leur organisation, renforcer leurs compétences internes et adopter une approche plus collaborative avec les organismes régulateurs. La question du recrutement de personnel qualifié versus la formation interne se pose, et les entreprises doivent équilibrer les coûts et les avantages pour assurer une transition en douceur.

La discussion autour de cette nouvelle réglementation suscite diverses réflexions. D'une part, elle répond à un besoin impératif de garantir la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux, tout en renforçant la confiance des patients et des professionnels de la santé. D'autre part, elle représente un défi pour les entreprises en termes de conformité, de ressources et de délais. Néanmoins, cette réglementation incite à l'innovation et à l'amélioration continue, en encourageant les entreprises à développer des dispositifs médicaux de haute qualité.

En somme, la nouvelle réglementation européenne des dispositifs médicaux reflète un pas en avant vers une meilleure sécurité et qualité des dispositifs médicaux, bien que sa mise en œuvre ne soit pas sans difficultés. L'effort conjoint des entreprises, des organismes régulateurs et des professionnels de la santé sera essentiel pour naviguer avec succès dans ce nouvel environnement réglementaire.

Malgré les efforts de chacun des acteurs du circuit du dispositif médical, il demeure des biais notamment sur certains essais cliniques dont la nouvelle réglementation Européenne et les textes réglementaires n'apportent pas de réponses.

En effet, nous avons retrouvé peu de bibliographie sur ces biais et cette thèse essaye de mettre en lumière notamment ces phases d'apprentissages qui sont trop peu prévues, ou détaillés dans les protocoles d'essais cliniques.

Ainsi, les résultats de l'enquête confortent notre point de vue sur la présence de biais éthiques et réglementaires relatifs à l'inclusion des patients dans des essais cliniques où le chirurgien ne connaît pas le dispositif médical en l'absence de phase d'apprentissage documentée.

Un axe de poursuite de cette thèse serait la diffusion du questionnaire sur d'autres établissements en France (CHU et CH) et autorités compétentes à l'international afin de voir si les biais analysés dans cette thèse sont retrouvés dans d'autres centres et à quelle fréquence. Ainsi, la création d'une action de sensibilisation voire de documents dédiés aux promoteurs des essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux pourrait permettre de limiter ces biais.

Bibliographie :

1. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Dispositifs médicaux [En ligne]. Paris (FR) : Ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique ; 24 nov 2021 [cité 14 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Dispositifs-medicaux>
2. Panorama et analyse qualitative de la filière industrielle des dispositifs médicaux en France en 2021 [En ligne]. SNITEM [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : <https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2022/02/Snitem-Panorama-DM-2022.pdf>
3. Le site pour tout comprendre sur le DM [En ligne]. SNITEM ; 21 avr 2023 [cité 27 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.snitem.fr/le-dispositif-medical-dm/dm-et-cadre-reglementaire/la-reglementation-des-dispositifs-medicaux/>
4. Maijers MC, Niessen FB, Veldhuizen JFH, Ritt MJPF, Manoliu RA. MRI screening for silicone breast implant rupture: accuracy, inter- and intraobserver variability using explantation results as reference standard. Eur Radiol. juin 2014;24(6):1167-75.
5. Govindarajulu US, Stillo M, Goldfarb D, Matheny ME, Resnic FS. Learning curve estimation in medical devices and procedures: hierarchical modelling. Stat Med. 30 juill 2017 ;36(17) :2764-85.
6. L'impact de la réglementation concernant les Dispositifs Médicaux sur les différents acteurs de la santé [En ligne]. Synapse Medicine ; 30 janv 2023 [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : <https://synapse-medicine.com/fr/blog/article/impact-reglementation-dispositifs-medicaux>
7. Aronson JK, Heneghan C, Ferner RE. Medical Devices: Definition, Classification, and Regulatory Implications. Drug Saf. févr 2020;43(2):83-93.
8. Camus D, Thiveaud D, Josseran A, participants of GIENS XXXIV round table "Health Technologies". New European medical device regulation: How the French ecosystem should seize the opportunity of the EUDAMED and the UDI system, while overcoming the constraints thereof. Therapie. Févr 2019 ;74(1) :73-85.
9. EUDAMED est encore décalée [En ligne]. Qualitiso ; 11 juil 2022 [cité 27 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.qualitiso.com/eudamed-est-encore-decalee/>
10. L'identifiant unique du dispositif (IUD) en pratique [En ligne]. SNITEM [cité 17 août 2023]. Disponible sur : <https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2020/03/Snitem-Europharmat-Poster-UDI.pdf>
11. IUD et traçabilité des dispositifs médicaux en établissement de santé [En ligne]. Dm. Exhaustmed ; 31 janv 2023 [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : <https://dm.exhaustmed.com/actualites/comprendre-les-dispositifs-m-dicaux/2913/tra-abilite-des-dispositifs-m-dicaux-implantables-en-tablissement-de-sant>

12. Commission de matériovigilance et de registre des prothèses [En ligne]. SOFCOT [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : <https://www.sofcot.fr/sofcot/la-sofcot/commissions>
13. ISO/TR 20416 :2020 Dispositifs médicaux - Surveillance après mise sur le marché incombant aux fabricants [En ligne]. Norme ISO [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : <https://www.iso.org/fr/standard/67942.html>
14. SAC : la Surveillance Après Commercialisation des dispositifs médicaux [En ligne]. Qualitiso ; 3 juin 2018 [cité 16 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.qualitiso.com/sac-la-surveillance-apres-commercialisation-des-dispositifs-medicaux/>
15. Définition d'un essai clinique [En ligne]. CHU Toulouse [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>
16. Minneci PC, Deans KJ. Clinical trials. Semin Pediatr Surg. Déc 2018 ;27(6) :332-7.
17. Evolutions européennes en matière d'évaluations de certains projets de recherches sur l'homme [En ligne]. Paris (FR) : Ministère de la Santé et de la Prévention ; 27 sept 2021 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/article/evolutions-europeennes-en-matiere-d-evaluations-de-certains-projets-de>
18. Grodin MA, Annas GJ. Legacies of Nuremberg. Medical ethics and human rights. JAMA. 27 nov 1996;276(20):1682-3.
19. Goodyear MDE, Krljeza-Jeric K, Lemmens T. The Declaration of Helsinki. BMJ. 29 sept 2007;335(7621):624-5.
20. Jaillon P, Demarez JP. [History of the origin of Huriet-Sérusclat's law (December, 1988): protection of patients undergoing biomedical research]. Med Sci MS. mars 2008;24(3):323-7.
21. Lemaire F. [The Jardé law: What does change]. Presse Medicale Paris Fr 1983. Mars 2019 ;48(3 Pt 1) :238-42.
22. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
23. Nos missions - Encadrer les essais cliniques - ANSM [En ligne]. [Cité 1 févr 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques>
24. Lemaire F. [The mission of the Committee for Personal Protection (CPP) in France: neither ethical, nor scientific?]. Med Sci MS. oct 2005 ;21(10) :876-9.

25. Attractivité de la France pour la recherche clinique - Synthèse et enquête complète du Leem 2022 [En ligne]. Leem, les entreprises du médicament ; 24 nov 2022 [cité 6 sept 2023]. Disponible sur : <https://www.leem.org/publication/attractivite-de-la-france-pour-la-recherche-clinique-synthese-et-enquete-complete-du>
26. Bazin JE. Recherche clinique en anesthésie réanimation : la loi Jardé en pratique. *Anesth Réanimation*. Nov 2018 ;4(6) :479-85.
27. Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et dispositifs médicaux réalisées au sein des établissements de santé – guide professionnel [En ligne]. SFPC et CP CHU [cité 22 juill 2023]. Disponible sur : https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2020/01/guide_professionnel-CPCHU-EC_20200117.pdf
28. Investigations cliniques de dispositifs médicaux (DM) : Classification et process d'évaluation selon le règlement (UE) 2017/745 (RDM) et adaptations nationales [En ligne]. Paris (FR) : Ministère de la Santé et de la Prévention [cité 22 juill 2023]. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_classification_ic___20220209.pdf
29. Application du règlement européen, vers une catastrophe alerte le SNITEM [En ligne]. SNITEM [cité 22 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.snitem.fr/>
30. Minha S, Waksman R, Satler LP, Torguson R, Alli O, Rihal CS, et al. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 1 janv 2016;87(1):165-75.
31. Hung CS, Chang SW, Liao LM, Huang CC, Tu SH, Chen ST, et al. The learning curve of endoscopic total mastectomy in Taiwan: A multi-center study. *PLoS ONE*. 8 juin 2017;12(6): e0178251.
32. Co M, Chen C, Lee C, Yu S, Kwong A. Prospective clinical trial on the learning curve of high-intensity-focused ultrasound for the treatment of breast fibroadenoma. *Surg Today*. juill 2022;52(7):1048-53.
33. Sheth SA, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Rapid learning curve for Solitaire FR stent retriever therapy: evidence from roll-in and randomised patients in the SWIFT trial. *J Neurointerventional Surg*. avr 2016;8(4):347-52.
34. Govindarajulu US, Stillo M, Goldfarb D, Matheny ME, Resnic FS. Learning curve estimation in medical devices and procedures: hierarchical modeling. *Stat Med*. 30 juill 2017;36(17):2764-85.
35. Henriques JPS, Ouweneel DM, Naidu SS, Palacios IF, Popma J, Ohman EM, et al. Evaluating the learning curve in the prospective Randomized Clinical Trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus Intra-Aortic Balloon Pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: a prespecified subanalysis of the PROTECT II study. *Am Heart J*. avr 2014;167(4):472-479.e5.

36. Kreiser K, Ströber L, Gehling KG, Schneider F, Kohlbecher S, Schulz CM, et al. Simulation Training in Neuroangiography-Validation and Effectiveness. Clin Neuroradiol. juin 2021;31(2):465-73.
37. Carroll JD, Messenger JC. Medical simulation: the new tool for training and skill assessment. Perspect Biol Med. 2008;51(1):47-60.
38. Samosky JT, Thornburg A, Karkhanis T, Petraglia F, Strickler E, Nelson DA, et al. Enhancing medical device training with hybrid physical-virtual simulators: smart peripherals for virtual devices. Stud Health Technol Inform. 2013 ;184 :377-9.
39. Carte interactive des CPP de France [En ligne]. CNCPP (Conférence nationale des comités de protection des personnes). [Cité 19 sept 2023]. Disponible sur : <https://cncpp.fr/carte-interactive-des-cpp-de-france/>

ANNEXES

Annexe 1 : Enquête biais éthiques et réglementaires

Madame, Monsieur,

Nous nous permettons de vous solliciter dans le cadre d'une thèse d'exercice pour le titre de Docteur en Pharmacie portant sur les biais éthiques et réglementaires dans les essais cliniques de dispositifs médicaux (DM). Notre pratique au sein de l'unité des Essais cliniques de la Pharmacie à Usage Intérieur du CHU de Toulouse nous donne l'opportunité d'être confrontés à de nombreuses études. Certaines nous ont paru porter des biais de ces natures, que nous avons souhaité explorer par la lecture attentive de la réglementation en vigueur, mais pour lesquels la nouvelle réglementation Européenne du DM ne nous a pas apporté de réponses, complétée par une analyse de la littérature.

Aussi, par cette courte enquête, nous souhaiterions sonder sur ces sujets l'avis des membres des comités de protection des personnes (CPP) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui sont impliqués dans l'analyse de ces études préalablement à leur mise en place sur le territoire.

Nous vous remercions par avance du temps que vous aurez pu nous consacrer, et sommes à votre disposition pour tout complément à l'adresse lafon.j@chu-toulouse.fr

Respectueusement,

Jean-Baptiste LAFON, interne en Pharmacie au CHU de Toulouse

Dr Elodie CIVADE, pharmacien, praticien hospitalier au CHU de Toulouse, membre du CPP SOOM II

Dr Frédéric EYVRARD, pharmacien, praticien hospitalier au CHU de Toulouse

A propos de vous

Exercez-vous au sein d'un CPP ou de l'ANSM ? (Réponse à choix unique et obligatoire : CPP/ANSM)

Dans le cadre de cette activité, êtes-vous amené à donner des avis sur des essais cliniques dont le produit de santé à l'étude est un DM ? (Réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

Si oui, à quelle fréquence en moyenne ? (Réponse à choix unique, **facultative**).
Commentaires éventuels :

Une étude ou plus par mois

Une étude ou plus par semestre

Une étude ou plus par an

Moins d'une étude par an

Prise en compte de la phase d'apprentissage au DM

Un des biais éthiques rencontré concerne les DM non marqués « CE » dans l'indication étudiée, dont le protocole exclu de l'analyse statistique les données issues des phases d'apprentissages à la manipulation du DM par les praticiens. Le promoteur fournit alors des DM à chaque praticien qui interviendra dans le cadre de l'étude, qui doit réaliser un nombre donné d'interventions avant d'être « qualifié » pour pouvoir inclure des patients dans la recherche. Les patients qui sont l'objet de l'utilisation de ce DM durant la phase d'apprentissage de chaque praticien ne signent pas de consentement, contrairement aux patients inclus.

Concernant le déroulement pratique de ces phases d'apprentissage dans les protocoles

Avez-vous déjà rencontré ces phases d'apprentissages (aussi appelées « lead-in ») dans les protocoles de DM non marqués « CE » qui vous ont été soumis ? (Réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

Si non mentionnée dans le protocole, demandez-vous au promoteur des informations complémentaires à ce sujet ? (Réponse à choix unique obligatoire : oui/non).
Commentaires éventuels

Selon vous, le déroulement de ces phases d'apprentissage devrait-il systématiquement être décrit dans les protocoles étudiant des DM non marqués « CE » ? (Réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

Concernant les données issues de ces phases d'apprentissage dans les protocoles

Selon vous, est ce que les données d'efficacité et sécurité d'emploi du DM utilisé durant la phase d'apprentissage de chaque praticien doivent être intégrées aux résultats de l'étude ? (Réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

La prise en compte ou l'exclusion des données issues de cette période vous semble-t-elle assez bien décrite en général dans les documents qui vous sont transmis pour fonder votre avis (réponse à choix unique **facultative** : oui/non). Commentaires éventuels

Concernant l'inclusion et le consentement des patients dans les phases d'apprentissage dans les protocoles

Selon vous, est ce que les patients relevant de l'utilisation du DM durant la phase d'apprentissage de chaque praticien doivent signer un consentement éclairé ? (Réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

Selon vous, est ce que les patients relevant de l'utilisation du DM durant la phase d'apprentissage de chaque praticien doivent être inclus dans l'essai clinique ? (Réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

La signature ou non d'un consentement pour les patients de cette période vous semble-t-elle assez bien décrite en général dans les documents qui vous sont transmis pour fonder votre avis (réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

*La classification des essais cliniques de la nouvelle réglementation Européenne, prévoit les essais de type 4.1 (**Investigation Clinique de Suivi Clinique Après Commercialisation pour les DM avec un marquage « CE », de toute classe et utilisé dans leur destination avec des procédures additionnelles non lourdes et non invasives**) et les essais de type 4.2 (**Investigation Clinique pour les DM avec un marquage « CE », de toute classe et utilisé dans leur destination sans objectif d'établissement de la conformité avec ou non une procédure additionnelle invasive**). Or, si ces DM à l'étude ne sont pas référencés dans un établissement donné, il nous semble qu'une phase d'apprentissage soit nécessaire, et ce, malgré le marquage « CE » dans l'indication étudiée par le protocole.*

Partagez-vous cet avis ?

(Réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

Lors de l'analyse des protocoles d'essais cliniques, prenez-vous en compte l'utilisation ou non en soin courant du DM dans le centre investigateur donné ? (Réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

Selon vous, serait-il possible ou opportun d'exiger que les centres investigateurs participant à la recherche utilisent déjà le dispositif médical étudié dans leur pratique courante (DM référencé dans l'établissement), dans l'indication concernée ou une autre, afin de pouvoir participer à ces recherches ? (Réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

Selon vous, serait-il possible ou opportun d'exiger une phase d'apprentissage dans les centres investigateurs où le DM n'est pas référencé ? (Réponse à choix unique et obligatoire : oui/non). Commentaires éventuels

Dans le cas où le protocole ne prévoit pas de phase d'apprentissage, comment vous prononceriez-vous sur le caractère éthique d'inclure des patients dans ce type d'essais dont le DM n'est pas connu par les praticiens dans l'établissement ? (Réponse obligatoire à texte libre)

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des réponses au questionnaire

QUESTIONS	OUI	NON	SANS REPONSE
Nombre de personnes évaluant des essais cliniques avec du dispositif médical	9	1	NA
Nombre de personnes ayant déjà rencontré des phases d'apprentissages dans les protocoles	1	9	NA
Nombre de personnes demandant des informations supplémentaires au promoteur si les phases d'apprentissages ne sont pas mentionnées dans le protocole	5	5	NA
Nombre de personnes souhaitant que les phases d'apprentissages soient décrites dans les protocoles d'essais cliniques avec du DM non marqué CE	10	0	NA
Nombre de personnes souhaitant intégrer les données d'efficacité et de sécurité d'emploi du DM dans les résultats finaux de l'étude	7	3	NA
Nombre de personnes jugeant que la prise en compte ou l'exclusion des données issues des phases d'apprentissage sont bien décrites dans les documents pour fonder leur avis	1	6	3
Nombre de personnes jugeant que les patients relevant de l'utilisation de DM durant la phase d'apprentissage doivent signer un consentement éclairé	9	1	NA
Nombre de personnes souhaitant que les patients soient inclus dans l'essai clinique pour ceux relevant des phases d'apprentissages	6	4	NA
Nombre de personnes jugeant que la signature ou non d'un consentement pour ces phases n'est pas bien décrite	7	3	NA
Nombre de personnes jugeant qu'il serait opportun d'exiger pour les essais cliniques de type 4.1 et 4.2 que le DM étudié soit déjà référencé dans leur établissement	4	6	NA
Nombre de personnes prenant en compte lors de l'évaluation des protocoles pour les essais cliniques de type 4.1 et 4.2 si le DM est référencé ou pas dans l'établissement	9	1	NA

QUESTIONS	OUI	NON	SANS REPONSE
Nombre de personnes jugeant qu'il serait opportun d'exiger une phase d'apprentissage pour les essais cliniques de type 4.1 et 4.2 lorsque le DM n'est pas déjà référencé dans l'établissement	9	1	NA
Nombre de personnes se prononçant sur le fait qu'il n'est pas éthique d'inclure des patients dans ce type d'essais cliniques où le DM n'est pas connu par les praticiens de l'établissement et où aucune phase d'apprentissage n'est prévue	7	3	NA

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des réponses libres de l'enquête

<u>Question N°4</u>	<i>Si les phases d'apprentissages sont non mentionnées dans le protocole, demandez-vous au promoteur des informations complémentaires à ce sujet ?</i> <i>Commentaires éventuels</i>
Répondant N°2	Systematiquement
<u>Question N°5</u>	<i>Selon vous, le déroulement de ces phases d'apprentissage devrait-il systématiquement être décrit dans les protocoles étudiant des DM non marqués « CE » ?</i> <i>Commentaires éventuels</i>
Répondant N°2	Oui et notamment pour les non spécialistes, les protocoles se faisant encore trop souvent dans trop d'"entre-soi".
<u>Question N°6</u>	<i>Selon vous, est ce que les données d'efficacité et sécurité d'emploi du DM utilisé durant la phase d'apprentissage de chaque praticien doivent être intégrées aux résultats de l'étude ?</i> <i>Commentaires éventuels</i>
Répondant N°2	Accessoire par rapport à un besoin de synthèse des résultats de l'étude.
Répondant N°4	La phase d'apprentissage ne fait pas partie de l'étude d'évaluation, les données d'efficacité et sécurité ne doivent pas être prises en compte. Ces données risquent d'être corrompues par la non maîtrise du DM par certains praticiens.

<u>Question N°7</u>	<i>Selon vous, la prise en compte ou l'exclusion des données issues de cette période vous semble-t-elle assez bien décrite en général dans les documents qui vous sont transmis pour fonder votre avis ?</i> <i>Commentaires éventuels</i>
Répondant N°5	Variable
Répondant N°7	Pas toujours cela est très aléatoire selon les dossiers
<u>Question N°8</u>	<i>Selon vous, est ce que les patients relevant de l'utilisation du DM durant la phase d'apprentissage de chaque praticien doivent signer un consentement éclairé ?</i> <i>Commentaires éventuels</i>
Répondant N°2	Dans le cadre du développement des droits et de l'information des patients.
Répondant N°4	Durant la phase d'apprentissage, les patients sont soumis aux mêmes risques que les patients inclus pour l'évaluation. On doit donc leur demander leur consentement
<u>Question N°9</u>	<i>Selon vous, est ce que les patients relevant de l'utilisation du DM durant la phase d'apprentissage de chaque praticien doivent être inclus dans l'essai clinique ?</i> <i>Commentaires éventuels</i>
Répondant N°2	Ça doit, a minima, leur être proposé.
Répondant N°9	Si on étudie leurs données
<u>Question N°12</u>	<i>Dans le cas où le protocole ne prévoit pas de phase d'apprentissage, comment vous prononceriez-vous sur le caractère éthique d'inclure des patients dans ce type d'essais dont le DM n'est pas connu par les praticiens dans l'établissement ?</i>
Répondant N°1	Défavorable bien sûr. Cependant dans les essais où cette phase n'est pas décrite, elle est souvent réalisée.
Répondant N°2	A voir, selon les caractéristiques de l'étude, le protocole, le recrutement et l'information préalable des patients...
Répondant N°3	Exclure l'établissement où le DM n'est pas connu par les praticiens
Répondant N°4	Il n'est pas éthique de confier des patients à des praticiens qui n'ont aucune connaissance du DM. La phase d'apprentissage préalable est nécessaire
Répondant N°5	Au cas par cas, mais plutôt défavorable
Répondant N°6	La réponse dépend de l'ensemble du protocole, le patient restant la priorité pour la décision

Répondant N°7	La classification selon le niveau de risque du DM ; la connaissance du DM ; la technicité de sa mise en œuvre etc..
Répondant N°8	Demande d'une phase d'apprentissage
Répondant N°9	Pas terrible
Répondant N°10	Dans la mesure du possible, il serait sans doute souhaitable que les patients ne soient pas inclus dans ce type d'étude et s'ils doivent l'être malgré tout, une information adéquate à ce sujet devrait alors être sans doute donnée aux participants

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

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

LAFON Jean-Baptiste

Clinical investigations of medical devices: ethical and regulatory biases

Thesis supervisors: Doctor Elodie CIVADE and Doctor Frédéric EYVRARD

Defended on 11 October 2023 at the Toulouse Faculty of Pharmaceutical Sciences

The new European regulation 2017/745 on medical devices, which came into force in May 2022, has revolutionised the entire sector, from manufacturers to patients.

From now on, these new regulations will be more intransigent, whether in terms of classifying medical devices or obtaining the CE mark for improved safety and traceability.

However, despite these tougher regulations, a number of questions remain, such as the ethical and regulatory biases found in some clinical trials, for which the new regulations do not provide any solutions.

A period of transition will be necessary for all the players involved to get to grips with all these changes.

KEYWORDS: clinical trials, pharmaceutical law, medical devices

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE: Hospital Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences, 35 Chemin des Maraichers

31400 TOULOUSE

LAFON Jean-Baptiste

Investigations cliniques des dispositifs médicaux : Biais éthiques et réglementaires

DIRECTEURS DE THESE : Docteur Elodie CIVADE et Docteur Frédéric EYVRARD

Soutenue le 11 Octobre 2023 à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

La nouvelle réglementation Européenne 2017/745 des dispositifs médicaux entrée en application en Mai 2022 est venu bouleverser l'ensemble du milieu allant des industriels jusqu'au patient.

Désormais, cette nouvelle réglementation se veut plus intransigeante que ce soit sur la classification des dispositifs médicaux ou sur l'obtention du marquage CE pour une meilleure sécurité, une meilleure traçabilité.

Cependant, malgré ce durcissement de la réglementation, il subsiste de nombreuses interrogations comme certains biais éthiques et règlementaires retrouvés sur certains essais cliniques pour lesquels la nouvelle réglementation n'apporte pas de solutions aux problèmes.

Une période de transition sera nécessaire pour l'ensemble des acteurs pour appréhender au mieux l'ensemble de ces changements.

MOTS-CLES : essai clinique, droit pharmaceutique, dispositif médical

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie Hospitalière

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 Chemin des Maraichers

31400 TOULOUSE