UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2000 THESE N°. 330.

EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

UNIVERSITE de Limoges
Section Médecine Pharmacie
SCD

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

obtenu après soutenance du

MEMOIRE

du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

présenté et soutenu publiquement

le 20 octobre 2000 à Toulouse

par

Cécile CHALLIES

née le 7 juin 1972 à Montauban

JURY

Président :	Monsieur le Professeur POMETAN
Directeur de thèse :	Monsieur Dominique THIVEAUD
Assesseurs :	Madame Jeanine LAFONT
	Madame Brigitte SALLERIN

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur POMETAN

Professeur des Universités

Faculté de Pharmacie, Université Bordeaux II

Pharmacien Praticien Hospitalier, chef de service de la Pharmacie Centrale du C.H.U. St André à Bordeaux

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury,

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect

A NOTRE JURY DE THESE

Madame Brigitte SALLERIN

Maître de Conférences

Faculté de Pharmacie, Université Paul Sabatier Toulouse III

Pharmacien Attaché, service de Neurochirurgie, C.H.U. de Toulouse

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury,

Nous vous prions d'accepter nos très vifs remerciements et de trouvez ici l'expression de notre respectueuse considération.

Madame Jeanine LAFONT

Pharmacien Praticien Hospitalier, chef de service de la pharmacie CAMSP du C.H.U. de Toulouse

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être membre de notre jury.

Nous vous sommes reconnaissant de votre accueil au sein de votre service, de vos précieux conseils, de vos encouragements et de votre disponibilité durant toute cette année.

Nous vous prions de recevoir nos plus sincères remerciements.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur Dominique THIVEAUD

Pharmacien Praticien Hospitalier, pharmacie CAMSP du C.H.U. de Toulouse

Vous nous avez guidé, conseillé et soutenu pendant toute la réalisation de ce travail.

Nous vous remercions pour votre patience et vos encouragements.

Veuillez accepter l'expression notre profond respect.

A mes parents,

Pour leur soutien et pour leurs encouragements au cours de mes années d'études.

A mon frère,

Toujours présent dans les moments difficiles.

A Alexandre,

Pour tous les moments que nous partageons ensemble,

Pour ta patience et pour ton aide.

A tous mes amis,

Pour leur aide et leurs encouragements.

A ma famille,

Aux équipes pharmaceutiques,

pour leur accueil durant mes différents stages d'internat.

Nous remercions pour sa collaboration précieuse à ce travail,

Monsieur Antoine Audry

Directeur des Affaires Réglementaires

Medtronic France

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 10

I. LA REGLEMENTATION CONCERNANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX 12

I.1 DEFINITION DES DISPOSITIFS MEDICAUX 13

I.1.1 LA DEFINITION DES DISPOSITIFS MEDICAUX 14

I.1.2 LES PRODUITS FRONTIERES 17

I.2 LA NOUVELLE ORGANISATION EUROPEENNE 18

I.2.1 LES DIRECTIVES DE LA NOUVELLE APPROCHE 18

I.2.2 LES PRINCIPES DES DIRECTIVES DE LA NOUVELLE APPROCHE 19
I.2.2.1 Le marquage CE 19
I.2.2.2 Les exigences essentielles 20
I.2.2.3 La référence à des normes européennes 21
I.2.2.4 La clause de sauvegarde 21

I.2.3 LES DIFFERENTS ACTEURS DES DIRECTIVES DE LA NOUVELLE APPROCHE 22
I.2.3.1 Les pouvoirs publics 22
I.2.3.2 L'organisme notifié 22
I.2.3.3 Le fabricant 22
I.2.3.4 Les utilisateurs 22

I.3 LES DIRECTIVES RELATIVES AUX DISPOSITIFS MEDICAUX 23

I.3.1 COMPOSITION DE LA DIRECTIVE 93/42/CEE 23

I.3.2 LE CHAMP D'APPLICATION DES DIRECTIVES 24

I.3.3 LES EXIGENCES ESSENTIELLES 24
I.3.3.1 Les exigences générales 25
I.3.3.2 Les exigences relatives à la conception et à la construction 25
I.3.3.2.1 Les risques liés aux propriétés chimiques, physiques et biologiques (annexe I-7 de la directive 93/42/CEE) 26
I.3.3.2.2 Les risques liés aux infections et à la contamination microbienne (annexe I-8 de la directive 93/42/CEE) 27
I.3.3.2.3 Les risques liés à l'environnement dans lequel se trouvent les produits (annexe I-9 à I-12 de la directive 93/42/CEE) 27
I.3.3.2.4 Les risques liés à une utilisation contraire ou les informations fournies par le fabricant (annexe I-13 à I-14 de la directive 93/42/CEE) 28

I.3.4 CLASSIFICATION ET MODE DE PREUVE 28
I.3.4.1 La classification des dispositifs médicaux 29
I.3.4.1.1 Les critères de classification 29
I.3.4.1.2 Les règles de classification 30
I.3.4.2 Les modes de preuves 34
I.3.4.2.1 Dispositifs de classe I 34
I.3.4.2.2 Dispositifs de classe IIa 36
I.3.4.2.3 Dispositifs de classe IIb 37
I.3.4.2.4 Dispositifs de classe III 37
I.3.4.2.5 Cas particuliers 38

I.3.5 LA DIRECTIVE 98/79/CEE RELATIVE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO 38

I.3.6 LES MESURES COMPLEMENTAIRES AUX DIRECTIVES 40
I.3.6.1 Les mesures normatives 41
I.3.6.1.1 Le système européen de normalisation 41

I.3.6.1.2 Les normes horizontales 42
I.3.6.1.3 Les normes verticales 43
I.3.6.2 Les mesures réglementaires et la production de lignes directrices 43
I.3.7 LA MATERIOVIGILANCE 44
I.3.7.1 Définition 44
I.3.7.2 Le fondement juridique européen 45
I.4 LA TRANSPOSITION EN DROIT FRANÇAIS 46
I.4.1 LES TEXTES 46
I.4.2 L'ORGANISME NOTIFIE 47
I.4.3 LA MATERIOVIGILANCE 47
I.4.4 LES PRODUITS A RISQUES SANITAIRES PARTICULIERS 48
I.4.5 MAINTENANCE ET CONTROLE QUALITE DES DISPOSITIFS MEDICAUX 50
II. L'EVALUATION CLINIQUE 52
II.1 LA REGLEMENTATION EUROPEENNE 53
II.1.1 LES DIRECTIVES EUROPEENNES "DISPOSITIFS MEDICAUX" 53
II.1.1.1 L'évaluation clinique 54
II.1.1.2 L'intervention de l'organisme notifié dans l'évaluation clinique 55
II.1.1.3 L'investigation clinique 56
II.1.2 LA NORME EN 1441 : ANALYSE DES RISQUES 58
II.1.2.1 Objectif de la norme 59
II.1.2.2 Contenu de la norme 59
II.1.3 LA NORME EN 540 60
II.1.3.1 Objectif de la norme 62
II.1.3.2 Contenu de la norme 62
II.1.3.2.1 Les prescriptions générales 62
II.1.3.2.2 La déclaration d'Helsinki 63
II.1.3.2.3 La méthodologie 64
II.1.3.3 Projet de révision de la norme EN 540 66
II.1.4 LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES 67
II.1.5 DISCUSSION 68
II.2 LA REGLEMENTATION FRANÇAISE Erreur! Signet non défini.
II.2.1 REFERENCE DU DROIT DES DISPOSITIFS MEDICAUX AUX ESSAIS CLINIQUES 73
II.2.2 LA LOI HURIET-SERUSCLAT 73
II.2.2.1 L'origine de la loi 74
II.2.2.2 Le champ d'application 75
II.2.2.3 Les comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (CCPPRB) 76
II.2.2.4 Les deux types de recherches biomédicales 77
II.2.2.5 Le rôle et la responsabilité des acteurs de la recherche 77
II.2.2.5.1 Le promoteur 77
II.2.2.5.2 L'investigateur 79
II.2.2.5.3 La personne qui se prête à la recherche biomédicale 79
II.2.2.6 Comparaison entre la loi du 20 décembre 1988 et la norme EN 540 79
II.2.2.7 Discussion 84
II.2.3 LE TARIF INTERMINISTERIEL DES PRESTATIONS SANITAIRES (TIPS) 86
II.2.3.1 Définition 86
II.2.3.2 L'évaluation médicale et le TIPS 87
II.2.3.3 La réforme sur la prise en charge des dispositifs médicaux 88

III. PARTICIPATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX 90

III.1 LE PHARMACIEN HOSPITALIER ET LES DISPOSITIFS MEDICAUX 91

III.1.1 LA REGLEMENTATION CONCERNANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX ET LE PHARMACIEN HOSPITALIER 91

III.1.2 ROLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA GESTION DES DISPOSITIFS MEDICAUX 92
III.1.2.1 Les achats 92
III.1.2.2 Le stockage 93
III.1.2.3 Les essais cliniques 93
III.1.2.4 La dispensation aux services 93
III.1.2.5 La matériovigilance 94

III.2 IMPLICATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX 94

III.2.1 LE CADRE REGLEMENTAIRE 94

III.2.2 LE NIVEAUX D'INTERVENTION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS UN ESSAI CLINIQUE DE DISPOSITIFS MEDICAUX 95
III.2.2.1 Les dispositifs médicaux suivant un circuit pharmaceutique 95
III.2.2.2 L'information préalable du pharmacien hospitalier 96
III.2.2.3 L'approvisionnement 96
III.2.2.4 La detention et la dispensation 97
III.2.2.4.1 La réception 97
III.2.2.4.2 Le stockage 98
III.2.2.4.3 La dispensation 98
III.2.2.4.4 La clôture de l'essai 99

III.2.3 LA MISE EN PLACE DE PROCEDURES 99
III.2.3.1 Organisation pharmaceutique de l'essai clinique 100
III.2.3.2 Nécessité de la mise en place de procédure 101
III.2.3.3 Intérêts de la mise en place de procédure 102

III.3 MISE EN ASSURANCE QUALITE DE LA GESTION DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX A LA PHARMACIE CAMSP DE TOULOUSE. 102

III.3.1 LA PHARMACIE CAMSP 103
III.3.1.1 Situation 103
III.3.1.2 L'assurance qualité au sein du C.H.U. de Toulouse 103
III.3.1.3 L'assurance qualité au sein de la pharmacie CAMSP 104

III.3.2 MISE EN ASSURANCE QUALITE DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX 105
III.3.2.1 La démarche qualité 106
III.3.2.1.1 Procédure et modes opératoires 106
III.3.2.1.2 Indicateurs qualités 108
III.3.2.2 Bilan des essais cliniques de dispositifs médicaux gérés à la pharmacie CAMSP 108
III.3.2.3 Discussion 110

IV. CONCLUSION 112

ANNEXES 115

BIBLIOGRAPHIE 160

INTRODUCTION

Depuis quelques années, l'industrie du matériel médico-chirurgical est en pleine expansion et le marché des dispositifs médicaux connaît un essor considérable.
La mondialisation des marchés a rapidement nécessité une harmonisation à la fois des normes techniques et de la réglementation, afin de faciliter les échanges commerciaux et d'assurer la sécurité des patients et des utilisateurs.

L'Union Européenne, depuis la fin des années 1980, s'était donné pour objectif de réglementer la mise sur le marché européen de l'ensemble des dispositifs médicaux. A cette époque, les dispositifs médicaux étaient commercialisés en Europe sans véritable réglementation et surtout sans unification des différentes réglementations nationales existantes.
Le rapprochement des législations des différents états s'est fait suivant le concept mis en œuvre par la Commission Européenne en 1985, des directives "Nouvelle Approche" que chaque pays incorpore dans son propre système juridique sous la forme qu'il désire.
La nouvelle approche privilégie la normalisation en limitant le champ réglementaire à des exigences essentielles, relatives à la conception et à la fabrication.

Trois directives concernant les dispositifs médicaux ont été élaborées :
- la directive 90/385/CEE concernant les dispositifs médicaux implantables actifs,
- la directive 93/42/CEE concernant les dispositifs médicaux,
- la directive 98/79/CEE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Ces directives imposent le marquage CE à tous les dispositifs médicaux mis sur le marché européen. La marque CE est la preuve de la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé. Il permet également aux dispositifs médicaux de circuler librement dans l'Union Européenne sans avoir à multiplier les procédures d'enregistrement.
Les directives "dispositifs médicaux" prévoient également la création d'un système de matériovigilance qui veille au maintien de ces exigences au cours du temps.

Le fabricant doit, pour obtenir le marquage CE, démontrer l'évidence clinique de son dispositif médical. Pour cela, plusieurs choix lui sont proposés dont les essais cliniques.
Pour aider le fabricant, dans l'évaluation de ces dispositifs médicaux, deux normes européennes harmonisées ont été élaborées, la norme EN 1441 concernant la gestion des risques et la norme EN 540 pour l'évaluation clinique.
En France, les études cliniques sur l'être humain de dispositifs médicaux doivent être également réalisées conformément à la loi du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.
Mais ces essais sont peu nombreux et surtout effectués pour les dispositifs de classe IIb et III. En effet, la réglementation européenne ne les conseille que pour les dispositifs médicaux de classe III. De plus, les directives européennes ne parlent que de performance et non pas d'efficacité, comme si un dispositif qui ne répondrait pas à cette attente n'aurait pas de chance de rester sur le marché.
Les évaluations cliniques des dispositifs médicaux dans le cadre des directives "dispositifs médicaux" sont–elles donc vraiment un gage de sécurité, de qualité et d'efficacité ?
La France a pris des mesures par la loi du 1er juillet 1998 (12) pour renforcer la sécurité sanitaire au niveau des dispositifs médicaux.

En France, le pharmacien hospitalier est responsable de la gestion, de la préparation, du contrôle, de la détention et de la dispensation des médicaments, matériel ou objets mentionnés à l'article L.4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles (article L.5126.5 du Code de la Santé Publique). Il est aussi responsable de la gestion des dispositifs médicaux stériles en essais cliniques. Les responsablités et les attributions du pharmacien hospitalier en font un partenaire actif de la recherche biomédicale.
Afin de pouvoir assumer son rôle, la pharmacie CAMSP du C.H.U. de Toulouse a décidé d'inclure la gestion des dispositifs médicaux en essais cliniques dans le cadre d'une démarche d'assurance qualité. La mise en place d'un système d'assurance qualité pour les essais cliniques est un gage de sécurité, autant pour le promoteur et l'investigateur, que pour les personnes se prêtant à la recherche.

I. LA REGLEMENTATION CONCERNANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX

I. LA REGLEMENTATION CONCERNANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX

Depuis le 14 juin 1998, tous les dispositifs médicaux sont soumis à une législation unique européenne aboutissant au marquage CE. Le marquage CE matérialise la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles de sécurité. Il définit précisément l'utilisation qu'en a prévue le constructeur et à la quelle doit se conformer l'utilisateur final selon la notice d'instruction.

Avant l'application des directives 90/385/CEE concernant les dispositifs médicaux implantables actifs, 93/42/CEE concernant les dispositifs médicaux et 98/79/CEE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, chaque pays membre de l'union européenne possédait des réglementations spécifiques. En France par exemple, les dispositifs médicaux relevaient de diverses situations : l'homologation, la pharmacopée française, la certification, ou encore d'aucune réglementation.

Les frontières n'étaient pas alors totalement ouvertes pour les dispositifs médicaux provenant d'autres états membres. En effet, chaque pays exigeait que certains produits soient conformes à des normes établies au nom de la sécurité et de la santé publique, ce qui permettait aussi de protéger le marché national.

Le marché international des dispositifs médicaux, en plein développement, devait s'accompagner d'une harmonisation des réglementations et d'une reconnaissance mutuelle visant à faciliter les échanges commerciaux.

C'est ce que fit la communauté européenne en adoptant les directives concernant les dispositifs médicaux.

I.1 DEFINITION DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Durant ces dernières années, l'arsenal des produits de santé s'est enrichi de matériel et d'instrument très variés, allant des plus simples aux plus hautes technologies, et désignés sous le terme générique de dispositifs médicaux. En effet, ce domaine est en perpétuelle évolution du fait de l'irruption permanente des progrès techniques. Une première évolution due au progrès technologique donne naissance à de nouveaux appareils (imageries, automates) qui transforment les pratiques médicales (radiologie interventionnelle, endoscopie). Aujourd'hui,

l'informatique et la miniaturisation bouleversent à nouveau le domaine des dispositifs médicaux.

Le terme "dispositif médical" regroupe des produits les plus divers et issus de technologies très différentes. Sous ce terme, on retrouve aussi bien la seringue, l'imagerie par résonance magnétique, le stimulateur cardiaque ou les compresses.

Pendant longtemps, la seule définition admise a été : "tout ce qui n'est pas un médicament". Cette définition était complétée par de nombreux textes réglementaires ou législatifs afin de classifier ces produits (Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires, nomenclatures professionnelles).

En réalité, la première définition complète provient de la communauté européenne. Elle permet à la fois d'englober et de caractériser l'ensemble des dispositifs médicaux.

I.1.1 LA DEFINITION DES DISPOSITIFS MEDICAUX

La définition des dispositifs médicaux a été formulée par le champ d'application de la directive européenne 93/42/CE (7). Le terme dispositif médical provient de la traduction du terme anglo-saxon "medical device" et il est défini comme :

"tout instrument, appareil, équipement, matière, produit d'origine ni humaine, ni animale ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et les logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

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

et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens".

Les accessoires ont été également définis par la directive européenne. Un accessoire est défini comme, "tout article qui, bien que n'étant pas un dispositif, est destiné spécifiquement par son

fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation dudit dispositif conformément aux intentions du fabricant du dispositif".

Certains dispositifs médicaux sont traités de manière spécifique :

- les dispositifs médicaux implantables actifs. Ils sont définis par la directive européenne 90/385/CE (6) comme "tout dispositif dépendant pour son fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute autre source d'énergie que celle générée directement par le corps humain ou la pesanteur, qui est conçu pour être implanté en totalité ou en partie, par une intervention chirurgicale ou médicale, dans le corps humain ou, par une intervention médicale, dans un orifice naturel et qui est destiné à rester après l'intervention".
- les dispositifs médicaux sur mesure (annexe VIII de la directive 93/42/CE). Est considéré comme dispositif médical sur mesure "tout dispositif fabriqué spécifiquement suivant la prescription écrite d'un praticien dûment qualifié, indiquant, sous la responsabilité de ce dernier, les caractéristiques spécifiques de conception et destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé".
- les dispositifs médicaux destinés à des investigations cliniques (annexe VIII de la directive 93/42/CE). Ils sont définis comme tout dispositif "destiné à être mis à disposition d'un médecin dûment qualifié en vue de faire des investigations cliniques (annexe X point 2.1) et effectuées dans un environnement clinique humain adéquat".
- les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (8). Est considéré comme dispositif médical *in vitro* , "tout dispositif qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, une anomalie congénitale, ou permettant de contrôler des mesures thérapeutiques, ou de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels".

Les produits de santé exclus du champ d'application des directives "dispositifs médicaux" et de la définition des dispositifs médicaux sont :

- les médicaments couverts par la directive 65/65/CE
- les produits cosmétiques couverts par la directive 76/68/CE

- le sang humain, les produits sanguins, le plasma, les cellules sanguines d'origine humaine,
- les organes, les tissus ou les cellules d'origines animales, sauf si, pour la fabrication d'un dispositif, on utilise un tissu d'origine animale rendu non viable ou des produits non viables dérivés de tissu d'origine animale.

La définition des dispositifs médicaux, comme on peut le constater, est une définition par présentation. Les paramètres pris en compte pour les caractériser sont :
- la nature du dispositif : "instrument, appareil, équipement, matière, logiciels, tout autre article" ; "dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques, ni par métabolisme".
- la destination du dispositif : "de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie, ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap, d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, de maîtrise de la conception".
- le mode d'utilisation du dispositif : "utilisé seul ou en association", "avec ou sans accessoire", "implanté par une intervention chirurgicale", "dont la fonction peut être assistée par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ou par métabolisme".
- le lieu d'utilisation du dispositif : "chez l'homme", "dans le corps humain ou dans un orifice naturel", "pour remplacer la surface épithéliale ou la surface de l'oeil".

La définition des dispositifs médicaux est donc extrêmement large ce qui permet la prise en compte d'un grand nombre de matériels. Ainsi, on est passé de 70 catégories de dispositifs médicaux soumis à homologation, à plus de 4 000 concernés par la directive européenne, ce qui représente plus de 700 000 références.
Aujourd'hui, on distingue quatre catégories de produits dans le domaine de la santé : les médicaments, les dispositifs médicaux, les cosmétiques et les biocides. Ainsi, la procédure d'autorisation ou d'évaluation de la conformité sera soumise, soit aux directives relatives aux matériels médicaux, soit aux directives relatives aux médicaments. Mais pour certains produits, la frontière entre médicament et dispositif médical reste difficile à définir.

I.1.2 LES PRODUITS FRONTIERES

Le critère principal de qualification entre un médicament et un dispositif médical est la méthode par laquelle l'action principale voulue est atteinte (26).
Le dispositif médical agit à titre principal par une action physique alors que le médicament agit par une action pharmacologique, immunologique, ou par métabolisme.
Mais bien sûr, il existe des exceptions à la règle. Par exemple, les produits de contraste qui agissent par action physique, sont considérés comme des médicaments. Un groupe de travail de la commission des communautés européennes (groupe de travail : Frontière dispositifs médicaux/médicaments) a élaboré une classification et une liste des produits entrant dans l'une ou l'autre des catégories (17). Ainsi, sont considérés comme des dispositifs médicaux, les ciments osseux, les solutions pour lentilles de contact et comme médicament, les larmes artificielles, les préparations spermicides...

En théorie donc, l'approche sera dichotomique, le produit sera soit un dispositif soit un médicament et il n'y a pas de statut cumulatif.
Les produits destinés à l'administration d'un médicament sont régis comme des dispositifs médicaux. Mais si ce dispositif est mis sur le marché de telle sorte qu'il forme avec le médicament un seul produit intégré qui est destiné à être utilisé dans l'association donnée et qui n'est pas réutilisable, ce produit est régi comme un médicament par la directive 65/65/CEE.
A l'inverse, un dispositif qui incorpore comme partie intégrante une substance qui seule peut être considérée comme un médicament mais qui agit de façon accessoire à l'action du dispositif, ce dispositif est régi comme un dispositif médical par la directive 93/42/CEE (21).
Mais la question de la procédure à suivre est plus délicate pour les dispositifs incorporant une substance médicamenteuse pouvant agir sur le corps et ayant une action accessoire, comme le ciment osseux incorporant un antibiotique ou une poche à sang héparinée. Le régime suivi est bien celui des dispositifs médicaux mais en plus l'organisme notifié doit s'assurer de la sécurité, de la qualité et de l'utilité de la substance médicamenteuse auprès d'une autorité compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) pour les médicaments.
De même, la coexistence des deux types de procédure, celle des médicaments et celle des dispositifs médicaux, s'applique pour les dispositifs médicaux destinés à l'administration d'un médicament (26) :

- un statut de dispositifs médicaux avec intervention des autorités compétentes pour l'A.M.M. s'applique au dispositif de type stylo injecteur et seringue, pompes à injection de médicaments,
- un statut de médicament avec intervention des autorités compétentes pour le marquage CE s'applique au médicament de type seringue pré-remplie, aérosol contenant des médicaments.

I.2 LA NOUVELLE ORGANISATION EUROPEENNE

C'est par la signature du traité de Rome en mars 1957 qu'a été instituée la communauté économique européenne. L'Acte Unique signé le 17 février 1986 et modifiant le traité de Rome prévoit de supprimer les entraves réglementaires nationales aux échanges en vue de l'établissement du marché unique. Ce marché intérieur vise la libre circulation des marchandises, des personnes et des biens.

Pour les dispositifs médicaux qui nécessitent des mesures en matière de sécurité strictes, les entraves réglementaires nationales étaient particulièrement importantes (homologation ...). Elles ne pouvaient être supprimés qu'en y substituant une réglementation communautaire harmonisée garantissant un niveau de protection élevé pour l'utilisateur et le consommateur en matière de sécurité et de santé. Cependant il était impossible d'établir des normes européennes en remplacement de toutes les règles nationales disparates. Cette démarche aurait exigé trop de temps, aurait été trop lourde et considérée comme trop dirigiste et contraignante par les états membres. Pour pallier à cet obstacle, les institutions européennes ont institué les "directives nouvelles approches" dont font partie les directives concernants les dispositifs médicaux.

I.2.1 LES DIRECTIVES DE LA NOUVELLE APPROCHE

Confrontée à l'objectif de l'acte unique européen et à l'achèvement du marché intérieur pour le 1er janvier 1993, l'Europe a défini et mis en oeuvre la nouvelle approche.

Le conseil a pris le 7 mai 1985 une résolution concernant une nouvelle approche en matière d'harmonisation technique et de normalisation, application pratique de l'article 100A (24). Les buts poursuivis par cette résolution sont : "de pouvoir régler d'un seul coup, avec l'adoption d'une seule directive, les problèmes réglementaires d'un très grand nombre de produits et sans que cette directive soit soumise à la nécessité d'adaptation ou de modifications fréquentes". La

commission entend ainsi pouvoir arrêter la prolifération de directives particulières excessivement techniques, produit par produit.
La nouvelle approche introduit donc une nouvelle technique de rédaction des directives, "l'ancienne approche" péchant essentiellement par la lenteur, et l'inefficacité des travaux de rédaction des directives et la rigidité de ces dernières.

Les directives de la nouvelle approche sont des textes destinés aux états membres qui ont l'obligation de les transcrire en droit national sans y apporter aucune modification, dans un délai fixé, après la date de parution au Journal Officiel des Communautés Européennes. Si le délai de transposition n'est pas respecté par les états membres, une procédure en manquement est faite à son encontre par la Commission des Communautés Européennes. Les directives n'ont aucun effet rétroactif sur les produits déjà mis sur le marché. Elles prévoient une harmonisation totale afin de permettre la libre circulation des produits au sein du marché intérieur. Ce sont de grandes directives mais en nombre réduit, c'est à dire concernant de grands domaines (une vingtaine maintenant).
Le principe de base de cette nouvelle approche est de limiter l'intervention de l'autorité publique communautaire aux exigences essentielles au niveau des produits industriels avec des objectifs de sécurité et de qualité.

I.2.2 LES PRINCIPES DES DIRECTIVES DE LA NOUVELLE APPROCHE

Les directives s'appuient sur quatre principes fondamentaux :
- le marquage CE
- les exigences essentielles
- la référence à des normes européennes harmonisées facultatives
- la clause de sauvegarde (article 36 du Traité de Rome)

I.2.2.1 LE MARQUAGE CE

Le marquage CE est l'expression et la finalité de la nouvelle approche. L'apposition de sigle CE sur les produits symbolise la conformité du produit aux directives qui le concernent.

Il autorise la mise sur le marché de ces produits dans les états membres, sans inspection, ni contrôle additionnel, ni démarche administrative supplémentaire au niveau national. Il constitue de ce fait une reconnaissance mutuelle des législations harmonisées entre les états membres de l'Union et représente un signe de confiance mutuelle.

Sans l'apposition du marquage CE, le produit qui relève d'une directive le concernant ne peut plus être mis sur le marché européen. Le marquage CE constitue donc un véritable passeport pour l'accès à l'espace économique européen.

La signification du marquage CE est la présomption de conformité aux exigences essentielles de la directive dont dépend le produit. L'apposition du marquage CE par le fabricant, selon la nature du produit considéré peut être libre (autocertification) ou soumis à l'obtention préalable d'une attestation de conformité délivrée par un organisme notifié. Le produit pourra répondre aux normes internationales, européennes ou nationales.

Le marquage CE sera apposé de manière lisible et indélébile sur le produit, sur sa plaquette signalétique et/ou sur l'emballage. Il sera présent sur les documents d'accompagnement. Il est suivi du numéro de l'organisme notifié étant intervenu. Mais on ne connait pas le mode de preuves à l'origine du marquage.

I.2.2.2 LES EXIGENCES ESSENTIELLES

Pour apposer le marquage CE, les produits devront répondre à des conditions minimales prévues par la directive et nommées "exigences essentielles". Celles-ci sont des principes généraux ayant pour vocation de préciser les éléments relatifs à la sécurité d'utilisation des dispositifs concernés par la directive. Les exigences essentielles peuvent être générales (sécurité, santé, performance) ou plus spécifiques à la conception et à la fabrication.

Une résolution du conseil du 21 décembre 1989 a permis une approche globale en matière d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles. Le but était de rendre homogènes et transparentes les structures et les méthodes nationales en matière d'évaluation de la conformité (organismes de certification ou d'inspection). Les directives vont fixer un certain nombre de procédures, laissées au choix du fabricant, pour faire la preuve de la conformité de son produit aux exigences essentielles. Les organismes devant intervenir dans les procédures d'évaluation de la conformité sont désignés par les états membres et notifiés à la commission et aux autres états membres. Ils sont communément appelés "organismes notifiés". C'est eux qui délivrent

l'attestation de conformité aux exigences essenteilles sauf s'il s'agit d'une autocertification. Dans ce cas, le fabricant fera une déclaration auprès des autorités compétentes de l'état membre qu'il aura choisi et tiendra à sa disposition un dossier technique du produit.

I.2.2.3 LA REFERENCE A DES NORMES EUROPEENNES

Les directives n'apportent pas de détails quant aux spécifications techniques des dispositifs qu'elles couvrent, elles renvoient pour ce domaine précis aux normes harmonisées produites au plan européen. La Commission Européenne va donc sous-traiter aux organismes classiques de normalisation toute une série de règles techniques, ce qui conduit à une répartition des pouvoirs entre réglementation et normalisation (26).

Ces normes européennes restent facultatives, elles ne sont pas obligatoires pour l'obtention du marquage CE mais le fabricant supporte la charge de la preuve de la conformité aux exigences essentielles. Si l'industriel fabrique ses produits conformément à ces normes harmonisées, il bénéficie d'une présomption de conformité aux exigences essentielles établie par la directive (exemple : article 5 de la directive 93/42/CEE).

I.2.2.4 LA CLAUSE DE SAUVEGARDE

La clause de sauvegarde, basée sur l'article 36 du traité de Rome, permet à chacun des états membres de prendre des mesures restrictives à la libre circulation d'un produit même marqué CE. Notamment, il pourra prendre une mesure de retrait lorsque la sécurité ou la santé des personnes sera en jeu.

L'état membre devra avertir et justifier sa décision auprès de la Commission Européenne.

Si cette décision est décrétée comme abusive par la Cour de Justice des Communautés Européennes, l'état devra mettre fin au manquement et l'arrêt pourra donner lieu à une sanction financière. Les poursuites pour manquement peuvent être l'objet de la Commission ou d'un état membre.

I.2.3 LES DIFFERENTS ACTEURS DES DIRECTIVES DE LA NOUVELLE APPROCHE

I.2.3.1 LES POUVOIRS PUBLICS

Le premier acteur est l'autorité compétente, c'est à dire l'état ou son mandataire (l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en France), qui ne délivrera plus d'autorisation préalable mais dont le rôle est d'accréditer et de notifier les organismes habilités. Il transpose les directives en droit interne, organise et contrôle la surveillance du marché en liaison avec les institutions européennes et les autres états membres.

I.2.3.2 L'ORGANISME NOTIFIE

L'organisme notifié est la tierce partie compétente pour accomplir les tâches relatives à l'évaluation de la conformité prévue par la directive. Il est désigné par un état membre selon des critères de compétence et des exigences fixées dans la directive. Il est notifié à la Commission et aux autres états membres.
Cet organisme va délivrer l'autorisation de mise sur le marché (sauf pour l'autocertification), effectuer des essais de laboratoire et procéder à des audits.

I.2.3.3 LE FABRICANT

Le responsable de la mise sur le marché va avoir des libertés beaucoup plus grandes. Il pourra pour certains produits décider seul, sans aval préalable de la mise sur le marché. Sa responsabilité dans ces cas-là sera beaucoup plus forte.
Le fabricant aura aussi le choix de l'organisme notifié et des procédures permettant d'évaluer la conformité.

I.2.3.4 LES UTILISATEURS

L'utilisateur des dispositifs médicaux a un rôle accru notamment dans la phase d'achat et de maintenance du matériel.

Il est également tenu de faire remonter aux autorités compétentes les informations relatives aux incidents qu'il constate.

I.3 LES DIRECTIVES RELATIVES AUX DISPOSITIFS MEDICAUX

Trois directives concernent les dispositifs médicaux :

- La directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs adoptés le 20 juin 1990, devenue d'application obligatoire le 1er janvier 1995 (6). Cette directive concerne, entre autres, les stimulateurs cardiaques, les implants cochléaires, les pompes implantables, ainsi que tous les accessoires qui sont nécessaires à leur fonctionnement.
- La directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux adoptée le 14 juin 1993, devenue d'application obligatoire le 14 juin 1998 (7). Cette directive concerne tous les dispositifs médicaux. C'est la directive cadre. Elle apporte les définitions générales et les précisions quant aux modalités nécessaires pour apposer le marquage CE.
- La directive 98/79/CEE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, devenue d'application le 7 juin 2000 (8). La France devait transposer cette directive le 7 décembre 1999 mais elle ne l'a toujours pas fait.

L'objectif de ces trois directives est de couvrir l'ensemble des dispositifs médicaux afin de garantir la qualité des soins et la sécurité des malades et de favoriser la libre circulation des produits dans l'Union Européenne et l'association de libre échange.

I.3.1 COMPOSITION DE LA DIRECTIVE 93/42/CEE

La directive 93/42/CEE est composée de 23 articles et de 12 annexes :

- le 1er article définit le champ d'application de la directive ainsi que la définition des différents termes employés dans la directive.
- les articles 2 à 8 reprennent les dispositions relatives à la nouvelle approche (mise sur le marché, libre circulation...).
- les articles 9 à 14 décrivent la classification applicable aux dispositifs médicaux et les procédures d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles.

- l'article 15 précise les règles applicables aux investigations.
- les articles 16 à 22 expliquent les conditions de mise en oeuvre des dispositions relatives à la directive.
- l'annexe I définit les exigences essentielles de santé et de sécurité auxquelles les dispositifs médicaux doivent satisfaire.
- les annexes II à VIII décrivent les modes de preuves et les contrôles utilisés pour vérifier la conformité.
- l'annexe IX définit les critères utilisés pour la classification des dispositifs médicaux.
- l'annexe X précise les dispositions complémentaires concernant l'évaluation clinique.
- l'annexe XI décrit les critères minimaux pour la désignation des organismes notifiés.
- l'annexe XII concerne le sigle du marquage CE.

I.3.2 LE CHAMP D'APPLICATION DES DIRECTIVES

Les trois directives relatives aux dispositifs médicaux couvrent un champ d'application très vaste englobé sous le terme de dispositifs médicaux et de leurs accessoires. Ce champ va du consommable au matériel lourd d'équipement.
Les directives ne proposent pas de listes limitatives mais des définitions qui permettent d'incorporer tout nouveau dispositif dans le champ d'application.

I.3.3 LES EXIGENCES ESSENTIELLES

Conformément à la politique européenne d'harmonisation technique de la nouvelle approche, les directives 90/365/CEE, 93/42/CEE et 98/79/CEE, ont été élaborées afin de définir les exigences essentielles devant être satisfaites.
Au départ, ces obligations étaient nommées exigences essentielles de sécurité mais certains états, dont la France, ont fait disparaître le terme de sécurité pour étendre les exigences sur des critères de qualité, de performance et de santé.
Ces obligations sont d'ordre général et elles n'ont pas vocation de préciser les moyens d'y répondre. Ce sont les normes qui définissent les moyens et les méthodes permettant de répondre à ces obligations en apportant des spécifications techniques.

I.3.3.1 LES EXIGENCES GENERALES

Le principe général, énoncé dans le premier alinéa de l'annexe I de la directive 93/42/CEE, est la sécurité d'utilisation : "les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients, ni la sécurité et la santé des utilisateurs ou d'autres personnes lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues".

Ce principe de sécurité est ensuite complété par un principe de rapport bénéfice/risque : "les risques éventuels liés à leur utilisation doivent être acceptables au regard des bienfaits apportés au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité".

Le fabricant doit aussi faire une analyse des risques. Il doit les réduire, le cas échéant prendre des mesures appropriées et en informer les utilisateurs. Les risques seront donc analysés, évalués, mesurés et traités s'ils ne peuvent être éliminés.

Ensuite un nouveau concept apparaît celui de performance. Le dispositif doit atteindre les performances qui lui sont assignées par le fabricant. La performance est l'action d'un dispositif médical particulier par référence à son utilisation prévue lorsqu'il est correctement mis en oeuvre sur les sujets appropriés (14). La performance est différente de l'efficacité, elle n'inclut pas la réponse de l'organisme.

Les performances énoncées par le fabricant doivent être respectées durant toute la durée de vie spécifiée par le fabricant et ne pas être altérées pendant les phases de stockage et de transport.

Les notions de risque et de sécurité sont les deux notions de la définition des exigences essentielles. Le risque zéro n'existant pas, le fabricant doit le réduire au minimum "en tenant compte de l'état de la technique généralement connu". Cette idée de concept d' "état de l'art" permet de définir un seuil de référence à la qualité. Si un type de risque apparaît et qu'il n'est pas prévu dans les exigences essentielles listées, il est possible de le couvrir du fait des considérations générales et à travers la notion d'analyse des risques.

I.3.3.2 LES EXIGENCES RELATIVES A LA CONCEPTION ET A LA CONSTRUCTION

Les exigences particulières dépendent de la nature du dispositif et concernent la conception, la fabrication, la mise sur le marché des dispositifs médicaux et l'information des

utilisateurs (20). Elles sont divisées en quatre grandes familles représentant quatre sortes de risques auxquels le fabricant doit porter une attention particulière :

- les risques liés à ses propriétés chimiques, physiques et biologiques,
- les risques infectieux et les risques de contamination microbienne,
- les risques liés à l'environnement dans lequel se trouvent les produits,
- les risques liés à une utilisation contraire.

La norme européenne harmonisée EN 1441 (15) donne à l'industriel la conduite à suivre pour évaluer et réduire à un niveau acceptable les risques liés à l'utilisation de son dispositif. Elle constitue en cas d'absence de référentiel normatif spécifique, le seul élément d'évaluation de la sécurité d'un dispositif médical.

I.3.3.2.1 Les risques liés aux propriétés chimiques, physiques et biologiques (annexe I-7 de la directive 93/42/CEE)

Une attention particulière doit être apportée pour tous les dispositifs médicaux (annexe I-2 de la directive 93/42/CEE) :

- à la toxicité et l'inflammabilité des matériaux utilisés,
- à la compatibilité réciproque entre les matériaux utilisés et les tissus, cellules et liquides corporels, compte tenu de la destination du dispositif.

Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à :

- minimiser les risques dûs aux interactions avec le milieu ambiant (contaminants et résidus pour le personnel participant au transport, au stockage et à l'utilisation ainsi que pour les patients ; substances dégagées par le dispositif ; pénétration non intentionnelle de substance dans le dispositif),
- pouvoir être utilisés en toute sécurité avec les matériaux, substances, gaz et médicaments avec lesquels ils entrent en contact.

I.3.3.2.2 Les risques liés aux infections et à la contamination microbienne (annexe I-8 de la directive 93/42/CEE)

Le dispositif médical sera conçu de manière à minimiser le risque d'infection pour le patient, l'utilisateur ou un tiers, et la contamination du dispositif.

Les dispositifs médicaux contenant des tissus, des cellules ou des substances d'origine animale sont soumis à des exigences très strictes : origine des animaux, contrôle vétérinaire, traçabilité lors de la transformation, méthodes d'inactivation virale et des ATNC (agent transmissible non conventionnel) validées.

Les produits livrés stériles doivent être fabriqués et stérilisés selon des méthodes appropriées et validées. Ils doivent répondre à des conditions particulières de conditionnement et de fabrication.

L'emballage doit protéger les dispositifs des détériorations et des risques de contaminations.

I.3.3.2.3 Les risques liés à l'environnement dans lequel se trouvent les produits (annexe I-9 à I-12 de la directive 93/42/CEE)

On devra veiller notamment à ce que chaque élément d'un système n'altère pas les propriétés, caractéristiques et performances des autres éléments du système pris un par un.

Il faudra tenir compte et analyser les risques liés aux conditions environnementales raisonnablement prévisibles (champ magnétique, pression, température, influences électriques externes, décharges électromagnétiques), aux interférences réciproques avec d'autres dispositifs et aux risques découlant du vieillissement. Les risques d'incendie et d'explosion doivent être analysés et réduits au minimum.

Des recommandations spécifiques ont été faites sur les dispositifs ayant une fonction de mesurage, sur la protection contre les rayonnements, sur la protection contre les risques électriques, sur les exigences pour les dispositifs médicaux raccordés à une source d'énergie ou équipés d'une telle source.

I.3.3.2.4 Les risques liés à une utilisation contraire ou les informations fournies par le fabricant (annexe I-13 à I-14 de la directive 93/42/CEE)

Le fabricant doit fournir, à l'utilisateur avec chaque dispositif médical, les informations nécessaires pour pouvoir être utilisé en toute sécurité et permettre d'identifier le fabricant, en tenant compte de la formation et des connaissances des utilisateurs potentiels.
Pour cela il dispose de deux supports : l'étiquetage et la notice d'instruction.
Les exigences pour ces deux supports d'information sont très détaillées et précises.
L'information accompagnant le produit joue un rôle fondamental : le fabricant définit ainsi pour chacun de ses produits toutes les informations concernant ses caractéristiques, les conditions et modalités dans lesquelles il doit être transporté, stocké, utilisé, maintenu, étalonné et ce, pour toute la durée de vie du produit, y compris les précautions à prendre à destination du patient.
Ces informations sont contractuelles puisqu'elles font partie intégrante du marquage CE.
Il faut cependant noter que l'ensemble des exigences essentielles repose sur le respect de ces conditions par l'utilisateur. Ces informations se rapprochent de la notion d'autorisation de mise sur le marché du médicament et la responsabilité du fabricant ne pourra être engagée, en cas d'incident ou d'accident, que si l'utilisateur a bien respecté les indications qui sont portées à sa connaissance par le fabricant.

Pour répondre aux exigences essentielles, le fabricant peut faire appel aux normes européennes correspondantes et à la norme EN 1441 (15) spécifique à l'analyse des risques.

I.3.4 CLASSIFICATION ET MODE DE PREUVE

Il existe une très grande diversité de dispositifs dont l'utilisation présente des risques de nature et d'importance très différentes. Les procédures pour établir la conformité aux exigences essentielles doivent être adaptées à ces risques, donc à la catégorie des dispositifs concernés. La nécessité d'une classification s'est alors imposée ce qui a permit d'aboutir à une classification en quatre classes : I, IIa, IIb, III.
Plus le risque à l'utilisation du dispositif est élevé, plus la classe est élevée.
A chaque classe est associé un ou plusieurs modes de preuve pour démontrer la conformité aux exigences essentielles.

I.3.4.1 LA CLASSIFICATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Après s'être assuré que le produit correspond bien à un dispositif médical au sens de la directive 93/42/CEE, la classification se fait conformément aux règles définies dans l'annexe IX de cette directive (46).

La classification est fondée sur des critères de durée d'utilisation, d'invasivité et d'activité (dispositif ayant une source d'énergie).

Le fabricant ne choisit pas la classe, même si c'est lui qui choisit la destination de son produit, en indiquant son mode d'utilisation. Il applique des règles qui entraînent le dispositif dans une classe déterminée (50).

Il devra passer en revue toutes les règles de la partie III de l'annexe IX de la directive 93/42/CEE, car plusieurs règles sont applicables à un même produit. Dans ce cas, c'est toujours la règle la plus stricte qui s'applique, la classe la plus élevée étant toujours retenue pour le dispositif (48).

I.3.4.1.1 Les critères de classification

La classification est essentiellement basée sur les risques potentiels en liaison avec l'utilisation et les défaillances possibles des dispositifs, en tenant compte des technologies utilisées.

Les caractères retenus pour la classification sont les suivants :

- l'invasivité (pénétration partielle ou entière dans le corps) et son type d'invasivité (orifice naturel, implanté par voie chirurgicale à court ou long terme),
- la durée d'utilisation :
    - usage temporaire : normalement utilisé en continu pendant une durée de moins de 60 minutes
    - usage à court terme : normalement utilisé en continu pendant une période allant jusqu'à 30 jours
    - usage à long terme : normalement utilisé en continu pendant une période de plus de 30 jours
- la possibilité ou non de réutilisation,
- la visée thérapeutique ou diagnostique,

- le contact entre le dispositif et la partie du corps (système nerveux central, système circulatoire, peau saine ou lésée ...),
- l'activité du dispositif (dépendance d'une source d'énergie autre qu'humaine).

Les accessoires sont classés indépendamment des dispositifs auxquels ils sont associés.
Par contre, les logiciels relèvent de la même classe que le dispositif qu'ils commandent.

I.3.4.1.2 Les règles de classification

Il existe dix-huit règles de classification qui se répartissent en quatre grands groupes :

- règles de 1 à 4 : dispositifs médicaux non invasifs
- règles de 5 à 8 : dispositifs médicaux invasifs
- règles de 9 à 12 : dispositifs médicaux actifs
- règles de 13 à 18 : règles spécifiques (dispositifs incorporant un médicament, dispositifs pour la contraception, dispositifs pour la désinfection des lentilles de contact ou autres dispositifs médicaux, dispositifs pour enregistrement d'images de radiodiagnostic, dispositifs fabriqués à partir de tissus d'origine animale, poches à sang).

La différenciation au niveau des quatre classes se fait selon une méthodologie dichotomique décrite dans l'annexe IX de la directive 93/42/CEE (figures 1, 2, 3, 4, 5) (21).
La décision de choix par le fabricant de la classe de son dispositif est soumise par le biais du dossier de marquage CE à l'organisme notifié qui peut exprimer son désaccord. En cas de litige, c'est l'autorité compétente qui détermine la classe dont relève le dispositif en cause (article 9 de la directive 93/42/CEE).

Cette classification est fondamentale puisqu'elle détermine les modes de preuves qui sont à la disposition du fabricant pour démontrer la conformité de son produit aux exigences essentielles.

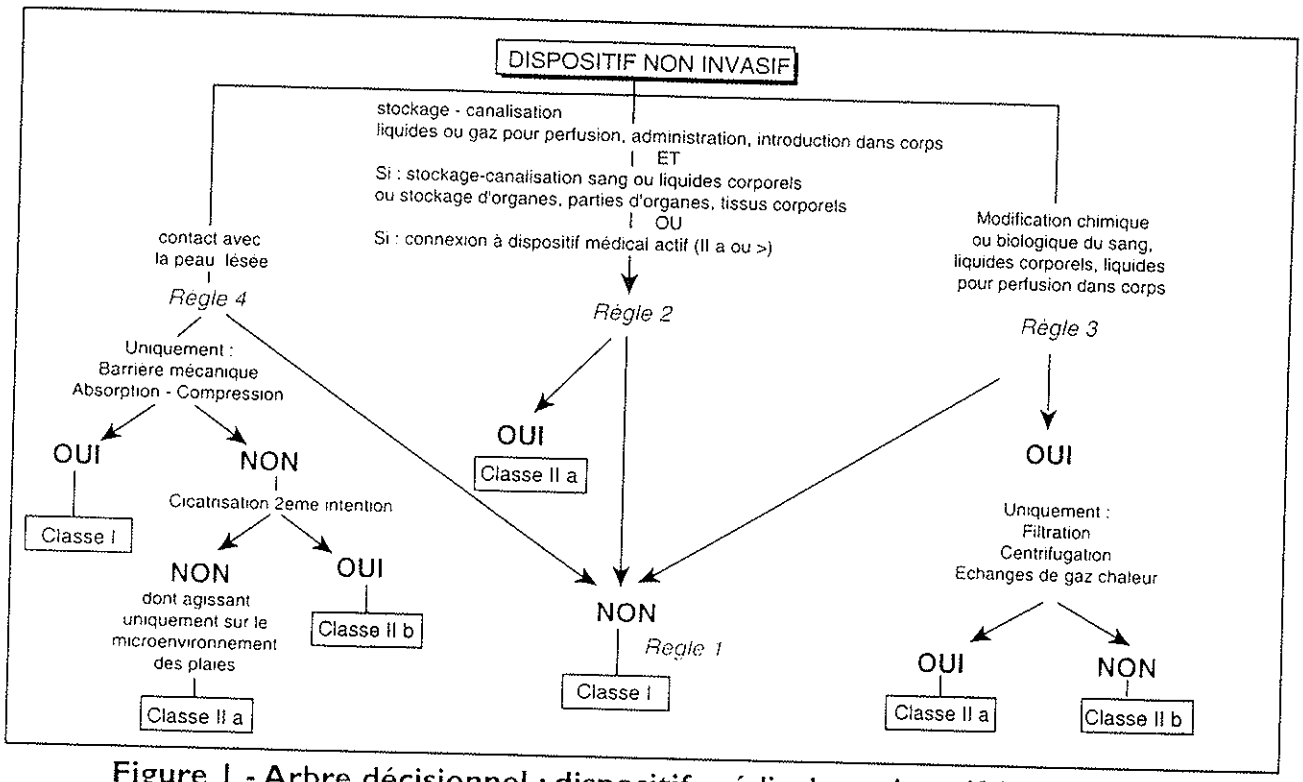


Figure 1 - Arbre décisionnel : dispositif médical non invasif (règles 1 à 4)

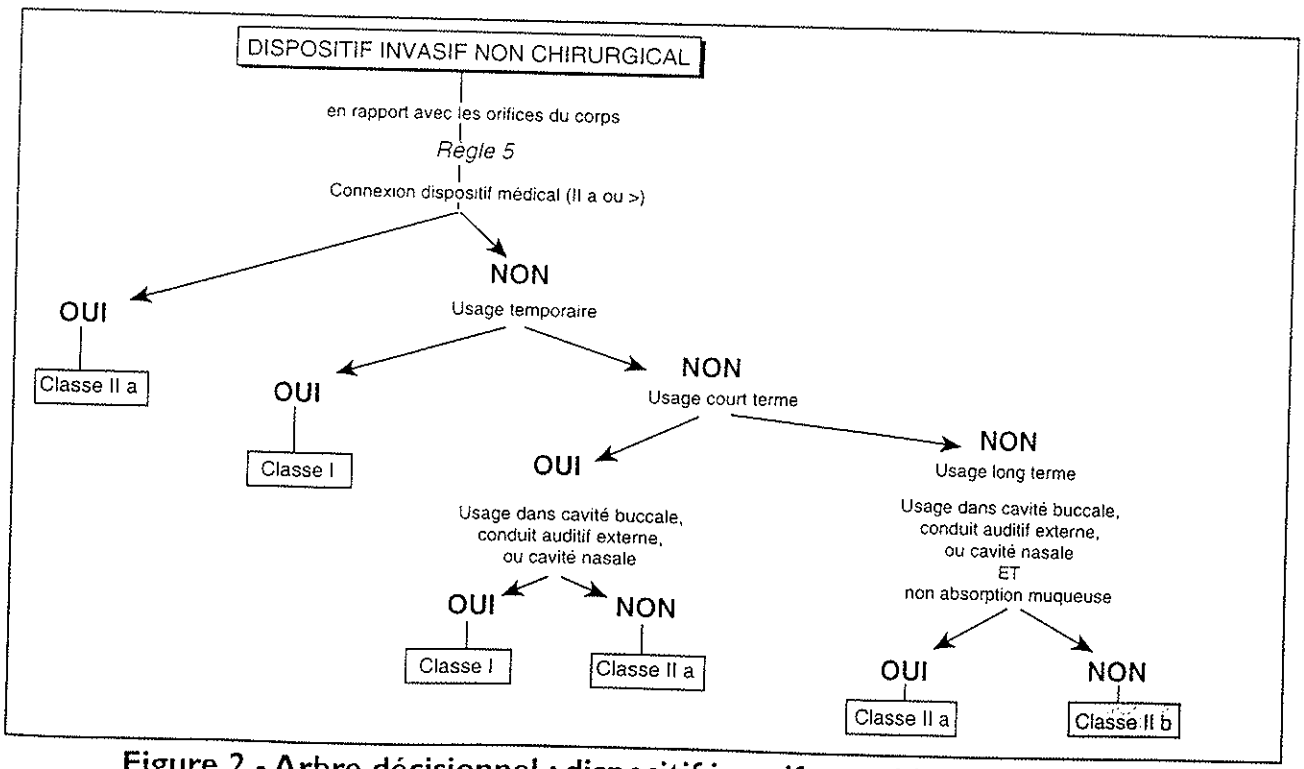


Figure 2 - Arbre décisionnel : dispositif invasif non chirurgical (règle 5)

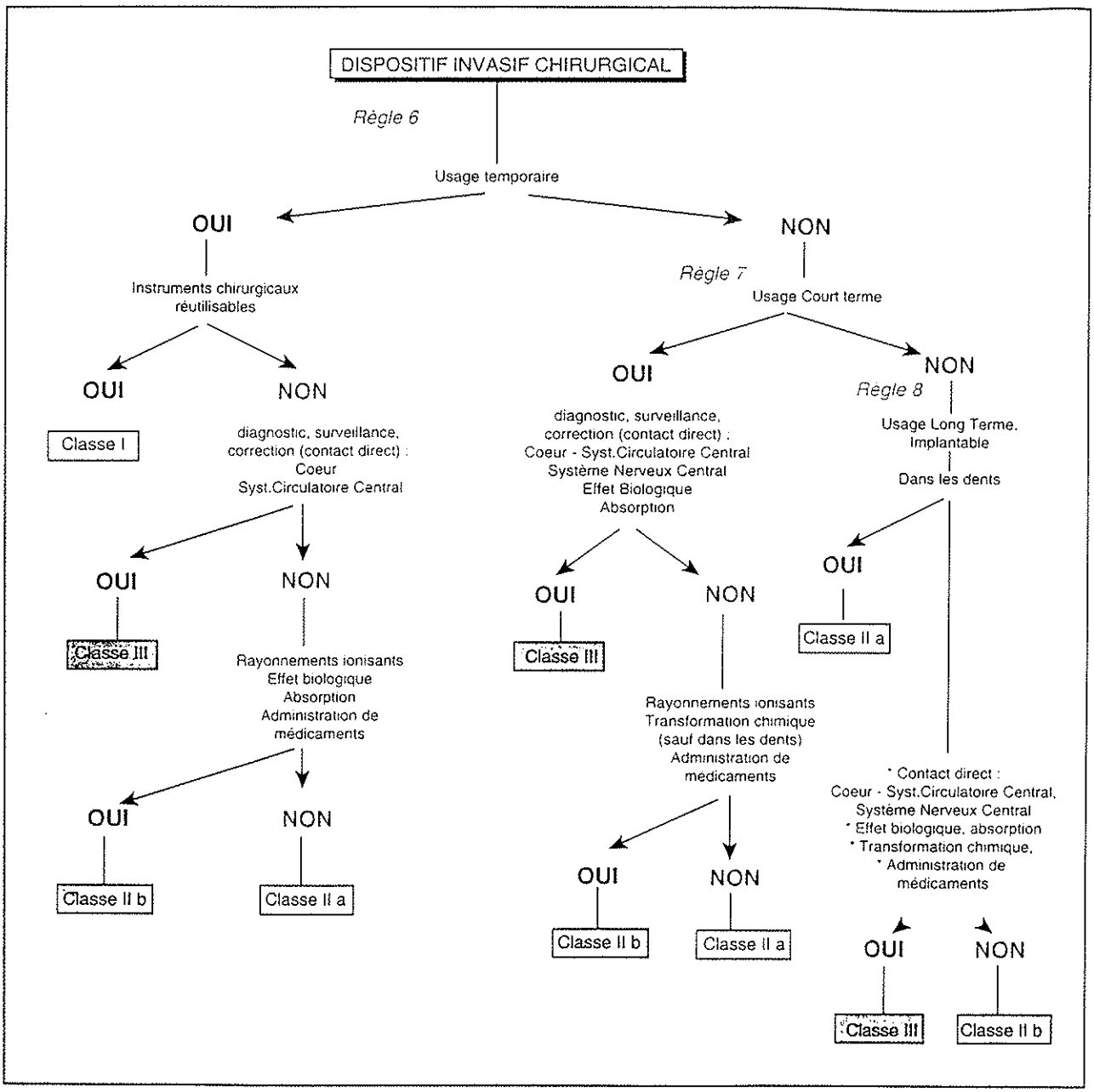


Figure 3 - Arbre décisionnel : dispositifs invasifs chirurgicaux (règles 6 à 8)

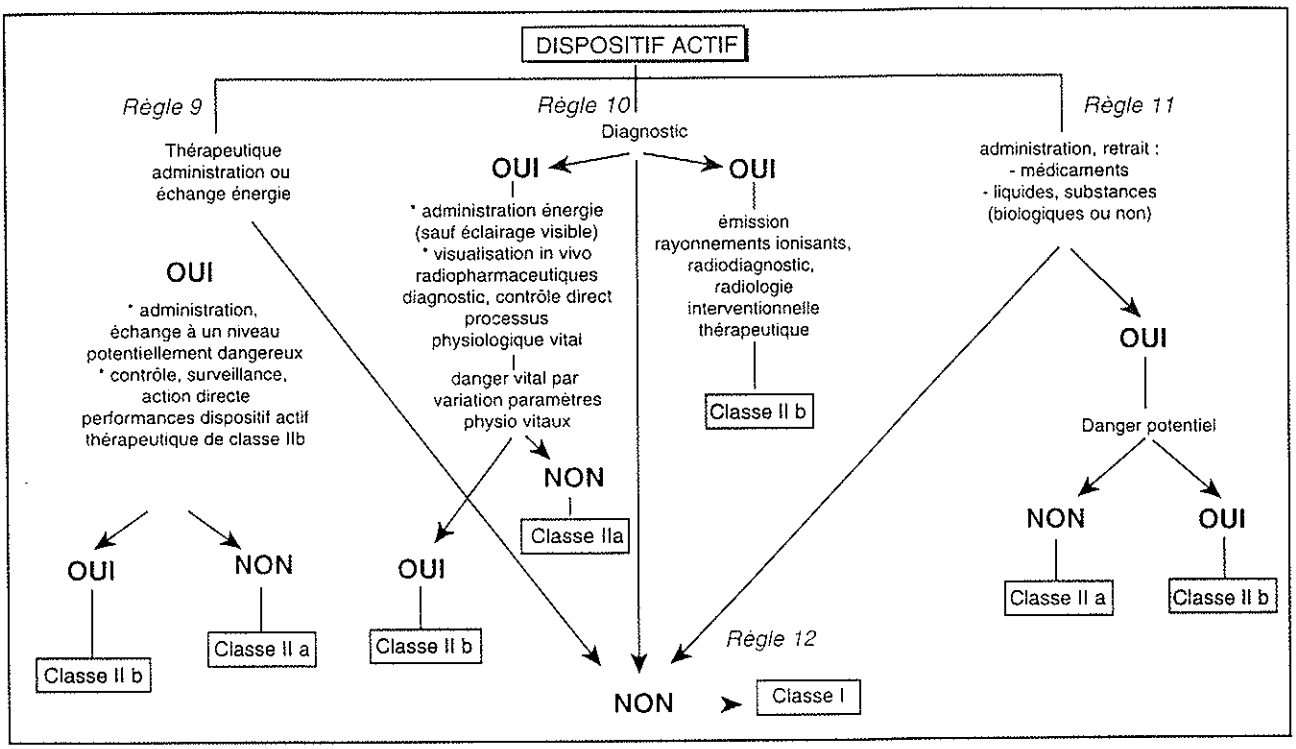


Figure 4 - Arbre décisionnel : dispositif actif (règles 9 à 12)

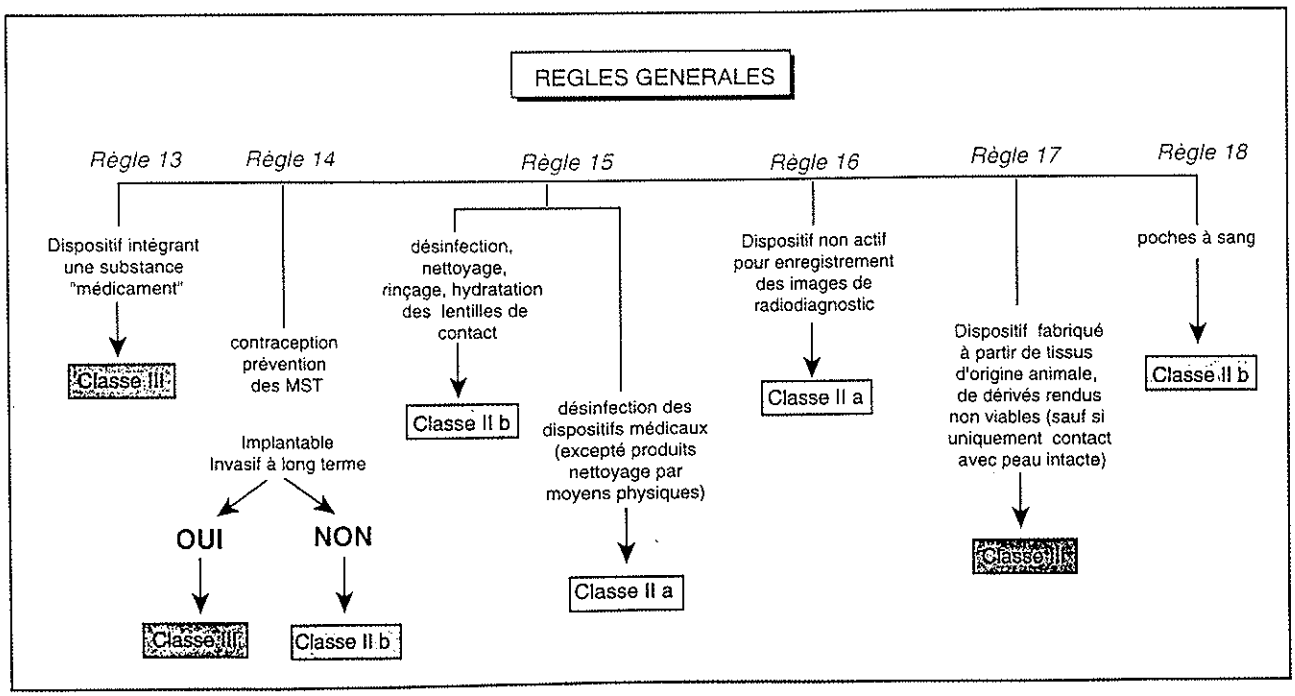


Figure 5 - Arbre décisionnel : Règles spéciales (13 à 18)

I.3.4.2 LES MODES DE PREUVES

Les procédures d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles sont fonction de la classe du dispositif médical (figure 6) (21). Dès que la conformité est prouvée, le fabricant peut apposer le marquage CE sur son dispositif et le mettre sur le marché de l'Espace Economique Européen.

Le choix de la procédure incombe au fabricant du dispositif médical, selon les modalités de :

- l'article 9 de la directive 90/385/CEE, modifié par l'article 21.3.2 de la directive 93/42/CEE, pour les dispositifs médicaux implantables actifs,
- l'article 11 de la directive 93/42/CEE pour les dispositifs médicaux en fonction de leur classe.

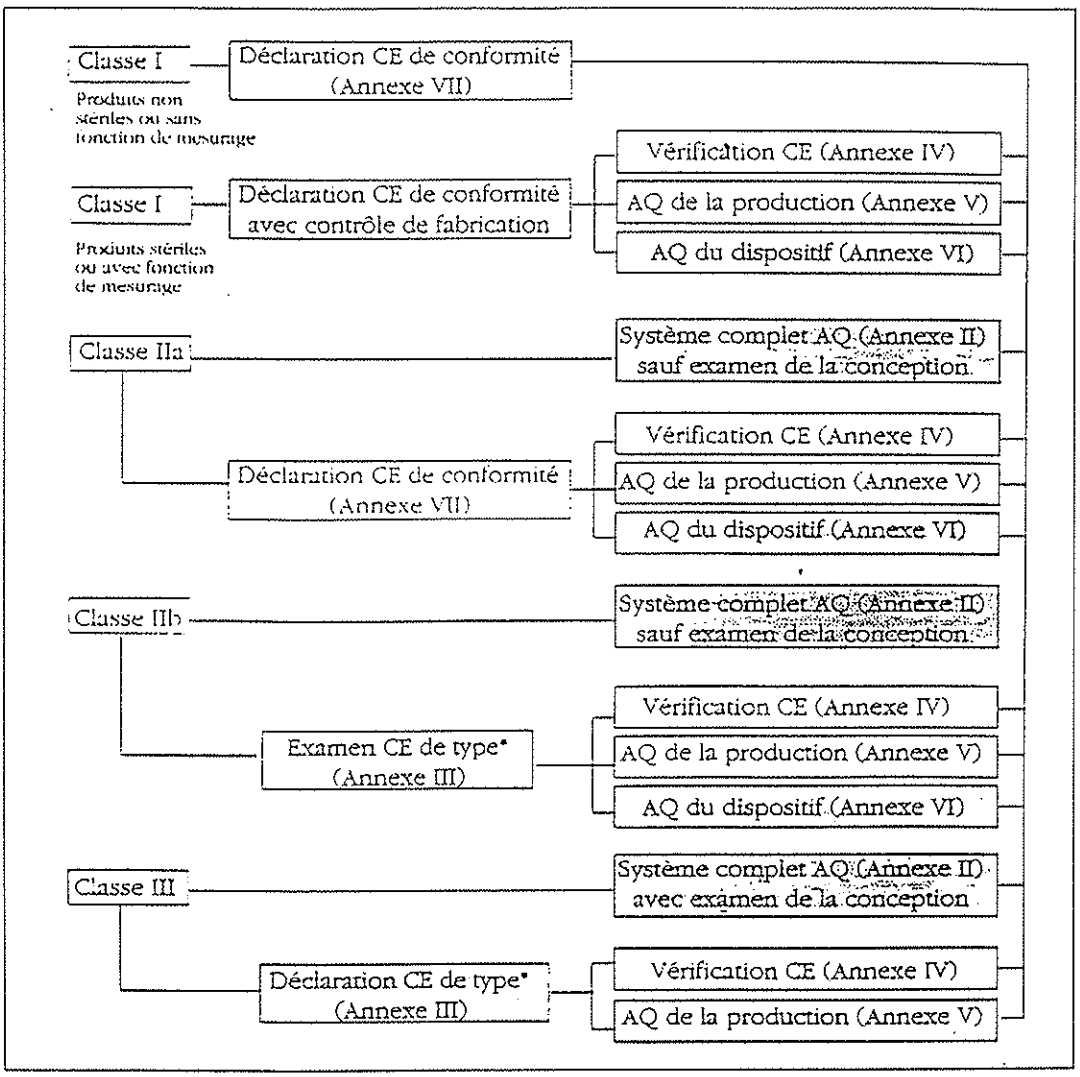
Il n'y a pas de différence entre ces deux articles car les procédures décrites dans la directive 90/365/CEE sont assimilables à celles applicables aux dispositifs médicaux de classe III de la directive 93/42/CEE. La différence entre dispositif médical implantable actif et dispositif de classe III concerne le contenu des exigences essentielles.

Dépendront, pour le fabricant, du choix de la procédure d'évaluation, le fonctionnement de l'entreprise en matière d'organisation du système d'assurance qualité ainsi que les délais et le coût pour obtenir les certificats de conformité.

Les modes de preuve correspondent à des procédures de certification décrites et précisées dans les annexes II à VIII de la directive 93/42/CEE.

I.3.4.2.1 Dispositifs de classe I

La procédure applicable est décrite par l'annexe VII de la directive 93/42/CEE. Le mode de preuve se ramène à une déclaration de conformité faite par le fabricant pour son dispositif (autocertification). L'organisme notifié n'intervient pas. Le dossier technique du dispositif doit être tenu à disposition des autorités nationales compétentes du pays dans lequel le dispositif est mis sur le marché.



* **Examen CE de type** : documentation décrivant conception, fabrication, performances avec échantillon et preuves de conformité aux exigences essentielles (données cliniques incluse)
* **Vérification CE :** vérification de la conformité du produit par contrôle et essai de chaque produit ou de façon statistique

Figure 6 - Schéma récapitulatif

Pour les produits stériles ou ayant une fonction de mesurage, un certificat est nécessaire (procédures des annexes IV, V, VI de la directive 93/42/CEE). La partie du système qualité conduisant au caractère stérile ou aux exigences métrologiques du dispositif devra avoir été approuvée par un organisme notifié (50).

I.3.4.2.2 Dispositifs de classe IIa

Le fabricant, pour les produits de classe IIa, a le choix entre deux procédures : la certification produit ou la certification d''entreprise.

La certification d'entreprise est définie dans l'annexe I de la directive 93/42/CEE. Elle correspond à l'approbation par un organisme notifié du système complet d'assurance qualité de l'entreprise. L'application du système qualité garantit que les produits satisfont aux exigences essentielles depuis la conception jusqu'à l'inspection finale. Il n'y a pas d'examen de la conception mais le fabriquant doit prouver son aptitude à bien concevoir son produit (adéquation des données d'entrée et de sortie). Ce système qualité, décrit dans la directive, correspond à la norme EN 46001.
L'approbation par l'organisme notifié de ce système qualité emporte présomption de conformité aux exigences essentielles.

La certification produit correspond à la combinaison de plusieurs procédures. Le fabricant fait une déclaration CE de conformité (annexe VII de la directive 93/42/CEE) comme pour un dispositif de classe I et il fait approuver en plus par un organisme notifié :
- soit son système qualité de la production (annexe IV de la directive 93/42/CEE)
- soit son système qualité produit (annexe V de la directive 93/42/CEE)
- soit une vérification CE par lots (annexe VI de la directive 93/42/CEE)

La procédure d'assurance de la qualité de production se limite à la production et à l'inspection finale des produits et des essais effectués avant, pendant et après la fabrication. Ce système qualité, décrit dans la directive, correspond à la norme EN 46002.

Dans l'assurance qualité du produit, le fabricant veille à l'application du système qualité pour l'inspection finale du produit et les essais. Ce système qualité, décrit dans la directive, correspond à la norme EN 46003.

La vérification CE est la procédure par laquelle l'organisme notifié effectue les examens et essais appropriés permettant de vérifier la conformité aux exigences essentielles du produit, soit par contrôle et essai de chaque produit, soit par contrôle et essai des produits sous forme de lots homogènes sur une base statistique au choix du fabricant.

I.3.4.2.3 Dispositifs de classe IIb

Pour les dispositifs de classe IIb, le fabricant a aussi le choix entre deux procédures : la certification CE de type ou la certification d'entreprise.

La certification d'entreprise, comme pour un dispositif de classe IIa, correspond à l'approbation par un organisme notifié du système complet d'assurance qualité avec examen de la conception du produit.

Dans la procédure de certification CE de type (annexe III de la directive 93/42/CEE), l'organisme notifié approuvera un échantillon représentatif remis par le fabriquant, ainsi que soit l'assurance qualité de production, soit l'assurance qualité du produit, soit la vérification CE par lot.

L'examen de type CE se fait sur un dossier décrivant la production, la fabrication, la performance, avec échantillon et preuve de conformité aux exigences essentielles.

I.3.4.2.4 Dispositifs de classe III

Le fabriquant a le choix entre :

- la vérification du système complet d'assurance qualité avec examen de la conception
- la déclaration CE de type associée soit à la vérification du système d'assurance qualité de production, soit à la vérification CE par lot.

Il est toujours nécessaire de passer par un organisme notifié que ce soit pour la production ou pour la conception.

L'organisme notifié devra non seulement s'assurer que le fabriquant maîtrise ses procédés de conception, mais aussi que le produit particulier concerné a été effectivement bien conçu. Il y aura donc aussi un examen du dossier de conception avec des essais complémentaires à effectuer.

I.3.4.2.5 Cas particuliers

Il existe deux cas particuliers :
- les dispositifs devant faire l'objet d'investigations cliniques,
- les dispositifs sur mesure.

Pour les dispositifs devant faire l'objet d'investigations cliniques, le fabricant établit une déclaration certifiant que le dispositif médical est conforme aux exigences essentielles de la directive, à l'exception bien entendu des aspects devant faire l'objet d'investigations cliniques.

Pour les dispositifs sur mesure, le fabricant établit une déclaration comprenant les informations destinées à permettre l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles. Ces informations sont :
- une déclaration selon laquelle le dispositif est destiné à un patient donné avec les informations permettant d'identifier ce dernier,
- le nom du médecin prescripteur et l'établissement concerné le cas échéant,
- une déclaration de conformité aux exigences essentielles, avec l'indication de celles auxquelles il n'a pas entièrement répondu avec mention des motifs.

Ces différents éléments doivent être tenus à disposition des autorités compétentes durant une durée minimale de cinq ans.

I.3.5 LA DIRECTIVE 98/79/CEE RELATIVE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

La directive 98/79/CEE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* apporte des amendements à la directive 93/42/CEE et donne de nouveaux droits aux états membres :

- La directive couvre les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* fabriqués à partir de tissus, cellules ou substances d'origine humaine.
- Les fabricants doivent notifier aux autorités compétentes la mise sur le marché des "nouveaux produits" (article 10-4).
- La veille sanitaire est renforcée avec restriction de mise sur le marché de certains dispositifs médicaux. Lorsqu'un état membre estime, en ce qui concerne un dispositif ou un groupe de dispositifs donnés, qu'il y a lieu pour protéger la santé et la sécurité, et/ou assurer le respect des impératifs de santé publique conformément à l'article 36 du traité, d'interdire ou de restreindre leur mise à disposition ou de l'assortir de conditions particulières, il peut prendre toutes les mesures nécessaires et justifiées. Dans un tel cas, la Commission Européenne consulte les différentes parties et les autres états membres, et adopte, si les mesures sont justifiées, les mesures communautaires nécessaires (article 13).
- Une banque de données européenne est créée et son champ d'action est étendu à la vigilance (article 12). L'accès de cette base est réservé aux autorités compétentes.
- Les organismes notifiés sont habilités à retirer le marquage CE d'un dispositif médical en cas de nécessité (article 15-6). Ils sont également soumis à des contraintes supplémentaires en matières de données. Ces organismes doivent comprendre dans leur organisation un personnel scientifique en nombre suffisant et doté d'une expérience et de connaissances suffisantes pour évaluer sur le plan médical les performances des dispositifs (annexe IX-3).
- Les fabricants pourront choisir l'organisme notifié dans une liste d'organismes publiée par la Commission. Les états membres ne sont pas tenus de désigner de tels organismes notifiés, mais doivent garantir que les organismes désignés en qualité d'organismes notifiés satisferont aux critères d'évaluation énoncés par la directive (article 15).
- La directive couvre les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* fabriqués à partir de tissus, cellules ou substances d'origine humaine.
- Il apparaît dans la directive deux catégories de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, les dispositifs sans risque direct pour les patients et les dispositifs avec risque grave pour la santé. La grande majorité de ces dispositifs ne présente pas de risque direct pour le patient et est utilisée par des professionnels dûment formés. Dans ce cas, les procédures d'évaluation de la conformité peuvent, généralement, se dérouler sous la seule responsabilité des fabricants.

Le besoin de recourir à des organismes notifiés est circonscrit à des dispositifs déterminés dont les performances exactes s'avèrent primordiales pour la pratique médicale et dont les défaillances sont susceptibles de causer un risque grave pour la santé (produits utilisés pour la transfusion sanguine, la prévention du SIDA, des hépatites...).

La liste des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (annexe II), à soumettre à une évaluation par un tiers, est mise à jour en fonction du progrès technologique et de l'évolution dans le domaine de la protection de la santé.

La directive 98/79/CEE modifie également la directive 93/42/CEE. Des articles de la directive relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* lui sont rajoutés comme :

- l'article 12 sur la banque de données européennes (nouvel article 14 bis),
- l'article 13 concernant la veille sanitaire (nouvel article 14 ter),
- l'article 15-6 sur le retrait du marquage CE par l'organisme notifié (modifie l'article 16-6),
- l'annexe IX-3 sur le personnel scientifique des organismes notifiés (modifie l'annexe XI-3).

Dans l'article 14, au paragraphe 1 de la directive 93/42/CEE, est également ajouté l'alinéa suivant : " pour tous les dispositifs médicaux des classes IIb et III, les états membres peuvent, lors de la mise en service sur leur territoire, demander la communication de toutes les données permettant d'identifier de tels dispositifs, avec leur étiquette et leur mode d'emploi".

I.3.6 LES MESURES COMPLEMENTAIRES AUX DIRECTIVES

Les responsables communautaires ont voulu à travers la mise en place de mesures complémentaires aux directives "dispositifs médicaux" éviter toutes différences d'interprétation des principes énoncés et garantir leur application homogène et durable.

On distingue deux types de démarche complémentaire :

- les mesures normatives,
- les mesures réglementaires et la production de lignes directrices.

I.3.6.1 LES MESURES NORMATIVES

Dans le cadre de la nouvelle approche, le processus de production normative est devenu essentiel en terme d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles. Le monde de la normalisation s'est trouvé considérablement dynamisé et modifié en profondeur. Le nombre de normes mises en chantier a été accru dans de fortes proportions et leur portée géographique très augmentée. L'importance de normes harmonisées a évolué du fait qu'elles sont devenues un référentiel privilégié pour l'évaluation de la conformité (49).

I.3.6.1.1 Le système européen de normalisation

Les organismes chargés de la production des normes européennes sont le CEN (Comité Européen de Normalisation) et le CENELEC (Comité européen de Normalisation pour l'Electrotechnique). Tous les travaux de normalisation concernant les dispositifs médicaux, notamment les normes servant de base technique, à la réglementation en transcrivant les exigences essentielles en spécifications techniques sont suivies au sein de comités techniques qui ont compétence dans un domaine donné (45).

Le CEN travaille en collaboration avec les organismes de normalisation des pays de l'espace européen et avec l'ISO (International Standard Organisation). La résolution du conseil du 7 mai 1985 sur « une nouvelle approche pour l'harmonisation technique et les normes » prévoit la reprise des normes européennes harmonisées en normes nationales dans les états membres de l'Union et dans les états signataires de l'accord au titre de l'espace économique européen. Les autres pays, en permettant à leur organisme de normalisation de devenir membres du CEN, élargissent encore, la portée géographique des normes européennes.

La résolution du conseil du 21 décembre 1989 sur une approche globale relative à l'évaluation de la conformité, en cherchant à promouvoir des accords de reconnaissance mutuelle avec des pays tiers (Etats-Unis, Canada, Japon ...), donnent aux normes européennes une couverture géographique qui va au-delà de l'espace économique européen. Le CEN et l'ISO ainsi que le CENELEC et le CEI (Comission Electronique Internationale), coopèrent dans le cadre d'accords pour permettre à leurs normes respectives d'être très proches dans leurs contenus, voire identiques (49).

Ces deux résolutions faisant des normes européennes harmonisées un instrument privilégié pour établir la conformité des produits aux exigences essentielles, malgré leur caractère non obligatoire, sont largement utilisées par les fabricants. En effet, la présomption de conformité aux exigences essentielles par la conformité du produit aux normes européennes harmonisées, constitue un renversement de la charge de la preuve. La conformité aux exigences essentielles, couvertes par la norme, est considérée a priori comme établie (article 5 de la directive 93/42/CEE) et il revient à une tierce partie de prouver le contraire (49). La responsabilité des normalisateurs est donc importante et la crédibilité du nouveau système dépend pour une part importante de la qualité de ces normes.

Les normes harmonisées sont le résultat d'un processus très organisé où toutes les parties intéressées ont un rôle à jouer. Pour être harmonisée, une norme européenne doit avoir fait l'objet d'une commande de la Commission Européenne, appelée « Mandat », auprès du CEN. La référence de la norme doit ensuite être publiée au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE) (37). Le choix et la définition des normes à élaborer font intervenir des représentants de l'industrie concernée, des autorités nationales chargées de la santé publique et des utilisateurs, dans un processus qui passe par les organisations nationales de normalisation et par une instance de coordination au niveau européen.

Il est d'usage de distinguer deux grands types de normes, les normes horizontales et les normes verticales.

I.3.6.1.2 Les normes horizontales

Les normes horizontales concernent une ou plusieurs caractéristiques que peuvent posséder un très vaste ensemble de dispositifs médicaux.
Elles permettent de définir les données techniques minimales auxquelles doivent répondre les dispositifs qui en relèvent (44). Par exemple, on retrouve les normes sur l'évaluation biologique (EN ISO 10993), sur la stérilisation (EN 550 à 556), sur l'évaluation des risques (EN 1441), sur l'évaluation clinique (EN 540) ...
Il existe également des normes qui viennent en support, non pas des exigences essentielles, mais de certains modules ou de certaines phases qui composent les procédures d'évaluation de la conformité telles que prévues par les directives. C'est le cas des normes EN 46000 qui

traitent des systèmes d'assurance qualité des fabricants depuis la conception jusqu'au contrôle final des dispositifs médicaux.

I.3.6.1.3 Les normes verticales

Les normes verticales sont spécifiques à un produit ou à un type de produit. Ces normes présentent l'avantage d'offrir des données comparatives et objectives d'un produit par rapport à un autre. Elles contiennent surtout des exigences relatives à la sécurité accompagnée des méthodes d'essais correspondantes et évitent d'imposer des solutions techniques qui des freineraient l'originalité ou l'innovation.
Les normes verticales peuvent aussi concerner le vocabulaire utilisé dans un domaine particulier ou l'étiquetage d'un groupe de produit.
Par exemple, la norme EN ISO 8402 concerne le vocabulaire du management de la qualité et de l'assurance qualité et la norme EN ISO 6009 concerne le code couleur d'identification des aiguilles hypodermiques non réutilisables.

I.3.6.2 LES MESURES REGLEMENTAIRES ET LA PRODUCTION DE LIGNES DIRECTRICES

Le dispositif réglementaire permet, à travers la production de lignes directrices, de préciser les modalités d'application des principes énoncés dans les directives, mais aussi d'affiner le dispositif communautaire en répondant aux questions que suscite sa mise en application.
La Commission Européenne, pour répondre à cet objectif de communication et de promotion, a mis en place en concertation avec les états membres, les organismes notifiés et les représentants de fabricant, des groupes de travail réunissant des experts européens.

Il existe deux comités permanents composés exclusivement de représentants des états membres de l'Union européenne. Ces comités sont :
- le comité des normes et des réglementations techniques,
- le comité des dispositifs médicaux.

Il existe également plusieurs groupes de travail composés d'experts qui travaillent sur différents sujets comme la classification des dispositifs médicaux, le système de vigilance...
Les documents produits par ces groupes de travail constituent des outils mis à la disposition de l'ensemble des acteurs concernés par le sujet traité. Ils permettent de répondre aux questions posées mais aussi de révéler certains besoins d'évolution de la réglementation communautaire.

La section des dispositifs médicaux de la Direction Générale de l'industrie (DGIII D2) de la Commission Européenne coordonne l'ensemble des actions liées à la mise en place et à l'évolution de la réglementation. Elle coordonne et anime les groupes de travail précédemment cités. Elle participe également à différentes manifestations nationales, européennes et internationales pour promouvoir le marquage CE afin que ce dernier devienne un passeport de commercialisation du produit au plan mondial (38).

I.3.7 LA MATERIOVIGILANCE

Pour une qualité et une sécurité du marché des dispositifs médicaux, il était nécessaire bien sûr que la mise sur le marché de ces derniers soit réglementée. Mais cette étape n'est pas suffisante, en effet, une surveillance "post commercialisation" des dispositifs médicaux s'impose également : c'est la matériovigilance.
Les directives européennes relatives à la mise sur le marché des dispositifs médicaux instaurent des règles de surveillance des événements indésirables survenant, ou pouvant survenir, lors de l'utilisation des dispositifs médicaux et prévoient les mesures d'interdiction ou de restriction en cas de risque pour la santé ou la sécurité des patients, des utilisateurs ou des tiers.

I.3.7.1 DEFINITION

La matériovigilance a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux.
Pour chaque type de produit, un circuit d'information est mis en place lors de sa mise sur le marché afin de recueillir les informations relatives aux effets secondaires qui sont rencontrés lors de l'utilisation. Grâce à ces informations et à l'évaluation des incidents, des décisions de santé publique pourront être prises.

I.3.7.2 LE FONDEMENT JURIDIQUE EUROPEEN

Le premier dispositif juridique de matériovigilance de la directive 93/42/CEE est la clause de sauvegarde (article 8). Lorsqu' un dispositif risque de compromettre la santé et/ou la sécurité des patients, des utilisateurs, ou le cas échéant, d'autres personnes, l'état membre qui a constaté ce risque doit prendre toute mesure utile provisoire pour retirer ces dispositifs du marché, interdire ou restreindre leur mise sur le marché ou leur mise en service.
Ainsi est posée la limite à la libre circulation des produits dans l'espace européen.

C'est l'article 10 de la directive 93/42/CEE qui décrit le système de matériovigilance ou plutôt d'information sur les incidents intervenus après la mise des dispositifs sur le marché.
Les incidents qui entraînent une déclaration sont : "tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques et/ou des performances d'un dispositif, ainsi que toute inadéquation de l'étiquetage ou de la notice d'instruction susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné la mort ou une dégradation grave de l'état de santé d'un patient ou d'un utilisateur". Doit aussi être recensée et évaluée toutes raisons d'ordre technique ou médicale liées aux caractéristiques ou aux performances d'un dispositif ayant entraîné le rappel systématique du marché par le fabricant des dispositifs appartenant au même type.
Une autorité centralisée est chargée de recueillir ces informations et de procéder à leur évaluation.
Lorsque ces incidents sont portés à la connaissance d'une autorité compétente, le fabricant doit en être informé par l'état membre.
Après évaluation conjointe de l'incident avec le fabricant, l'état membre, si des mesures sont prises ou envisagées, doit en avertir la Commission Européenne et l'ensemble des états.
L'obligation d'informer la Commission Européenne ne vise que les incidents graves susceptibles d'entraîner une perturbation du marché, par exemple, un retrait de produit.
L'article 10 pose le principe d'une procédure d'information et d'évaluation constituée en réseau entre les fabricants, les utilisateurs, les pouvoirs publics, les institutions européennes et les autres états membres.

I.4 LA TRANSPOSITION EN DROIT FRANÇAIS

I.4.1 LES TEXTES

Les directives européennes 90/385/CEE et 93/42/CEE relatives à la mise sur le marché des dispositifs médicaux, ont été transposées intégralement en droit français :

- loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale (10) modifiée par la loi n°95-116 du 4 février 1995 (11),
- décret n°95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux (4),
- décret n°96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance (5).

La loi du 18 janvier 1994 a été modifiée par la loi n°98/535 du 1er juillet 1998 relative aux conditions du renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme en France (12).

La loi n°94-43 a été insérée dans le Code de la Santé Publique dans l'ancien livre V bis intitulé « Dispositions relatives aux dispositifs médicaux » aujourd'hui titre I du livre II de la cinquième partie intitulée dispositifs médicaux.

Le décret 96-32 définit et organise la matériovigilance et fixe les procédures applicables aux dispositifs médicaux.

La directive 98/79/CEE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* devait être transposée au plus tard le 7 décembre 1999 en droit national dans chaque état membre de l'union européenne (article 22 de la directive), ce qui n'a pas été réalisé en France. La base de sa transposition se trouve dans le chapitre IV du projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine social enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale le 10 mai 2000 (28).

En France, toute personne qui se livre à la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'importation ou l'exportation de dispositifs médicaux doit se déclarer auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en indiquant les dispositifs objets de son activité.

I.4.2 L'ORGANISME NOTIFIE

Les organismes notifiés, en France, sont désignés par l'AFSSAPS. Pour l'instant, le seul organisme notifié, en France, est le G-MED. Le G-MED est un organisme d'intérêt économique pour l'évaluation des dispositifs médicaux. Il a un statut de personnalité morale de droit privé. Il est constitué du Laboratoire National d'Essais et du Laboratoire Central des Industries Electriques. Il est composé d'une assemblée des membres et de trois comités consultatifs. Ces derniers sont le comité de coordination, le comité scientifique et médical et le comité de certification. Il est dirigé par un administrateur directeur désigné pour 5 ans par l'assemblée.

I.4.3 LA MATERIOVIGILANCE

C'est la publication du décret 96-32 du 15 janvier 1996 qui a permis la mise en place de la matériovigilance en France. Ce décret est pris en application de la loi 94-43 du 18 janvier 1994 modifiée, qui :

- fixe les conditions de retrait du marché des dispositifs médicaux dangereux (art. L.5212-1 du Code de la Santé Publique),
- impose aux fabricants, utilisateurs et tiers, l'obligation de signaler sans délai à l'autorité administrative, les incidents graves (art. L. 5212-2 du Code de la Santé Publique),
- précise les sanctions applicables en cas de défaut de signalement (art. L.5461-7 du CSP).

L'article R. 665-48 du CSP définit la matériovigilance comme la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux (34). Elle s'exerce après la mise sur le marché des dispositifs et elle comporte :

- "le signalement et l'enregistrement des incidents ou des risques d'incidents",
- "l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention",
- "la réalisation de toutes études ou travaux concernant la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux",
- "la réalisation et le suivi des actions correctives décidées".

Le système national de matériovigilance comprend trois échelons (20) :
- l'AFSSAPS qui représente l'échelon central, anime et coordonne les différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance. Trois missions lui sont confiées qui consistent à informer les fabricants, les instances européennes et françaises lors d'incidents, à traiter ces informations (évaluation, enquête, travaux), et à prendre les décisions de retrait ou de restriction de mise sur le marché.
- la commission nationale de matériovigilance et ses sous-commissions techniques qui sont en charge d'évaluer les informations sur les incidents, de donner un avis sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et de proposer des enquêtes et des travaux utiles à l'exercice de la matériovigilance.
- les correspondants locaux de matériovigilance et les personnes tenues de signaler les incidents et les risques d'incidents. Les correspondants locaux de matériovigilance sont désignés par tout établissement de santé, public ou privé, ainsi que par toute association distribuant des dispositifs médicaux à domicile. Ils sont chargés de transmettre sans délai à l'échelon central toute déclaration d'incident ou de risque d'incident faite auprès d'eux, d'informer les fabricants concernés, de conduire les enquêtes et travaux relatifs à la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux demandés par l'échelon central. Les personnes tenues de signaler déclarent les incidents et les risques d'incident soit aux correspondants locaux de matériovigilance, soit directement l'AFSSAPS si ce sont des professionnels de santé exerçant à titre libéral.

Les fabricants ou leurs mandataires doivent aussi désigner un correspondant de matériovigilance et communiquer son nom à l'échelon central.

La matériovigilance n'est pas uniquement un procédé de contrôle de sécurité des produits, elle doit être entendue comme le complément des procédures de certification autorisant le marquage CE.

I.4.4 LES PRODUITS A RISQUES SANITAIRES PARTICULIERS

L'article L.5211-4 du Code de la Santé Publique prévoit une condition spécifique pour la mise sur le marché, s'agissant des dispositifs médicaux dont la conception ou la fabrication pourrait être à l'origine de risques sanitaires particuliers. La législation stipule que ces

dispositifs doivent faire l'objet d'une déclaration auprès de l'AFSSAPS au moins trois mois avant leur mise sur le marché. Dans un premier temps, il était même envisagé qu'ils obtiennent une autorisation. Mais il était évident que l'exigence d'une telle autorisation serait contraire au mécanisme européen mis en place par les directives ; notamment, elle pourrait être considérée comme une atteinte à la libre circulation des dispositifs médicaux car elle constitue une formalité supplémentaire.

Malgré les modifications apportées à la directive 93/42/CEE concernant la communication aux autorités compétentes, lors de la mise sur le marché de nouveaux dispositifs de classe IIb et III, de toutes les données permettant d'identifier de tels dispositifs, la réglementation française pourrait paraître comme une entrave à leur commercialisation au niveau européen.

En effet, le dossier de déclaration est un sous ensemble du dossier de marquage CE. La directive européenne ne demande que les données permettant d'identifier le dispositif ainsi que l'étiquette et le mode d'emploi sauf pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Pour ces derniers, s'ils font partie de la liste de l'annexe II, la directive 98/79/CEE prévoit que le fabricant fournisse en plus les paramètres analytiques et diagnostiques, les résultats de l'évaluation des performances, les certificats avec les modifications importantes et les suspensions de la mise sur le marché. La directive relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* rejoint donc la réglementation française.

Le dossier de déclaration comprend la justification par le fabricant ou son mandataire qu'il a conduit des essais cliniques permettant de vérifier que ces produits ne représentent pas de risques disproportionnés par rapport aux bénéfices attendus, et qu'il a fait procéder à l'évaluation de leur intérêt médical dans les conditions normales d'emploi (31). Le fabricant doit également justifier d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de fabrication en série.

La liste des dispositifs médicaux soumis à cette obligation n'a pas été précisée. Le décret sur les dispositifs à risques sanitaires particuliers, compte tenu de son passage au Conseil d'Etat et des obligations relatives à l'information de la Commission Européenne, qui pourrait considérer qu'il s'agit d'une mesure d'effet équivalent à une mesure d'entrave aux échanges, n'a pas encore été publié.

I.4.5 MAINTENANCE ET CONTROLE QUALITE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

L'article L.5212-1 du Code de la Santé Publique prévoit que l'exploitant doit s'assurer du maintien des performances et de la maintenance des dispositifs médicaux dont la liste est fixée par décret. Cette obligation peut donner lieu à un contrôle qualité.

Le décret d'application de cette mesure est en projet. Ce projet définit différents termes comme l'exploitant, la maintenance et le contrôle qualité.

L'exploitant est la personne, physique ou morale, assurant la responsabilité juridique de l'activité requérant l'utilisation du dispositif médical.

La maintenance est l'ensemble des opérations, préconisées par le fabricant, pour garantir ou rétablir les performances revendiquées au moment de la mise sur le marché et pendant toute la durée d'exploitation prévue.

Le contrôle qualité est l'ensemble des opérations d'évaluation du maintien des performances du dispositif médical, revendiquées par le fabricant au moment de sa mise sur le marché, ou le cas échéant, fixées par le directeur général de l'AFSSAPS.

Le texte rappelle que la nécessité de maintenir les dispositifs médicaux pèse sur l'exploitant. Cette maintenance doit respecter les obligations imposées par le fabricant dans les différents documents d'accompagnement du dispositif médical. Elle pourra être réalisée par le fabricant ou sous sa responsabilité, soit par un fournisseur de tierce maintenance, soit par l'exploitant lui même. Le contrôle qualité peut être soit interne, c'est à dire réalisé par l'exploitant, soit externe, c'est à dire réalisé par un organisme indépendant du fabricant et de l'exploitant. C'est le directeur général de l'AFSSAPS qui fixe les modalités des contrôles (critères d'acceptabilité vis à vis des performances des dispositifs médicaux contrôlés, périodicité des contrôles, nature des opérations d'entretien, nature et modalités de réalisation des opérations permettant de s'assurer du maintien des performances) et qui habilite les organismes de contrôle de qualité externes.

Un inventaire des dispositifs médicaux soumis à l'obligation de maintenance et un registre de ces opérations de maintenance devra être tenu par l'exploitant.

La liste des dispositifs médicaux ayant une obligation de maintenance et de contrôle qualité sera définie par arrêtés du ministère de la santé. Même si cette liste n'est pas actuellement connue, il est acquis qu'il existera deux listes :

- une liste des dispositifs médicaux soumis à l'obligation de maintenance et de contrôle de qualité interne, qui devrait comprendre les dispositifs médicaux pour lesquels une défaillance

peut avoir des conséquences vitales pour le patient (dispositifs médicaux d'anesthésie et de réanimation comme pousse seringues, respirateurs hyperbares...).

- une liste des dispositifs médicaux soumis à l'obligation de maintenance et de contrôle de qualité externe. Cette liste devrait être plus réduite et comprendre des équipements lourds tels que certains équipements radiogènes, des matériels de radiothérapie externe, des mammographes, voire des stérilitateurs.

II. L'EVALUATION CLINIQUE

II. L'EVALUATION CLINIQUE

Il ressort des directives "dispositifs médicaux" que l'évidence clinique doit être atteinte à travers la conformité aux exigences essentielles. C'est à dire que les performances assignées par le fabricant sont atteintes et que les effets indésirables liés à l'application restent acceptables au regard du bienfait apporté au patient. L'évaluation clinique se fait en fonction de la classe du dispositif. Elle peut être acquise d'emblée (Classe I et autocertification) ou, pour un dispositif innovant, être beaucoup plus poussée. L'organisme notifié doit avoir à sa disposition des données cliniques suffisantes. Ces données cliniques peuvent être soit le fait de résultats d'investigations scientifiques, soit de résultats d'investigations cliniques. Les investigations cliniques peuvent être effectuées dans n'importe quel pays. En Europe, elles devront être accomplies selon l'annexe X de la directive 93/42/CEE. En outre, le CEN a établi une norme, la norme EN 540. En France, le fabricant, lors d'essais cliniques, devra appliquer la loi Huriet-Sérusclat sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (9).

II.1 LA REGLEMENTATION EUROPEENNE

L'évaluation clinique des dispositifs médicaux est récente et souvent critiquée, notamment en France. Les directives "dispositifs médicaux" et la norme EN 540 fixent les grands principes mais ne sont que des ébauches apportant peu d'aides aux différents acteurs (industriels, organismes notifiés, acheteurs, praticiens, experts...). Actuellement, une réflexion est en cours au niveau européen sur l'évaluation clinique des produits "sensibles" ou "critiques" (31). La norme EN 540, quant à elle, est encours de révision (27).

II.1.1 LES DIRECTIVES EUROPEENNES "DISPOSITIFS MEDICAUX"

Avant la mise en place des directives européennes, la plupart des dispositifs médicaux étaient commercialisés sans aucune réglementation et sans aucun suivi, hormis pour les produits soumis à homologation.

Les directives ont permis une grande évolution. La conformité aux exigences essentielles est la condition nécessaire et suffisante, en matière de sécurité et de performances, pour pouvoir mettre un dispositif médical sur le marché de l'Union Européenne.

Dans le cas de la directive européenne 93/42 CEE relative aux dispositifs médicaux, il n'est pas question de juger l'efficacité comme c'est le cas pour les médicaments, mais les performances revendiquées par le fabricant (52). La directive ne précise d'ailleurs pas ce qu'est la performance (50).

C'est lors des travaux sur la norme EN 540 sur les investigations cliniques qu'est défini, par la commission de l'union européenne, le terme de performance. La performance n'inclut pas la réponse de l'organisme, c'est ce qui fait la différence entre performance et efficacité.

II.1.1.1 L'EVALUATION CLINIQUE

La directive 93/42/CEE précise l'objet de l'évaluation clinique au niveau des exigences essentielles. En effet, la directive demande à ce que les risques éventuels, liés à l'utilisation des dispositifs médicaux, constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient. De plus, les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant et tout effet secondaire et indésirable doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées.

L'annexe X de la directive 93/42/CEE est consacrée à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux et traduit la volonté d'harmoniser la garantie de sécurité sanitaire liée à l'utilisation de tels dispositifs. Elle précise "qu'en règle générale, la confirmation du respect des exigences concernant les effets secondaires indésirables doivent être fondées sur des données cliniques, en particulier en ce qui concerne les dispositifs implantables et les dispositifs de la classe III".

Ces données cliniques peuvent être issues :

- soit d'un recueil de la littérature scientifique pertinente ainsi que le cas échéant d'une évaluation critique de ce recueil,
- soit des résultats de toutes les investigations cliniques réalisées.

Pour les dispositifs implantables actifs, la directive 90/385/CEE précise qu'une évaluation clinique à partir de données pertinentes est obligatoire en vue du marquage CE.

Afin d'aider les fabricants dans leur évaluation clinique, la coordination européenne des organismes notifiés des dispositifs médicaux (NB-MED) a édicté un guide de recommandations sur l'évaluation clinique intitulé : "Guidance on when a clinical investigation is needed for CE marking (16)".
De plus afin que tous les risques des dispositifs médicaux soient évalués, les fabricants peuvent se référer à la norme EN 1441 sur l'analyse des risques (15).

II.1.1.2 L'INTERVENTION DE L'ORGANISME NOTIFIE DANS L'EVALUATION CLINIQUE

Chaque cas étant particulier, les directives ne peuvent préciser a priori quand la littérature scientifique recueillie suffit et quand des investigations cliniques spécifiques sont nécessaires. Il appartient donc à l'organisme notifié d'apprécier si des résultats d'investigations cliniques spécifiques lui sont nécessaires ou si le recueil de littérature présenté par le fabricant suffit.

Dans l'intérêt du fabricant, une concertation avec l'organisme notifié s'impose sur ce point et ce le plus tôt possible. Grâce à cette consultation préalable, le risque, pour le fabricant, de se voir réclamer de façon inattendue des données cliniques supplémentaires, notamment des résultats d'investigations cliniques et de voir retarder d'autant la délivrance des certificats, sera ainsi réduit au minimum (48).

Lorsque l'organisme notifié n'est pas en mesure d'apprécier si les données cliniques sont suffisantes, il peut, comme le G-MED en France, faire appel à des experts médicaux, praticiens dans la spécialité médicale concernée et considérés comme qualifiés.
Les experts sont choisis et désignés par le G-MED qui peut à chaque instant les dessaisir du dossier qu'il leur a confié. Ils doivent se soumettre à certaines règles comme la confidentialité, l'indépendance et l'impartialité nécessaires à leur mission.

Dans la pratique, quatre cas peuvent se présenter concernant l'évaluation clinique (53) :

- La notion de "données cliniques" est sans objet. C'est notamment le cas de dispositifs médicaux n'ayant pas d'interaction avec le patient (exemple : stérilisateur). Les caractéristiques techniques du dispositif médical suffisent pour établir sa conformité aux exigences essentielles.
- L'évidence clinique est acquise d'emblée. Les données cliniques présentées par le fabricant peuvent être simplement constituées par une déclaration et une simple référence à l'usage antérieur du dispositif ou de dispositifs analogues. La déclaration peut être assortie de la description des actions correctives effectuées au cours de la vie passée du dispositif. L'évidence clinique est acquise lorsque des évaluateurs qualifiés estiment que le dispositif médical satisfait aux exigences essentielles, notamment en terme de performance et d'effets secondaires indésirables (16).
- Le fabricant fournit des données cliniques suffisantes issues de la littérature. Les données cliniques de la littérature suffisent pour acquérir l'évidence clinique du dispositif médical. L'organisme notifié estime que des investigations cliniques spécialement réalisées ne sont pas nécessaires.
- Les données cliniques issues de la littérature ne sont pas disponibles ou sont insuffisantes. Dans ce cas, le résultat d'investigations cliniques est nécessaire pour acquérir l'évidence clinique.

L'évidence clinique doit donc être obtenue dans tous les cas, que ce soit pour un dispositif de classe III ou pour les autres.

II.1.1.3 L'INVESTIGATION CLINIQUE

L'article 15 de la directive 93/42/CEE précise que lors d'investigations cliniques, le fabricant doit informer les autorités compétentes des états membres dans lesquels les investigations doivent être effectuées. Il devra conduire les investigations cliniques conformément à la législation spécifique du pays dans lesquelles elles se déroulent. Il rédigera une déclaration, conformément à l'annexe VIII.

Cette déclaration relative aux dispositifs ayant une destination particulière comprend (33) :

- les données permettant d'identifier le dispositif,
- le plan d'investigation clinique,

- l'avis du comité d'éthique,
- les lieux et les dates de l'investigation clinique,
- le nom du médecin ou d'une autre personne autorisée, ainsi que de l'institution chargée des investigations,
- une déclaration établissant que le dispositif est conforme aux exigences essentielles de la directive, à l'exception des aspects faisant l'objet des investigations et que, concernant ces aspects, toutes les précautions ont été prises pour protéger la sécurité et la santé des patients.

Le fabricant tient également à la disposition des autorités compétentes une documentation détaillée sur le produit (conception, fabrication, analyse de risque...)

L'annexe X de la directive précise certains points sur les investigations cliniques comme les objectifs, les considérations éthiques et les méthodes.
Les investigations cliniques ont deux objectifs :
- vérifier que dans les conditions normales d'utilisation, les performances du dispositif sont conformes à celles assignées par le fabricant,
- déterminer les éventuels effets secondaires indésirables, dans les conditions normales d'utilisation, et d'évaluer si ceux-ci constituent un risque acceptable au regard des performances assignées au dispositif.

Les investigations cliniques doivent être effectuées dans un "environnement clinique humain adéquat" (article 1er de la directive 93/42/CEE) et conformément à la déclaration d'Helsinki (annexe X de la directive 93/42/CEE). A chaque étape de l'investigation, toutes les mesures relatives à la protection de la personne humaine sont appliquées dans l'esprit de la déclaration d'Helsinki.

Enfin, l'annexe X fixe quelques exigences de méthodes :
- les investigations cliniques sont effectuées dans les conditions similaires aux conditions normales d'utilisation,
- tous les événements défavorables sont intégralement enregistrés et communiqués à l'autorité compétente,

- le rapport écrit, signé par le médecin, ou une autre personne autorisée, responsable, contient une évaluation critique de toutes les données obtenues au cours des investigations,
- les investigations cliniques sont effectuées selon un plan d'essai approprié, défini de manière à confirmer ou à réfuter les affirmations du fabricant à propos du dispositif. Le nombre d'observations doit être suffisant pour garantir la validité scientifique des conclusions.

Des investigations cliniques peuvent être menées pour l'obtention du marquage CE pour un nouveau dispositif médical. Mais elles peuvent être également entreprises d'après le NB-MED, (16) lorsque :
- un dispositif déjà existant est significativement modifié au niveau de la sécurité et des performances,
- le fabricant veut étendre les indications de son dispositif médical,
- le dispositif médical incorpore un nouveau matériau qui est inconnu et qui vient en contact du corps humain, ou bien un matériau déjà connu, mais qui vient en contact d'une région corporelle à laquelle il n'était pas précédemment exposé ou pendant un temps significativement plus long.

Mais des investigations cliniques peuvent être également entreprises après le marquage CE pour pouvoir obtenir le remboursement par l'assurance maladie du dispositif médical ou pour des raisons commerciales.

II.1.2 LA NORME EN 1441 : ANALYSE DES RISQUES

Quelque soit le mode de preuve choisi pour la validation de la conception, et que l'intervention d'un organisme notifié soit requise ou non, une analyse des risques doit être faite et documentée par le fabricant. Elle a pour objet d'identifier les dangers liés à l'utilisation de dispositifs donnés et d'estimer les risques correspondants.
Un danger est défini comme étant "une source potentielle de dommages (blessure physique, atteinte à la santé, ou dégât causé aux choses)"
Un risque est défini comme étant "la fréquence probable d'un danger causant un dommage et le degré de gravité du dommage (47)".

La notion de risque zéro n'ayant aucun sens, c'est donc l'idée de réduction et de maîtrise du risque qui est retenue dans la norme.

L'analyse des risques se situe en amont de l'évaluation clinique et même si elle ne concerne pas la partie clinique mais la partie technique des dossiers, elle permet avant toute évaluation clinique de déterminer et de réduire les risques à un niveau acceptable. Elle participe ainsi à la sécurité des patients et représente une étape importante avant toute investigation clinique et toute mise sur le marché.

II.1.2.1 OBJECTIF DE LA NORME

La norme EN 1441 (15) est définie comme une procédure qui permet au fabricant, d'examiner la sécurité d'un dispositif médical en identifiant les dangers et en estimant les risques qui lui sont associés.

L'objectif de la norme est de fournir une méthodologie générale pour déterminer et réduire à un niveau acceptable les risques qui découlent de l'utilisation d'un dispositif. Elle permet ainsi de pallier les éventuelles lacunes des références normalisées.

Elle ne fixe pas le niveau d'acceptabilité et ne précise pas non plus les moyens pour réduire les risques jugés inacceptables mais elle indique seulement que si un risque est jugé inacceptable, il convient de le réduire à un niveau acceptable par des moyens adaptés.

La norme ne donne pas non plus d'informations détaillées sur la gestion des risques et l'évaluation des indications et contre-indications liées à l'utilisation du dispositif. Mais elle est en cours de révision au niveau européen et international.

Elle constitue en cas d'absence de référence normative spécifique (nouvelle technologie) le seul élément d'évaluation de la sécurité du dispositif.

II.1.2.2 CONTENU DE LA NORME

La norme propose une procédure en neuf étapes pour analyser les risques associés à l'utilisation du dispositif (figure 7) :

- Etape 1 : généralités.

- Etape 2 : identification quantitative et qualitative de toutes les caractéristiques qui peuvent affecter la sécurité du produit. Les annexes A (méthode d'analyse des risques relative à des dispositifs de diagnostic *in vitro*), B (méthode d'analyse des risques relative aux dangers toxicologiques) et une série de questions, guident le fabricant dans cette identification.
- Etape 3 : identification des dangers possibles. L'annexe C donne des exemples de dangers potentiels et des facteurs associés aux dispositifs médicaux.
- Etape 4 : estimation des risques relatifs à chaque danger. L'estimation doit être faite dans les conditions normales d'utilisation ou de défaut. Ces données seront obtenues à partir de normes correspondantes ou de données scientifiques. L'annexe D nous donne quelques informations sur les techniques d'analyse des risques.
- Etape 5 : détermination de l'acceptabilité du risque.
- Etape 6 : réduction des risques.
- Etape 7 : génération d'autres dangers. Le fabricant détermine si la procédure a introduit de nouveaux dangers.
- Etape 8 : évaluation de tous les dangers identifiés.
- Etape 9 : compte-rendu de l'analyse des risques. Les résultats de l'analyse de risques doivent être documentés afin qu'une décision puisse être prise au regard de l'acceptabilité des risques résiduels.

Chaque fois qu'il y a des données nouvelles sur le dispositif, une révision de l'analyse des risques doit être effectuée.

Cette procédure doit donc aider le fabricant dans la maîtrise des risques mais ne doit pas être confondue avec une évaluation clinique. Si les risques sont acceptables, cela ne dispense pas le fabricant de fournir des données cliniques pour prouver l'évidence clinique de son dispositif.

II.1.3 LA NORME EN 540

La norme EN 540 (14) relative à l'investigation clinique des dispositifs médicaux sur les sujets humains, a été élaborée pour permettre une approche commune européenne sur ce thème, tout en tenant compte du contenu des directives sur les dispositifs médicaux.

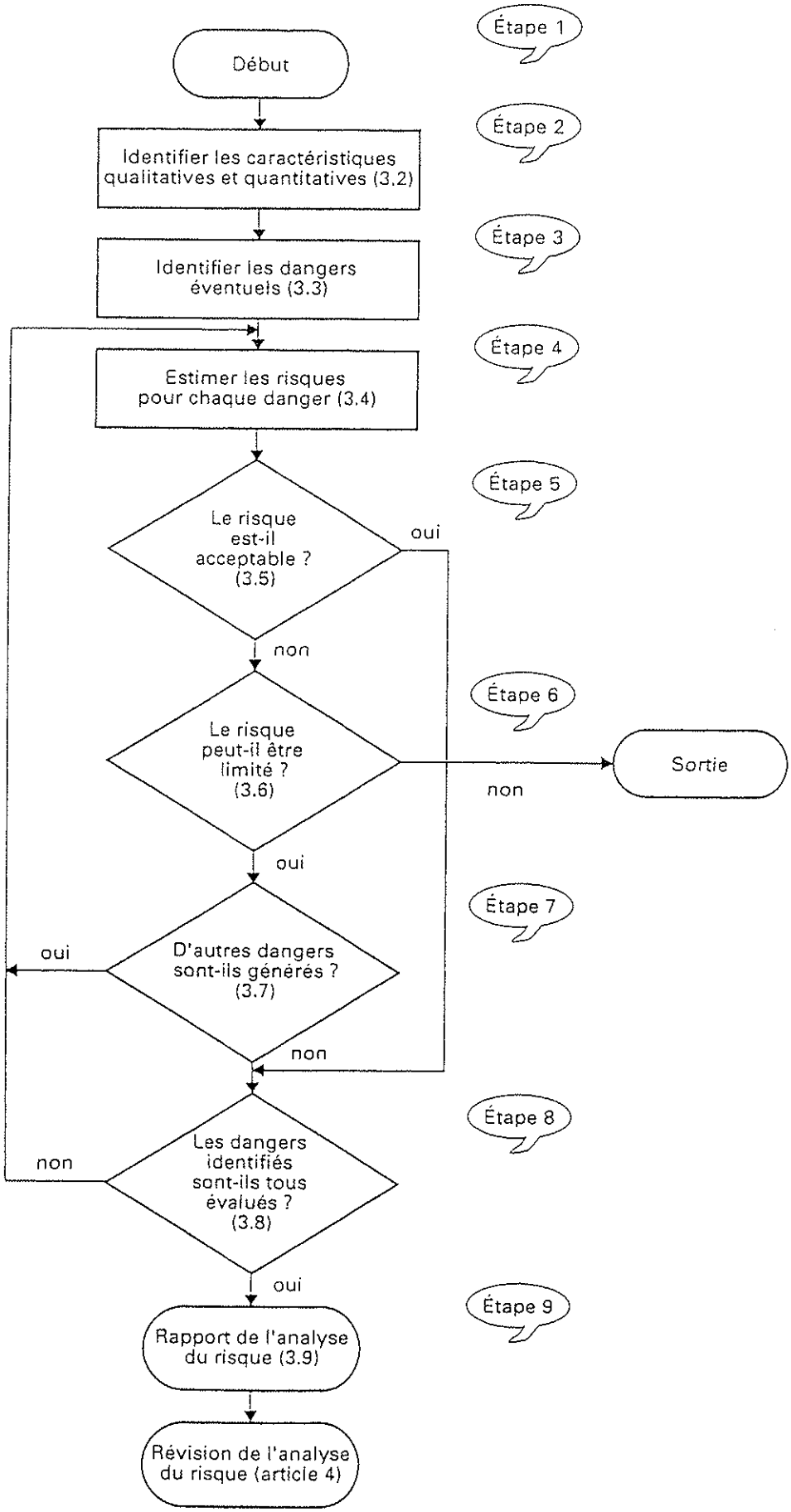


Figure 7 : Organigramme de la méthode d'analyse des risques

Elle reprend en partie les contraintes de la loi Huriet-Sérusclat (nécessité d'un consentement éclairé, passage devant un comité d'éthique) et les contraintes scientifiques des Bonnes Pratiques Cliniques.
Cette norme est complémentaire de la directive 93/42/CEE et notamment de l'annexe X.

II.1.3.1 OBJECTIF DE LA NORME

La norme EN 540 constitue une aide pour les fabricants, les autorités de réglementation, les promoteurs et les investigateurs, pour conduire et exécuter les investigations cliniques des dispositifs médicaux.
Elle a également pour objet :
- de protéger les sujets,
- d'assurer une conduite scientifique des investigations cliniques,
- d'établir si les performances cliniques envisagées par le fabricant sont atteintes, si les risques liés à l'utilisation du dispositif médical sont acceptables au regard des bénéfices attendus par les patients et de déterminer les éventuels effets secondaires.

La norme EN 540 s'applique aux dispositifs qui doivent être évalués cliniquement avant commercialisation. Même si elle peut être utilisée pour les essais cliniques des dispositifs médicaux déjà commercialisés, la norme n'est pas définie dans ce sens.

Si le respect de cette norme est une présomption de conformité par rapport aux directives, elle ne permet pas au promoteur de déroger aux réglementations ou législations nationales qui s'appliquent à l'expérimentation clinique.

II.1.3.2 CONTENU DE LA NORME

II.1.3.2.1 Les prescriptions générales

Pour les besoins de la norme, un certain nombre de termes sont définis. Certains, jusque là, n'avaient jamais été précisés comme la performance, ce qui pour l'application des directives pouvait manquer.

L'investigation clinique est définie comme "toute étude systématique sur les sujets humains, entreprise pour vérifier la sécurité et les performances d'un dispositif médical particulier, dans les conditions normales d'utilisation".
Un dispositif soumis à l'investigation clinique est "un dispositif médical destiné à être utilisé par un praticien possédant les qualifications appropriées lors de la conduite des investigations cliniques dans un environnement clinique humain adéquat".

La norme EN 540 définit aussi les principes éthiques qui doivent présider à tout essai clinique :
- déclaration d'Helsinki comme base reconnue de l'éthique,
- suivi d'une stricte confidentialité,
- transparence des accords entre les parties concernées,
- qualification des parties concernées,
- suspension ou clôture en cas de risque imprévu chez les sujets,
- adaptation de l'étude aux sujets concernés,
- consultation préalable d'un comité d'éthique,
- abscence d'influence abusive exercée sur les sujets,
- protection particulière des sujets sans bénéfice thérapeutique direct (32).

II.1.3.2.2 La déclaration d'Helsinki

La déclaration d'Helsinki et ses amendements ultérieurs constituent la base reconnue sur laquelle repose l'éthique liée aux investigations cliniques. Elle doit être appliquée durant toute l'investigation clinique, depuis la reconnaissance du besoin et sa justification jusqu'à la publication des résultats.

Avant la déclaration d'Helsinki, le code de Nuremberg (1947) a été le premier à introduire la notion de protection des personnes avec le principe de "consentement volontaire du sujet humain".
En 1964, la déclaration d'Helsinki est adoptée par la 18ème Assemblée Médicale Mondiale. Le texte sera successivement amendé à Tokyo en 1975, à Venise en 1983 et à Hong Kong en 1989. Il constitue le texte fondamental en terme de protection de la personne humaine dans le

cadre de la recherche biomédicale, en posant, sous forme de recommandations, les principes éthiques essentiels.

La déclaration d'Helsinki définit l'objet de la recherche sur les sujets humains comme devant être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques, et la compréhension de l'étiologie et de la pathogénèse. Elle établit une distinction entre une recherche à but diagnostique ou thérapeutique à l'égard des patients et une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Elle prévoie également :

- la soumission du protocole à un comité d'éthique indépendant,
- la justification de l'importance du sujet de la recherche devant le risque encouru par le patient,
- l'évaluation des risques par rapport aux bénéfices que le sujet peut escompter de la recherche,
- l'obtention, par écrit du consentement libre et éclairé des sujets,
- l'arrêt de l'expérimentation si les risques sont supérieurs aux bénéfices,
- la qualification des personnes engagées dans l'expérimentation et leur responsabilité.

II.1.3.2.3 La méthodologie

La norme EN 540 propose une méthodologie pour la conduite des investigations cliniques dans le domaine des dispositifs médicaux.

Elle détaille les différentes étapes liées à la mise en place et à la conduite d'une investigation clinique en précisant, d'une part, les exigences à satisfaire en terme de pré-requis scientifiques et éthiques et de plan d'investigation clinique, d'autre part le rôle du promoteur, du moniteur, et le rôle des investigateurs cliniques. Lorsqu'une des exigences méthodologiques n'est pas applicable, une justification doit être fournie à l'organisme notifié.

Les exigences à satisfaire avant de commencer l'investigation doivent être réunies dans un document soulignant le fondement et les raisons qui justifient l'investigation clinique. Ce document comprend :

- la notice de l'investigateur clinique qui comprend l'ensemble des pré-requis scientifiques nécessaires (bibliographie, description du dispositif, déclaration de conformité aux exigences essentielles, études pré-cliniques, biologiques, animales...),

- le plan d'investigation,
- l'avis du comité d'éthique,
- l'accord conclu entre l'investigateur clinique et le promoteur.

Avant l'investigation, des mesures pour dédommager les sujets en cas de blessure ou de détérioration de l'état de santé résultant de leur participation, doivent être documentées.
Avant de faire participer un sujet à l'investigation clinique, son consentement éclairé doit être obtenu.

Le plan d'investigation clinique doit comprendre :
- une documentation spécifique,
- la base et la justification de l'essai,
- des informations générales comme le titre du projet, le nom des investigateurs...
- les sites de l'investigation,
- l'objectif de l'étude,
- la durée de l'étude,
- la conception de l'investigation,
- le nombre et la justification de l'échantillon,
- les critères de participation et d'abandon,
- les thérapies suivies par les sujets,
- les méthodes statistiques si elles existent.

Le rôle, les responsabilités et les compétences requises des différents acteurs sont précisés et détaillés. Le promoteur doit notamment :
- s'assurer que l'investigateur est un praticien légalement habilité à exercer et possédant les qualifications appropriées,
- fournir les dispositifs médicaux appropriés à l'investigation,
- recueillir et conserver les documents de l'étude,
- enregistrer, analyser et informer les autorités compétentes de tous les événements et effets indésirables du dispositif.

L'investigateur, lui, est responsable du recueil du consentement du patient, de leur sécurité et de leur état de santé.

Un rapport final d'investigation clinique doit être établi. Il comprend la description de la méthodologie et de la conception, l'analyse des données et leur évaluation critique, l'appréciation clinique signée par le promoteur et les investigateurs et l'analyse statistique s'il y a lieu.

II.1.3.3 PROJET DE REVISION DE LA NORME EN 540

La norme EN 540 sur les investigations cliniques des dispositifs médicaux manque de précision sur de nombreux aspects et surtout, ne contient que peu d'informations pratiquesconcernant le plan d'investigation clinique et le rapport final. Enfin, la norme actuelle internationale ISO 14155 sur les investigations cliniques des dispositifs médicaux est très peu utilisée (27).

Il y avait donc nécessité de réaliser une mise à jour normative sur ce sujet. Grâce à un mandat européen, les projets de révision normative, européen et international ont convergé. Les objectifs communs retenus sont :

- d'intégrer les améliorations souhaitées, pour ce qui est de la norme EN 540, dans la norme internationale ISO,
- de détailler le contenu du plan d'investigation clinique,
- d'intégrer des guides sur le contenu type du rapport final et sur la conduite de la revue de la littérature.

Le projet de norme traitant du "plan d'investigation clinique" comprend un "modèle" pour assister les fabricants dans l'optimisation de la validité scientifique et de la reproductibilité des études cliniques. Une suggestion mentionne l'utilisation du plan type d'investigation clinique lors de la revue de ces investigations par les organismes notifiés et les autorités compétentes. Pour le plan d'investigation clinique, les projets de la norme sur sa constitution sont les suivants :

- définition des termes, revue de la littérature avec la bibliographie utilisée,

- résultats de l'analyse des risques,
- description des études pré-cliniques et cliniques avec leurs analyses et les calculs de conception,
- formulation des hypothèses de l'étude,
- justification du type d'étude choisie,
- identification et minimisation des biais,
- description précise des objectifs primaires et secondaires, des paramètres mesurés...,
- description des critères d'exclusion des patients en cours d'étude,
- calcul du nombre de sujets nécessaires,
- durée du suivi des patients,
- analyses statistiques principales et secondaires,
- définition des populations d'analyse,
- description du dispositif,
- traçabilité totale du dispositif jusqu'aux patients,
- description des données de management, assurance qualité, audit,
- nom et adresse des investigateurs, des moniteurs, des organismes en charge des examens et des analyses,
- description détaillée de l'expérience minimale requise et de la formation prévue pour les investigateurs,
- traçabilité du plan d'investigation clinique,
- cahier d'observation,
- description de la politique de publication.

II.1.4 LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Contrairement aux déclarations sur les principes éthiques qui s'étendent à toutes les recherches biomédicales, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) sont spécifiques du domaine du médicament et n'englobent en aucune façon les dispositifs médicaux. Cependant, il est nécessaire d'en comprendre les objectifs, car la démarche suivie pour le médicament a inspiré celle utilisée dans le cadre des dispositifs médicaux au niveau européen.
Avant la norme EN 540, les BPC servaient la plupart du temps de référence pour la mise en place d'essais dans le domaine des dispositifs médicaux.

Rédigées sous forme de recommandations, elles visent à formaliser à l'avance et par écrit des procédures concernant les essais cliniques des médicaments.

Les BPC sont définies comme "des recommandations de nature évolutive qui précisent les responsabilités respectives du promoteur et de l'investigateur et supposent la mise en place d'un ensemble de contrôles adaptés".

Au niveau européen, les BPC pour les essais de médicaments dans l'Union européenne, précisent qu'il est nécessaire de formaliser, à l'avance et par écrit, des procédures concernant l'organisation et la conduite des essais cliniques, le recueil des données, les documents et les vérifications nécessaires.

II.1.5 DISCUSSION

Les reproches récurrents faits aux directives concernent, entre autres, les organismes notifiés et la décentralisation extrême du pouvoir dans la délivrance des certificats permettant aux dispositifs médicaux d'accéder au marché européen. De nombreux commentaires négatifs ont également été fait à propos de la vigilance et de l'inexistence d'une véritable autorisation de mise sur le marché.

Le point commun de ces remarques est une référence implicite au modèle réglementaire du médicament. Ces positions sont une négation de la réglementation communautaire des dispositifs médicaux telle que mise en place par les états membres. S'il existe une véritable expérience réglementaire pour les médicaments, la libre circulation pour ces produits est pour le moins limitée. Les dispositifs médicaux ne sont pas des médicaments, ils ont des caractéristiques spécifiques notamment une durée de vie et de développement plus courte.

Au niveau des médicaments, il existe une culture fondée sur un contrôle étatique, le système des dispositifs médicaux lui est fondé sur la responsabilisation des différents acteurs.

Dans les directives européennes sur les dispositifs médicaux, le fabricant a un rôle prépondérant. Il choisit les modes de preuves, l'indication de son dispositif, il effectue l'analyse de risque et décide des investigations cliniques. Il est totalement responsable de son produit car c'est lui qui appose le marquage CE sur son dispositif. Pour les médicaments, c'est l'organisme qui donne l'autorisation de mise sur le marché qui est responsable.

Mais les dispositifs médicaux sont aussi différents des médicaments par leur nombre et leur diversité. Cette diversité a aboutit à leur classement en fonction de leur risque. Les règles qui

découlent de cette classification sont donc différentes. Les responsabilités et les exigences demandées au fabricant sont plus ou moins importantes suivant la classe de son dispositif.

Un autre reproche fait aux directives sur les dispositifs médicaux concerne le problème de la sécurité sanitaire. En effet, ce qui est reproché, c'est l'insuffisance des procédures préalables prévues par les directives qui n'imposent pas une évaluation clinique et qui se contentent d'analyser et de contrôler le système qualité de l'entreprise.

Il est vrai que la directive 93/42/CEE ne consacre que peu de place à l'évaluation clinique et, ce, de manière très imprécise. En effet, le terme "en règle générale", de l'annexe X, permet surtout de supprimer la notion de caractère obligatoire des essais cliniques que d'encourager les fabricants à en faire.

Le choix est donc laissé au fabricant de réaliser ou non une évaluation médicale de son produit et à l'organisme notifié de délivrer ou non le marquage CE à un dispositif sans évaluation clinique.

C'est l'organisme notifié qui décide à quel moment la littérature sera suffisante pour démontrer l'évidence clinique du dispositif. Les recommandations du NB-MED demandent que tous les dispositifs médicaux prouvent leur évidence clinique, même si des voies autres que la littérature et les investigations cliniques sont envisageables pour la démontrer. Elaborées par le groupe des organismes notifiés, elles devraient permettre une homogénéité de comportement face aux données cliniques.

Une autre remarque est faite concernant le fait que la directive 93/42/CEE précise que les données cliniques ont pour objectif de vérifier les caractéristiques, les performances et les effets secondaires du dispositif. L'investigation permettra donc de conclure que le risque du dispositif est acceptable mais ne permettra pas de dire s'il représente un intérêt pour le patient, ni s'il lui apporte un bénéfice. Pour les médicaments, ce sont les termes d'efficacité et de bénéfice qui sont utilisés et non pas celui de performance. Mais s'il le souhaite, le fabricant peut inclure l'efficacité dans les performances qu'il attribue à son dispositif.

Ainsi certains fabricants comme Medtronic, ont des normes internes qui demandent à ce que les essais de dispositifs médicaux aillent jusqu'à prouver l'efficacité.

En effet, les industriels ne peuvent se permettre de mettre sur le marché un dispositif qui présenterait des risques ou qui serait inefficace. L'image de leur marque en dépend.

C'est également pour cette raison que la plupart des dispositifs médicaux de classe IIb et III ont subi une évaluation clinique.

De nombreux industriels mettent également en place, pour ce type de dispositifs, des registres de suivi des premiers patients pour pouvoir détecter le plus rapidement possible d'éventuels effets indésirables. C'est ainsi qu'ont été découverts les problèmes de dégradation des valves induites de silzone (rappel officiel des valves par le laboratoire le 22 janvier 2000). Ces valves n'avaient pas fait l'objet d'essai clinique avant d'obtenir le marquage CE (ces valves étaient déjà connues et utilisées, seule l'induction de Silzone était nouvelle) mais un registre de suivi avait été mis en place. Grâce à ce suivi et aux déclarations de matériovigilance, la détection des incidents a été rapide. Cet exemple montre que le système est à la fois bon, par la détection rapide des incidents et à la fois insuffisant car aucun essai clinique n'avait été effectué, les changements sur la valve n'ayant pas été jugés majeurs.

Cet exemple montre également le rôle primordial que joue la matériovigilance dans le dispositif réglementaire. Elle permet par la gestion des signalements de veiller à l'innocuité des dispositifs médicaux mis en circulation et d'apporter des mesures appropriées vis à vis de dispositifs ayant été mal évalués par les organismes notifiés ou vis à vis de dispositifs mal adaptés à leur destination du fait de l'insuffisance des normes.

Mais ce n'est pas parce qu'un essai clinique a été effectué que le dispositif a été correctement évalué, encore faut-il que l'essai ait été correctement conduit. C'est pour aider les fabricants à mener correctement leurs essais cliniques que la norme EN 540 a été élaborée.

En France, cette norme permet de compléter la loi du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Certaines personnes pensent qu'il faudrait adapter le niveau des investigations cliniques à la classe des dispositifs médicaux. En effet, une investigation selon la norme EN 540 et la loi Huriet-Sérusclat en France coûte cher et est très complexe à mettre en oeuvre. Quand un produit n'a pas besoin d'investigation pour prouver son évidence clinique, ces réglementations peuvent être un frein à leur réalisation, si malgré tout le fabricant souhaitait en réaliser.

Pour certains produits, les fabricants sont toujours dans l'attente de critères référentiels spécifiques qui pourraient les aider à évaluer leurs dispositifs médicaux.

Sur le nombre de dispositifs médicaux mis sur le marché, les dispositifs à risques (dispositifs médicaux implantable actifs, dispositifs de classe III) représentent une infime partie. Au lieu de mettre en place des démarches nationales supplémentaires au marquage CE pour améliorer l'évaluation des dispositifs médicaux, la solution pourrait être, par exemple, de faire intervenir un groupe d'experts avant que les certificats de l'organisme notifié ne soient établis. Ce groupe d'experts examinerait tous les éléments du dossier du marquage CE et notamment les données cliniques pour savoir si ces dispositifs médicaux ont été évalués correctement. Il serait plus utile de résoudre le problème avant l'apposition du marquage CE car ce problème va se retrouver dans toute l'union européenne, les autorités compétentes devant se tenir informées les unes les autres.

La France a déjà choisi de mettre en place une réglementation spécifique relative aux dispositifs médicaux à risques sanitaires particuliers. L'article L.5211-4 du code la santé demande aux fabricants de dispositifs médicaux à risques sanitaires particuliers de faire une déclaration au moins trois mois avant leur mise sur le marché auprès de l'AFSSAPS. Cette déclaration doit comporter, entre autres, la justification que le fabricant a conduit des essais cliniques permettant de vérifier que ces produits ne représentent pas de risques disproportionnés par rapport aux bénéfices attendus et qu'il a fait procéder à l'évaluation de leur intérêt médical dans les conditions normales d'emploi (31).

Le gouvernement français a également pris une mesure législative relative à la maintenance et au contrôle de la qualité des dispositifs médicaux (article L.5212-1 du Code de la Santé Publique). Ce sujet devrait également être abordé au niveau européen.

Le point de la réglementation, qui semble aujourd'hui prédominer dans tous les discours, est le risque d'utilisation et non plus l'évaluation clinique. Pour les industriels, le risque sanitaire peut être suivi pour un produit donné dans des conditions d'utilisation données et dans un environnement donné. Mais il est difficile pour le fabricant de maîtriser la formation et les connaissances des utilisateurs potentiels comme cela est demandé dans le paragraphe 13-1 de l'annexe I du décret du 16 mars 1995.

En effet, l'action du dispositif médical est, pour une part importante, dépendante de la manipulation qui en sera faite par l'utilisateur. Ce dernier est un facteur majeur de l'efficacité et de la sécurité du dispositif. Ainsi la matériovigilance montre que les incidents observés avec les dispositifs médicaux sont souvent liés à leurs conditions d'utilisation (41). La qualité

d'utilisation d'un dispositif dépend d'abord de l'aptitude de l'utilisateur à le manipuler et à l'utiliser à bon escient. Or, les conditions de formation et d'information de l'utilisateur ainsi que la qualité requise pour la manipulation de tel ou tel dispositif médical ne sont pas définies.
En France, la réglementation relative aux dispositifs médicaux à risques sanitaires particuliers pourrait imposer, dans certains cas, des conditions d'utilisation particulières, qu'il s'agisse par exemple, de la formation des utilisateurs ou des caractéristiques de qualité de l'environnement technique pour leur utilisation. Une telle disposition rejoindrait et renforcerait les autorisations de mise en place de certains dispositifs médicaux décidées par les schémas régionaux d'organisation sanitaire.
De plus, si ces mesures sont prises pour protéger la santé et la sécurité et/ou assurer le respect des impératifs de santé publique conformément à l'article 36 du traité, elles sont conformes aux directives "dispositifs médicaux".

Une réflexion se fait donc progressivement sur les directives concernant les dispositifs médicaux afin de les améliorer. Il est important que cette réflexion soit faite pour résoudre les problèmes potentiels qui peuvent résulter de la mise sur le marché d'un nouveau dispositif. Elle est également nécessaire pour que l'analyse des risques soit la plus exhaustive possible, tant dans la phase de conception, que dans la phase d'expérimentation et d'évaluation mais aussi pour définir les besoins d'information et de formation, et de matériovigilance sur le produit.

II.2 LA REGLEMENTATION FRANÇAISE

En terme d'évaluation clinique, la réglementation européenne doit être appliquée mais le promoteur doit également se conformer aux dispositions nationales des différents pays européens.
En plus de la transposition des directives "dispositifs médicaux", la France possède une législation spécifique concernant les essais cliniques : la loi Huriet-Sérusclat.
L'évaluation clinique est également présente dans la procédure de prise en charge par l'assurance maladie française des dispositifs médicaux : le Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires (TIPS).

II.2.1 REFERENCE DU DROIT DES DISPOSITIFS MEDICAUX AUX ESSAIS CLINIQUES

L'article R.665-25 du Code de la Santé Publique indique que le fabricant qui entend faire réaliser en France des investigations cliniques destinées à vérifier les performances d'un dispositif médical ou à déceler d'éventuels effets secondaires indésirables, devra entre autres dispositions, les conduire dans les conditions prévues par le titre I du livre II de la partie I (protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales) et par l'annexe X du livre II du titre V. Cependant, l'article R.665-25 comme la directive 93/42/CEE ne précise en rien quand le fabricant doit procéder à ces investigations cliniques.

Or, l'article L.5211-3 indique que les dispositifs médicaux ne peuvent être importés, commercialisés ou même utilisés que s'ils sont certifiés conformes aux exigences essentielles. Ce marquage CE atteste alors de leurs performances et de leur conformité concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers.
L'annexe X, comme nous l'avons vu, précise qu'en règle générale la confirmation du respect des exigences essentielles dans les conditions normales d'utilisation ainsi que l'évaluation des effets secondaires indésirables doivent être fondées sur des données cliniques. Ainsi l'article L.5211-3, alinéa 2, dispense de marquage CE les dispositifs médicaux nécessitant des essais cliniques.

Les investigations sur des dispositifs médicaux en France doivent être effectuées uniquement sous la direction et la surveillance d'un médecin conformément aux dispositions de l'article L1121-3 du Code de la Santé Publique (Annexe X.2.3.6 du livre II du titre V).
Pour les dispositifs médicaux faisant l'objet d'investigation clinique, l'annexe VIII du livre II du titre V du Code de la Santé Publique demande que le fabricant établisse une déclaration écrite comprenant les informations visées aux articles R.2032 à R.2037.

II.2.2 LA LOI HURIET-SERUSCLAT

La loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Huriet-Sérusclat, modifiée par la loi n°94-630 du 25 juillet 1994, s'applique dès lors que le cadre formel d'une recherche biomédicale est en place. En aucun cas, d'un point de vue juridique, le statut du produit ou le

degré de risque n'est pris en considération s'agissant d'une expérimentation conduite sur la personne humaine (43).
Cette loi vise la protection des personnes et s'applique quels que soient les buts fixés à la recherche (accroissement des connaissances biologiques, étude d'un procédé, d'un médicament, d'un dispositif médical ...) (48).

Les décrets n° 90-872 du 27 septembre 1990 et n° 91-440 du 14 mai 1994, complètent le dispositif légal et permettent de confirmer le champ d'application de la loi, le rôle des comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale (CCPPRB) et de renforcer la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (38).

II.2.2.1 L'ORIGINE DE LA LOI

Initialement, la loi du 20 décembre 1988 a été conçue pour mettre fin à une contradiction du droit français. En effet, la directive européenne 75/318/CEE relative au rapprochement des législations concernant les essais sur le médicament, exigeait, avant toute mise sur le marché d'un médicament, que des essais sur l'homme sain soient pratiqués, alors qu'en France, cette directive se heurtait à l'interdiction faite par le code Pénal de porter atteinte à l'intégrité de la personne (article 222-1).
Les milieux pharmaceutiques ont donc réclamé une loi spécifique permettant de surmonter cette contradiction.
Au départ, créée exclusivement pour le médicament, les parlementaires ont estimé qu'une législation sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ne pouvait se limiter au seul médicament mais devait englober la totalité des essais cliniques (43).

Il faut noter et retenir que si la loi Huriet-Sérusclat a comme seul objectif de protéger les personnes, elle ne s'intéresse que très peu à la qualité scientifique de l'essai, à la différence de la norme EN 540.

II.2.2.2 LE CHAMP D'APPLICATION

Aux termes de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique, pour rentrer dans le champ d'application de la loi du 20 décembre 1988, la recherche doit être pratiquée sur l'être humain, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

La loi définit également les conditions nécessaires pour effectuer une recherche biomédicale sur l'être humain. Selon l'article L.1121-2 du Code de la Santé Publique, aucune recherche ne peut être menée si :

- elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et une expérimentation préclinique suffisante,
- le risque prévisible encouru par les personnes est hors de proportion avec le bénéfice escompté ou l'intérêt de la recherche,
- elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

Par principe, la loi s'applique pour tout essai qui concerne un médicament, une substance, une méthode diagnostique, une technique chirurgicale, une exposition à un milieu particulier, un dispositif médical ...
Elle peut s'appliquer, également, à des évaluations portant sur des dispositifs déjà marqués CE et utilisés en routine.

Dans l'optique de la frontière qui sépare les applications individuelles des recherches d'utilité générale, l'article R.665.8, alinéa 2 du Code de la Santé Publique, dispense logiquement les dispositifs médicaux réalisés sur mesure, d'une part du marquage CE et d'autre part en toute logique de l'obligation d'un essai clinique (25). Encore faut-il que le dispositif soit totalement personnalisé car en revanche, si le dispositif comporte une partie standard fixe, produite de manière industrielle, complétée d'une partie mobile individualisée et sur mesure, le premier élément devrait normalement faire l'objet d'une étude clinique conduite dans les conditions de la loi du 20 décembre 1988.

II.2.2.3 LES COMITES CONSULTATIFS DE PROTECTION DES PERSONNES SE PRETANT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES (CCPPRB)

Les CCPPRB ont été créés par la loi du 20 décembre 1988. Ils sont chargés de rendre un avis sur les projets de recherches biomédicales qui leur sont obligatoirement soumis préalablement à la réalisation de toutes recherches portant sur l'être humain.

Dans chaque région, le ministère chargé de la santé agrée un ou plusieurs CCPPRB. L'envoi d'un dossier complet par l'investigateur au CCPPRB de rattachement local, constitue l'étape principale et initiale de la procédure édictée par la loi Huriet-Sérusclat.

Les éléments du dossier envoyé au CCPPRB sont recensés par les articles R.2029 à R.2031 du Code de la Santé Publique et au sein desquels seront examinés avec une particulière vigilance les formulaires d'information et de consentement éclairé soumis et remis au volontaire. Le CCPPRB est choisi en fonction du lieu où se déroulera la recherche ou du lieu principal d'essai en cas d'investigation multicentrique.

Les CCPPRB représentent de véritables chambres d'étude de tous les protocoles de recherche sur l'homme menés en France. Leurs membres, bénévoles, composés de praticiens à proportion égale avec des non-médecins, examinent la pertinence scientifique globale de la recherche à la lumière de l'attention et de la protection accordées aux participants des expérimentations envisagées. Ils émettent donc un avis sur les conditions de validité de la recherche mais pas sur la validité scientifique de celle-ci. Réglementairement, le délai de réponse est de cinq semaines mais il peut être majoré si le CCPPRB fait appel à des experts extérieurs. A l'issue de l'examen du dossier par deux rapporteurs, un avis favorable est transmis à l'investigateur et à l'autorité sanitaire de tutelle en cas d'avis défavorable (l'AFSSAPS pour les dispositifs médicaux).

Il ne s'agit que d'un avis, les CCPPRB restant consultatifs et laissant à l'AFSSAPS, en ce qui concerne les dispositifs médicaux, la charge de décider. Après un silence de deux mois, la décision est tacite lorsque l'avis du CCPPRB s'avère favorable. Elle doit être explicite en cas d'avis défavorable. Cette procédure décisionnelle centralisée explique l'envoi par le promoteur d'une déclaration d'intention de recherche biomédicale après l'obtention de l'avis du CCPPRB à l'AFSSAPS. Cette déclaration est demandée par l'article R.665-25-2 aligné sur les articles L.1123-8 et R.2032 à R.2037 du Code de la Santé Publique (25).

II.2.2.4 LES DEUX TYPES DE RECHERCHES BIOMEDICALES

La loi du 20 décembre 1988 prévoit deux types de recherches biomédicales :

- les recherches avec bénéfice individuel direct
- les recherches sans bénéfice individuel direct

Une recherche est dite avec bénéfice individuel direct dès lors que le bénéfice est potentiel mais non certain et qu'un volontaire au moins, inclus dans la recherche, retire un bénéfice de sa participation.

De cette séparation découlent alors plusieurs différences dans le régime juridique de l'essai.

Les recherches sans bénéfice individuel direct ne doivent pas comporter de risque sérieux prévisible et grave pour la santé des personnes qui s'y prêtent (article L.1121-4 du Code de la Santé Publique). Il est possible pour les volontaires intégrés dans ces recherches de recevoir une indemnité. C'est aussi pour cette raison qu'il existe un fichier national des volontaires sains permettant de contrôler le plafond maximal d'indemnités susceptibles d'être perçues par chacun dans l'année (actuellement 25 000 francs).

De la même manière, le régime de responsabilité varie selon la nature de la recherche : responsabilité sans faute pour une recherche sans bénéfice individuel direct et responsabilité pour faute présumée pour les autres.

En outre, certaines catégories de personnes sont exclues (personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, personnes hospitalisées sans consentement) ou admises avec des conditions restrictives (femmes enceintes, mineurs, majeurs protégés par la loi, personnes hospitalisées) dans les recherches sans bénéfice individuel direct (article L1121-5 à 6).

II.2.2.5 LE ROLE ET LA RESPONSABILITE DES ACTEURS DE LA RECHERCHE

II.2.2.5.1 Le promoteur

Le promoteur est la personne qui prend l'initiative de la recherche biomédicale. C'est une personne physique ou morale dans le cas d'expérimentation collective.

Le promoteur a trois obligations : une obligation d'information, une obligation d'assurance et d'indemnisation, et une obligation de financement.

- L'obligation d'information

L'obligation d'information concerne :

- l'AFSSAPS : le promoteur lui envoie la déclaration d'intention de recherche biomédicale ainsi que toute modification de la recherche.
- les établissements hospitaliers concernés par la recherche : le promoteur informe le directeur d'établissement dans lequel l'essai qui va être effectué en précisant le titre de l'essai, le protocole, les investigateurs, la durée et la date du début de l'essai.
- le pharmacien hospitalier si les produits concernés sont des médicaments ou des dispositifs médicaux stériles, ceux-ci devant être dispensés par une pharmacie à usage intérieur.
- l'investigateur : le promoteur lui fournit les pré-requis nécessaires à la mise en œuvre de l'essai, le justificatif de l'assurance souscrite, le nom des autres investigateurs participants à l'essai. Il lui fournit également toutes les informations dont il a besoin, notamment sur les effets indésirables survenus dans d'autres centres.

- L'obligation d'assurance et d'indemnisation

La recherche biomédicale exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant. De plus, le promoteur assume pour les recherches sans bénéfice individuel direct, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit (article L.1121-7 du Code de la Santé Publique).

- L'obligation financière

Le promoteur a également des obligations financières concernant les recherches biomédicales. Il fournit gratuitement ou met gratuitement à disposition, pendant le temps de l'essai les objets, matériels, ou médicaments nécessaires. Il prend également en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuelles fournitures ou examens, engendrés par la mise en œuvre du projet de recherche (article R.2038 du Code de la Santé Publique).

II.2.2.5.2 L'investigateur

L'investigateur est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation des essais sur le terrain. Pour les essais sans bénéfice individuel direct, il doit être agrémenté.
Si l'essai fait appel à plusieurs investigateurs, le promoteur nommera un investigateur coordonnateur.
Les investigateurs sont impérativement des médecins et ils ont deux obligations qui sont l'information et le secret.

L'investigateur a l'obligation d'informer, avant et pendant l'essai, la personne qui se prête à la recherche biomédicale (article l.1122-1 du Code de la Santé Publique). C'est lui qui recueille le consentement libre, éclairé et exprès du sujet.

L'investigateur est soumis au secret professionnel concernant la recherche, les produits et les personnes participant à l'étude. L'obligation peut être levée après accord du promoteur ou si la demande provient de l'AFSSAPS, d'un médecin ou d'un pharmacien inspecteur.

II.2.2.5.3 La personne qui se prête à la recherche biomédicale

Le consentement libre, éclairé et exprès du sujet doit être recueilli avant sa participation à la recherche. Il peut à tout moment se retirer de l'essai.

II.2.2.6 COMPARAISON ENTRE LA LOI DU 20 DECEMBRE 1988 ET LA NORME EN 540

Bien que très différentes, il est intéressant de comparer la loi du 20 décembre 1988 et la norme EN 540 qui, l'une et l'autre, précisent la méthodologie pour conduire les essais cliniques et visent la protection des personnes.
Cette distinction permet de mieux appréhender les particularités de la loi française qui est un texte basé uniquement sur la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales.
La norme EN 540, quant à elle, demande que les règles éthiques de la déclaration d'Helsinki soient reprises, mais elle développe surtout et de manière spécifique la méthodologie des essais cliniques de dispositifs médicaux.

	EN 540	LOI N° 88-1138 DU 20 DECEMBRE 1988	DIVERGENCES
PORTEE JURIDIQUE	Présomption de conformité aux directives européennes sur les dispositifs médicaux, transposées en droit français par la loi n° 94/43 du 18 janvier 1994. ➢ Facultative	Loi s'appliquant intégralement dès lors qu'un essai clinique entre dans son champ d'application . ➢ Obligatoire	Force de la loi d'un côté ; norme s'intégrant dans un dispositif juridique européen de l'autre.
ESPACE GEOGRAPHIQUE	19 pays / CEE + AELE	Portée nationale	Espace strictement national de la loi du 20 décembre 1988 ; espace de la norme : européen et plus.
OBJECTIFS	Protection des sujets (consommateurs). Assurer la conduite scientifique des investigations cliniques et valider le caractère scientifique des résultats.	Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.	Les objectifs de la loi du 20 décembre 1988 sont plus restreints. Différence de fond.
CHAMP D'APPLICATION	Investigations cliniques, sur les sujets humains, des dispositifs médicaux dont les performances cliniques doivent être évaluées avant commercialisation, sauf dispositifs de diagnostics *in vitro*.	Tout essai ou expérimentation organisés et pratiqués sur l'être humain en vue de développer les connaissances biologiques ou médicales (L.1121-1).	La loi du 20 décembre 1988 est bien plus large dans son application. Le contenu de la norme est adapté aux spécificités des dispositifs médicaux.
METHODOLOGIE	Lorsqu'une clause de la norme n'est pas applicable, elle peut ne pas l'être, à condition que ce soit justifié.	Application intégrale de l'ensemble des dispositions.	Plus grande souplesse de la norme introduisant une différence fondamentale entre le droit français et le droit européen.
CATEGORIES DE RECHERCHES	Avec ou sans bénéfice individuel direct.	Avec ou sans bénéfice individuel direct (L.1121-1).	Pas de différence.
PRODUITS	Dispositif médical uniquement : tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, y compris le logiciel, utilisé seul ou en association, chez l'homme exclusivement ou principalement à des fins de diagnostics, de prévention, contrôle, traitement ou atténuation d'une maladie, blessure ou handicap ; d'étude, remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, maîtrise de la conception, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ni métaboliques mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. (Clause 3-1).	Médicaments, objets, produits, matériels (dispositifs médicaux), substances…	La loi du 20 décembre 1988 est beaucoup plus large. Il s'agit d'une différence fondamentale entre les deux textes. La norme est adaptée aux spécificités des dispositifs médicaux alors que la loi se veut plus globale.

PERSONNES BENEFICIANT D'UNE PROTECTION RENFORCEE	Notion de "gardien légal" : renvoi à la réglementation de chaque pays.	Femmes enceintes, personnes privées de liberté, mineurs, majeurs protégés par la loi, malades en situation d'urgence, personnes non affiliées à un régime de sécurité sociale (L.1121-4 à 1121-6 et L.1124-4).	Question non évoquée dans la norme EN 540 dans la mesure où elle fait explicitement référence à la déclaration d'Helsinki, qui définit les personnes devant bénéficier d'une protection renforcée.
PROMOTEUR	Le promoteur sélectionne les investigateurs cliniques, s'assure de leurs qualifications, choisit un moniteur qualifié ou il assure lui-même ces responsabilités. Il est responsable de l'élaboration du regroupement et de la tenue à jour de toutes les données et de tous les documents précliniques ainsi que ceux relatifs à l'investigation : plan d'investigation clinique, formulaires de rapports de cas, avis du comité d'éthique, évènements ou effets indésirables, documents financiers, données et analyses statistiques, rapport final. Il fournit aux investigateurs cliniques le matériel, la notice et les autres informations nécessaires. Il signe le plan d'investigation clinique. Il ne doit pas offrir de gratification irrégulière au moniteur, aux investigateurs et à leurs assistants. Il conserve un enregistrement de tous les événements indésirables dont le mode de traitement est convenu avec l'investigateur. Le promoteur est responsable de la clôture de l'investigation (extraits de la clause 5.4.).	Qualité : personne physique ou morale. Il prend l'initiative de la recherche (L1121-1). Il souscrit une assurance (L1122-1). Il communique aux investigateurs les informations nécessaires pour la conduite des recherches (R5122). Il acquitte un droit fixe pour la consultation du CCPPRB. Il transmet la lettre d'intention à l'AFSSAPS (L1123-8). Il informe le directeur de l'hôpital, si la recherche a lieu dans un hôpital. Il fournit gratuitement le matériel, prend en charge les frais supplémentaires (R2038). Il verse la compensation aux personnes qui se prêtent à des recherches sans bénéfice individuel direct (L1124-2). Il informe l'AFSSAPS de tout effet grave (L1123-8).	Pas de différence majeure entre les deux textes. Complémentarité.
INVESTIGATEUR	Il doit être informé de la conduite de l'investigation et familiarisé avec l'utilisation du dispositif. Il est responsable de la sécurité individuelle et de la sécurité des sujets dans le cadre de l'investigation. Il doit garantir le bon déroulement de l'investigation. Le médecin qui suit les sujets doit en être informé. Les sujets qui ne peuvent espérer de bénéfice direct doivent apporter la garantie de leur état de santé avant l'investigation et le confirmer par une déclaration signée. L'investigateur est responsable de l'information donnée au sujet, par oral et par écrit, avant l'investigation. Ces informations doivent préciser les objectifs, les avantages espérés pour lui-même et/ou d'autres, les risques, les	Qualité : Il est obligatoirement médecin ou chirurgien dentiste, justifiant d'une expérience appropriée (L1124-2). L'investigateur peut être co-promoteur (L1121-3). Il saisit le CCPPRB. (L1123-6).	Pas de différence majeure entre les deux textes. Complémentarité. L'exigence de la qualité de médecin ou du chirurgien dentiste est clairement définie dans la loi du 20 décembre 1988 ; la norme EN 540 exige une qualification et renvoie aux réglementations nationales pour ce qui est de l'organisation des métiers.

	inconvénients et les conséquences éventuelles d'un retrait de l'investigation. Le sujet doit être avisé qu'il existe des procédures d'indemnisation et de traitement s'il subit des dommages ou une invalidité. Il doit être complètement informé des modalités et des risques. Il doit savoir que sa participation est confidentielle et qu'il peut se retirer à tout moment. L'investigateur clinique a la responsabilité des documents et dossiers, de la confidentialité des résultats. Il signe le formulaire de rapport de cas. L'investigateur clinique doit enregistrer les évènements indésirables et en informer sans délai le promoteur (extraits de la clause 5.6.).		
MONITEUR	Il vérifie et confirme que l'investigation se déroule dans les règles et que les investigateurs disposent du nombre de sujets et du matériel nécessaires, que le dispositif est utilisé conformément aux instructions documentées, et s'il faut y apporter des modifications, il en informe le promoteur. Il documente toutes les raisons pouvant justifier la fin de l'investigation (extraits de clause 5.5.)	Il n'est pas prévu dans la loi du 20 décembre 1988	Il n'existe que dans la norme EN 540. Mais en France, il existe en pratique.
BILAN RISQUES AVANTAGES	L'information nécessaire doit être communiquée au comité d'éthique pour qu'il puisse évaluer si les risques encourus par les sujets ne pouvant espérer de bénéfice thérapeutique direct peuvent être justifiés par l'intérêt commun (clause 4.9.).	Le risque prévisible encouru ne doit pas être hors de proportion avec le bénéfice escompté (L209-2). La recherche sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes, mineurs, majeurs sous tutelle, malades en situation d'urgence, ne doit présenter aucun risque prévisible pour la santé (L1121-4 et L1121-6).	La loi du 20 décembre 1988 prévoit une protection supplémentaire pour certaines catégories de personnes lors de recherche sans bénéfice individuel direct
INFORMATION ET CONSENTEMENT DU SUJET	Avant de faire participer un sujet à une investigation clinique, son consentement éclairé doit être obtenu (clause 5.2.5.). L'investigateur clinique doit obtenir le consentement éclairé, de préférence par écrit. Selon la politique nationale, le consentement doit être confirmé par la signature du sujet ou celle d'un témoin indépendant. L'investigateur clinique doit consigner, dans un document, la manière dont le consentement sera obtenu et enregistré dans les situations d'urgence quand le sujet ne peut pas le donner lui-même. Si le consentement est impossible à obtenir, l'investigateur clinique doit le mentionner par écrit en exposant	L'information préalable donnée par le médecin doit être écrite et orale (L209-9). Contenu de l'information : l'objectif de la recherche, la méthodologie, la durée, les bénéfices attendus, les contraintes, les risques prévisibles, l'avis du CCPPRB. Certaines informations peuvent ne pas être révélées au sujet, selon le diagnostic de la maladie. Le consentement se fait par écrit par le patient ou, en cas d'impossibilité, par un	Pas de différence majeure.

	pourquoi au Comité d'éthique et au promoteur (clause 5.6.11-5.6.12). Elle renvoie aux législations nationales (majeur sous tutelle, mineur, situation d'urgence).	tiers (L1122-1). Exception : les recherches à mettre en œuvre lors d'une situation d'urgence. Pour les mineurs et majeurs sous tutelle, c'est le représentant légal qui donne le consentement (L1122-2).	
AVIS D'UN COMITE D'ETHIQUE	Une investigation clinique, selon la politique nationale, ne doit pas commencer sans, que l'avis ou l'accord du Comité d'éthique n'ait été reçu (clause 4.7.). L'investigateur clinique est responsable de la soumission du plan d'investigation clinique au comité approprié (clause 5.6.13). Il doit demander son approbation pour toute modification de ce plan et l'informer de tout événement indésirable grave dû au dispositif (clause 5.6.14).	Saisie obligatoire du CCPPRB par l'investigateur (L1123-6). Il siège dans la région où il exerce son activité. Il doit rendre un avis écrit. Possibilité d'avis complémentaires s'il y a modification de la recherche.	La législation française a crée des comités d'éthique spécifiques aux recherches biomédicales : les CCPPRB.
DECLARATION PREALABLE	Un document soulignant le fondement et les raisons qui justifient l'investigation clinique doit être élaboré avant de commencer. Ce document comporte la notice de l'investigation clinique (clause 5.2.1) et le plan d'investigation clinique, l'avis écrit du Comité d'éthique et l'accord conclu entre l'investigateur clinique et le promoteur (clause 5.2.1.2).	Lettre d'intention adressée à l'AFSSAPS par le promoteur (L209-12) décrivant les données essentielles de la recherche et l'avis du CCPPRB.	Pas de précision sur le destinataire des déclarations préalables dans la norme EN 540 : c'est le rôle de la directive.
DECLARATION APRES LE DEBUT DE LA RECHERCHE	Le promoteur est responsable d'informer par écrit tous les investigateurs cliniques des événements indésirables survenus au cours d'une étude multicentrique dans les 10 jours (clause 5.4.12). Le promoteur doit examiner tous les effets indésirables du dispositif et, sur demande, en référer aux autorités (clause 5.4.13).	Déclaration sans délai à l'AFSSAPS de tout effet grave (décès, séquelles) et de tout arrêt prématuré de la recherche par le promoteur (L1123-8).	Pas de précision sur le destinataire de ces déclarations dans la norme EN 540, c'est le rôle de la directive. En France, déclaration sans délai à la matériovigilance.
ASSURANCE	Les mesures prises pour dédommager le sujet doivent être documentées (clause 5.2.4). Le promoteur doit pouvoir assurer que des dispositions relatives aux compensations ont été prises dans le cas de blessure, etc... due à l'investigation (clause 5.4.7). Le sujet doit être avisé qu'il existe des procédures d'indemnisation et de traitement dans l'éventualité où il subirait des dommages (clause 5.6.9).	Souscription obligatoire par le promoteur (L1121-7).	La norme ne peut intervenir sur ce terrain. Elle renvoie aux dispositions nationales.
RESPONSABILITE CIVILE	Elle n'est pas prévue puisqu'elle renvoie aux dispositions nationales	Responsabilité sans faute pour la recherche sans bénéfice individuel direct. Responsabilité présumée pour la recherche avec bénéfice individuel direct (L1121-7).	La norme ne peut intervenir sur ce terrain. Elle renvoie aux dispositions nationales.

DISPOSITIONS PARTICULIERES AUX RECHERCHES SANS BENEFICE INDIVIDUEL DIRECT	L'information nécessaire doit être communiquée au Comité d'éthique, les risques encourus peuvent être justifiés par l'intérêt commun (clause 4.9). Tout dédommagement ne peut être versé à ces sujets qu'à titre de compensation (clause 5.6.9). Examen médical préalable du sujet (clause 5.6.8).	Examen médical préalable (L1124-1) Indemnité compensatrice (L1124-2) Fichier national des volontaires (L1124-4). Autorisation des lieux de recherche (L1124-6).	La norme ne peut intervenir sur ce terrain. Elle renvoie aux dispositions nationales. Mais il existe des points communs avec la loi française.
FOURNITURE DU MATERIEL ET SURCOUT PRIS EN CHARGE PAR LE PROMOTEUR	Le promoteur doit fournir les dispositifs.	Fourniture gratuite des matériels, produits (R2038). Frais supplémentaires de fonctionnement.	La norme ne précise pas si la fourniture des dispositifs doit être payante ou gratuite. Elle renvoie aux dispositions nationales.
CONFIDENTIALITE	Une stricte confidentialité doit être observée par toutes les parties impliquées pendant toute la durée de l'investigation clinique (clause 4.2). Le sujet doit être informé que sa participation à l'investigation clinique est gardée confidentielle. De plus, il doit être informé que les données de l'étude peuvent être mises à disposition de tiers tout en maintenant l'anonymat (clause 5.6.9). Après l'investigation clinique, l'identité des sujets ne doit pas être divulguée sans leur accord préalable (clause 5.6.22).	Confidentialité des recherches et de leurs résultats (R5120).	Pas de différence majeure mais la norme est plus précise.
CONTROLE DE LA RECHERCHE	Renvoi aux dispositions de la directive.	Respect des dispositions. Contrôle par les inspecteurs de la santé.	L'ensemble formé par la directive et la norme rend possible un contrôle a posteriori par l'autorité compétente.

Comparaison de la loi du 20 décembre 1988 et de la norme EN 540 (42)

II.2.2.7 DISCUSSION

Toute investigation réalisée, en France, sur les dispositifs médicaux est donc soumise à la loi du 20 décembre 1988 ce qui n'est pas sans poser de problèmes aux différents acteurs. Elle semble, en effet, pour certaines personnes, non appropriée aux dispositifs médicaux (41, 18). L'application de la loi Huriet-Sérusclat est indépendante de la notion de risque, elle ne permet pas de les analyser. Elle s'applique que le dispositif soit marqué CE et utilisé en routine ou qu'il soit en évaluation avant sa commercialisation. Elle ne s'intéresse pas au risque potentiel

encouru par le malade mais à la nature de l'acte, de ce fait, c'est la personne et non le dispositif qui est pris en compte (23).
Il faudrait distinguer le risque lié à l'acte et à la responsabilité de l'opérateur, de celui lié au dispositif. De même, il faudrait différencier les recherches sur des dispositifs non innovants et celles effectuées sur des dispositifs innovants.
De même, la loi ne prend pas en compte la diversité des dispositifs médicaux et des risques potentiels liés à leur utilisation. Un dispositif implantable actif sera placé dans la même position qu'un dispositif externe de recueil.
Comme il existe quatre classes de dispositifs médicaux, il pourrait y avoir différentes modalités d'application de la loi Huriet-Sérusclat.
Actuellement, le droit communautaire se base sur la notion de risque tandis que la loi du 20 décembre 1988, elle, repose sur l'acte de recherche.

Un autre des principes de la loi Huriet-Sérusclat, la gratuité, est fortement contestée dans le domaine des dispositifs médicaux. En effet, les dispositifs innovants sont en général très coûteux. On peut donc comprendre que lorsque le prix d'un dispositif médical est très élevé et que d'autre part l'implantation du dispositif est indispensable pour la santé du patient, cette obligation de gratuité pose des problèmes aux industriels et aux équipes de recherche. L'industriel a alors le choix, soit à une logique de renoncement, soit à une logique de délocalisation vers l'étranger. En effet, dans les autres pays européens, le principe de fourniture à prix coûtant est généralement accepté. Les industriels souhaiteraient que la France adopte également ce système ou celui du forfait.
Pour les dispositifs implantables qui restent en place après l'essai clinique, des aménagements sont souvent pris avec le promoteur. Une partie du prix du dispositif est facturée car la loi Huriet-Sérusclat n'impose la gratuité que pendant le temps de l'essai. Le prix est calculé à partir du prix moyen des appels d'offres, de la durée de vie du produit et de la durée de l'essai.

Il a été également reproché l'absence d'un ingénieur biomédical dans la composition des CCPPRB. Cette absence entraîne un blocage de certains dossiers liés à la méconnaissance du domaine et donc un délai important dans la décision de l'avis du CCPPRB (appel à un expert).
Mais, la loi du 20 décembre 1988 est une loi de protection des personnes, elle ne permet donc pas de contrôler la conduite scientifique des essais, ni la qualité des résultats obtenus. Elle est

dans une logique de moyens et non pas de résultats. La norme EN 540 organise quant à elle, la procédure visant à garantir la validité scientifique des résultats des essais.

Les difficultés engendrées par l'application de la loi Huriet-Sérusclat auraient pour conséquences une diminution du nombre d'essais, une délocalisation de ceux-ci vers l'étranger et un découragement des petites et moyennes entreprises pour développer de nouveaux produits.
Il faudrait pouvoir trouver un compromis entre protection des personnes et développement des recherches.

II.2.3 LE TARIF INTERMINISTERIEL DES PRESTATIONS SANITAIRES (TIPS)

II.2.3.1 DÉFINITION

Le TIPS est une procédure dont l'objectif est de définir les conditions de remboursement des appareils et fournitures médicales autres que les médicaments, à usage individuel du patient.
En pratique, le TIPS couvre des dispositifs médicaux, des nutriments, des greffons tissulaires humains de même que des prestations associées et les actes d'adaptation.

Le TIPS est défini comme étant à la fois une nomenclature, un cahier des charges et le tarif de responsabilité des organismes d'assurance maladie applicable.
Le TIPS est une nomenclature car il établit la liste des fournitures et appareils pouvant être pris en charge.
C'est un cahier des charges, car il fixe les conditions de prise en charge des dispositifs médicaux par les organismes sociaux au titre des prestations sanitaires. Il mentionne leurs spécifications, leur délai normal d'utilisation, la durée de leur garantie ainsi que les indications pour lesquelles ils sont pris en charge.
Mais le TIPS est avant tout le tarif de responsabilité des organismes d'assurance maladie applicable à ces dispositifs médicaux ainsi qu'à leur renouvellement, réparation et adaptation. Ce tarif indique la base de remboursement des organismes sociaux (19).

Son champ est relativement restreint et ne couvre qu'une partie de dispositifs médicaux.
La liste des articles d'appareillage faisant l'objet d'un remboursement est publiée par l'Union des Caisses Nationales de Sécurité Sociale. Elle s'enrichit régulièrement en fonction des progrès techniques et médicaux.

La commission Consultative des prestations sanitaires (CCPS) propose les nouveaux dispositifs à l'inscription au TIPS, les modifications à apporter aux cahiers des charges, les conditions d'agrément des fournisseurs. Elle examine les prix de vente et les frais prévus par les textes. Elle transmet aux ministères concernés (Travail, Affaires sociales, Agriculture, Anciens combattants) ses propositions de modification du TIPS. L'inscription et les modifications du TIPS se font par arrêtés interministériels.

II.2.3.2 L'EVALUATION MEDICALE ET LE TIPS

Pour bénéficier du TIPS, un produit doit être évalué en fonction des rapports bénéfice/risque et coût/efficacité.
Lorsqu'elles sont nécessaires les évaluations cliniques sont menées et financées par le demandeur.
L'évaluation médico-économique est effectuée en comparaison avec un produit déjà inscrit ou avec une autre technique éprouvée et reconnue. Elle doit prouver non seulement l'efficacité du produit mais également son intérêt par rapport à une autre méthode. Puis une étude du rapport coût/efficacité est réalisée en complément, ainsi qu'une comparaison financière par rapport à l'autre méthode. Pour ces essais, la loi du 20 décembre 1988 est en général applicable.
Des études de suivi peuvent également être réalisées pendant quelques temps afin de pouvoir constater l'effet à plus ou moins long terme du dispositif sur le patient et sa manipulation par l'équipe soignante.

Quand le dispositif appartient à une classe générique déjà titulaire du TIPS, il n'est pas alors nécessaire de refaire une évaluation médicale. La classe a déjà prouvé son efficacité et son prix a déjà été fixé.

Ce principe n'est pas sans poser de problème. En effet, les études cliniques coûtent chers et souvent plusieurs sociétés, ayant le même type de dispositif médical, attendent pour voir qui sera la premiere à faire une demande de TIPS, les autres n'auront ainsi aucune évaluation médicale coûteuse à faire (51).

Il serait intéressant que les études cliniques soient initiées par des équipes médicales, comme cela a été le cas pour l'évaluation des endoprothèses coronaires, pour lesquelles les sociétés scientifiques avaient montré leur intérêt par rapport à l'angioplastie.

II.2.3.3 LA REFORME SUR LA PRISE EN CHARGE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

La loi n° 99-1140 du 29 décembre 1999 de financement de la sécurité sociale pour 2000 prévoit la mise en place d'un nouveau dispositif de prise en charge des dispositifs médicaux mais aussi des tissus et cellules issus du corps humain, quelque soit le degré de leur transformation.

Cette loi crée une commission auprès de l'AFSSAPS chargée de l'évaluation des dispositifs médicaux préalablement au remboursement. Ce dispositif fait disparaître l'actuelle CCPS qui assure l'ensemble des tâches sur le TIPS.

Le but est que l'inscription sur la liste des dispositifs remboursables se fasse désormais en appréciant le service médical rendu du dispositif. L'inscription peut être subordonnée au respect de spécifications techniques, d'indications thérapeutiques ou diagnostiques et de conditions particulières de prescription et d'utilisation (29).

L'évaluation du service rendu est fondée sur quatre critères : la gravité de la pathologie et sa prévalence, l'efficacité technique du dispositif médical, sa place dans la stratégie thérapeutique et son intérêt en santé publique.

L'amélioration du service rendu (ASR) par rapport à une ou plusieurs alternatives existantes devra être démontrée. Si elle est positive, la prise en charge du dispositif devrait être supérieure à celle des alternatives existantes.

Mais contrairement au TIPS qui n'acceptait que très partiellement des investigations cliniques faites à l'étranger, et de plus, uniquement en Europe, les essais cliniques effectués à partir de critères validés et internationalement reconnus seraient acceptables dans la nouvelle procédure de prise en charge.

De plus, les études médico-économiques ne seraient plus une obligation sauf dans le cas où le fabricant voudrait justifier d'un écart dans le prix de remboursement. Une démarche spécifique d'évaluation médico-économique des dispositifs médicaux prenant en compte leur spécificité devrait voir le jour (30).

Même si les procédures de prise en charge des dispositifs médicaux sont basées essentiellement sur des critères économiques, les évaluations qu'elles demandent permettent, à défaut, de prouver l'efficacité du dispositif, de démontrer son équivalence ou à sa supériorité sur certains critères par rapport à un autre dispositif ou une autre technique.
La mise en place, en France, d'une évaluation du service rendu est une démarche qui a des équivalents dans d'autres pays européens (Royaume Uni, Allemagne...). Il existe donc dans le domaine de la prise en charge de dispositifs médicaux, une convergence européenne qui devrait amener à l'émergence d'outils analogues et peut être harmonisés.

III. PARTICIPATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX

III. PARTICIPATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX

III.1 LE PHARMACIEN HOSPITALIER ET LES DISPOSITIFS MEDICAUX

Certains dispositifs médicaux sont placés sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. Cette responsabilité comprend les responsabilités civile, pénale et disciplinaire.
Le pharmacien hospitalier occupe une place importante au regard de son expérience sur le terrain et de ses connaissances techniques et pratiques des dispositifs médicaux, que ce soit en matière de gestion, d'essais cliniques ou de matériovigilance.

III.1.1 LA REGLEMENTATION CONCERNANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX ET LE PHARMACIEN HOSPITALIER

Le pharmacien hospitalier s'est vu progressivement confier la gestion des dispositifs médicaux à partir des années 1970, en référence à différents textes ou à des monographies de la pharmacopée.

L'article 252 du décret du 17 avril 1943, modifié par le décret du 20 avril 1972, demande que les pharmaciens résidents ou pharmaciens gérants assurent l'approvisionnement en médicaments, pansements, ligatures et éventuellement en accessoires pharmaceutiques.

La circulaire n° 788 du 19 mars 1979 relative aux produits gérés par les pharmacies des établissements d'hospitalisation, de soins ou de cures publiques, confiait, dans le cadre d'une nouvelle nomenclature comptable, la responsabilité des produits stériles aux pharmaciens hospitaliers. La gestion du petit matériel médico-chirurgical non stérile, et des appareils et fournitures de prothèse et d'orthopédie pouvait également leur être confiée pour des raisons de commodité particulière.

L'article L.4211 du Code de la Santé Publique inclut, entre autres, dans le monopole pharmaceutique les objets de pansements et tous les articles présentés comme conformes à la pharmacopée.

La loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992, modifiant la cinquième partie du code de la Santé Publique et relative à la pharmacie et au médicament, constitue un cadre juridique pour les pharmacies à usage intérieur dont elle définit, confirme et régularise les missions.

L'article L.5126.5 de cette même loi précise que la pharmacie à usage intérieur est chargée d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets cités dans l'article L.4211-1 ainsi que les dispositifs médicaux stériles.

Ce même article demande que la pharmacie hospitalière mène ou participe à toute action d'informations, de promotion et d'évaluation sur les produits cités ci dessus, et concourt à la pharmacovigilance et à la matériovigilance.

La pharmacie hospitalière doit également participer à toute action pour améliorer la qualité et la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique.

La gérance d'une pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien.

III.1.2 ROLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA GESTION DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Le rôle du pharmacien hospitalier dans le domaine des dispositifs médicaux se situe à plusieurs niveaux : les achats, le stockage, les essais cliniques, la dispensation aux services, la matériovigilance.

III.1.2.1 LES ACHATS

Le pharmacien hospitalier recueille et analyse les besoins des utilisateurs et sélectionne des dispositifs médicaux bénéficiant d'un niveau élevé de qualité et de sécurité.

Le choix est fait sur des critères scientifiques, techniques, économiques et législatifs.

Pour effectuer son choix, le pharmacien dispose de différents moyens :

- le dialogue avec les praticiens demandeurs,
- le dialogue avec l'industriel (fiche et dossier technique du marquage CE, système d'assurance qualité...),
- l'évaluation pratique des dispositifs médicaux,
- un consensus de choix lors du passage des marchés publics en tenant compte de l'impact économique et du choix du fournisseur (mieux disant),
- des outils d'information du type PHARMAT.

III.1.2.2 LE STOCKAGE

Le pharmacien hospitalier surveille les conditions de stockage et les dates de péremption des dispositifs médicaux selon les recommandations du fournisseur et la législation française.

Il doit veiller à limiter autant que possible le nombre de références gérées, à répondre dans les meilleures conditions à la demande des utilisateurs et à éviter le sur-stockage.

III.1.2.3 LES ESSAIS CLINIQUES

L'article L.5126.11 précise le rôle du pharmacien hospitalier en ce qui concerne la détention et la dispensation des produits faisant l'objet d'essais cliniques.

La détention et la dispensation des dispositifs médicaux stériles et des produits mentionnés à l'article L4211-1 sont sous la responsabilité du pharmacien hospitalier.

III.1.2.4 LA DISPENSATION AUX SERVICES

La dispensation aux services est réalisée par du personnel formé et encadré, sous la responsabilité pharmaceutique. Les dispositifs médicaux sont dispensés avec toutes les informations nécessaires à son bon usage.

Une comptabilisation et une argumentation des dépenses sont faites de façon identique à celle des médicaments.
Une certaine maîtrise des flux doit être assurée afin que le circuit de dispensation soit compatible avec le besoin des services.

III.1.2.5 LA MATERIOVIGILANCE

Dans le cadre de la matériovigilance, le pharmacien hospitalier devra sensibiliser le corps médical et le personnel infirmier à la déclaration de tout incident concernant un dispositif médical et à sa transmission à l'autorité compétente suivant l'organisation prévue dans l'établissement et au niveau national.
Le pharmacien hospitalier peut être désigné comme le correspondant local de matériovigilance de son établissement (25% des correspondants de matériovigilance sont des pharmaciens).

III.2 IMPLICATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX

L'intervention du pharmacien hospitalier dans le déroulement d'un essai clinique au sein d'un établissement a pour intérêt de contribuer à l'assurance qualité de l'essai grâce :

- à l'information qu'il peut apporter sur le produit,
- au contrôle des prescriptions évitant une mauvaise utilisation du produit,
- à une gestion spécifique et adaptée.

III.2.1 LE CADRE REGLEMENTAIRE

Les dispositions de l'article L.5126.5 du Code de la Santé Publique rendent responsable le pharmacien hospitalier "de la gestion, de la préparation, du contrôle, de la détention et de la dispensation des médicaments, matériel ou objets mentionnés à l'article L.4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles".

Tous ces produits, s'ils entrent dans le cadre d'un essai ou d'une expérimentation, doivent être détenus et dispensés par un pharmacien hospitalier (article 5126-11 du Code de la Santé Publique).
Le promoteur de la recherche doit préalablement informer le pharmacien hospitalier de l'essai (article 5126-11 du Code de la Santé Publique).

L'article R.5124-1 du Code de la Santé Publique décrit l'ensemble des informations que le promoteur doit adresser au pharmacien de l'établissement afin que ce dernier puisse réaliser les actes pharmaceutiques inhérents à ces essais cliniques.

Il apparaît clairement que les responsabilités et les attributions du pharmacien hospitalier en font un des partenaires actifs de la recherche biomédicale.

III.2.2 LE NIVEAUX D'INTERVENTION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS UN ESSAI CLINIQUE DE DISPOSITIFS MEDICAUX

III.2.2.1 LES DISPOSITIFS MEDICAUX SUIVANT UN CIRCUIT PHARMACEUTIQUE

Seuls les médicaments, les dispositifs médicaux stériles et les produits et objets définis dans l'article L.4211-1 font l'objet d'un circuit pharmaceutique dans le cadre d'une investigation clinique selon le Code de la Santé Publique.
Les produits et objets définis dans l'article L.4211-1, qui sont considérés comme des dispositifs médicaux, sont :

- les objets de pansements et articles conformes à la pharmacopée,
- les produits destinés à l'entretien ou l'application des lentilles oculaires de contact,
- les produits et réactifs destinés au diagnostic médical ou à celui de la recherche.

Donc, seuls ces dispositifs médicaux et ceux stériles sont sous la responsabilité du pharmacien hospitalier lors d'une investigation clinique.
Or, la définition des dispositifs médicaux, selon les directives européennes et l'article L.5211-1, couvre une gamme de produits beaucoup plus vaste, qu'ils soient stériles ou non, à usage unique ou non.

Le nombre de dispositifs médicaux sous responsabilité pharmaceutique est donc beaucoup moins important que celui entrant dans la définition.

Mais s'il le souhaite et s'il les gère, le pharmacien hospitalier peut également suivre l'ensemble des essais cliniques concernant les dispositifs médicaux.

III.2.2.2 L'INFORMATION PREALABLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER

En application de l'article L. 5126-11 du Code de la Santé Publique, le pharmacien doit être préalablement informé par les promoteurs d'essais ou d'expérimentations envisagés sur des médicaments, produit et objets mentionnés à l'article L.4211-1 ou dispositifs médicaux stériles. La nature des informations transmises par le promoteur est décrite dans l'article R.5124-1 du Code de la Santé Publique. Elle concerne :

- le titre et l'objectif de l'essai,
- les caractéristiques du ou des produits utilisés dans l'essai,
- la synthèse des pré-requis accompagnée des références des principaux travaux exploités,
- les éléments du protocole de l'essai clinique utiles pour la détention et la dispensation des produits employés,
- l'identité de ou des investigateurs et le ou les lieux de recherche concernés dans l'établissement,
- la date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue.

En pratique, le promoteur prend rendez-vous avec le pharmacien hospitalier afin de fixer les modalités de l'essai et lui fournir toutes les informations nécessaires.

III.2.2.3 L'APPROVISIONNEMENT

L'article R.2038 met à la charge du promoteur la fourniture gratuite de tous les médicaments ou produits utilisés pendant le temps de l'essai.
Tous les dispositifs médicaux en expérimentation, suivant un circuit pharmaceutique, sont adressés au pharmacien. Les meilleures mesures de sécurité doivent être prises en particulier pour l'identification du destinataire et les bonnes conditions de transport.

Les modalités d'approvisionnement sont fixées au préalable avec le promoteur. Il peut être soit global dès le début de l'étude, soit partiel à date fixe ou par bloc de randomisation, soit en fonction des inclusions.

III.2.2.4 LA DETENTION ET LA DISPENSATION

L'article L.5126-11 spécifie que les médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L.4211-1, les dispositifs médicaux stériles ou les préparations hospitalières en essais cliniques doivent être détenus et dispensés par un pharmacien hospitalier.
En d'autres termes, le promoteur ne peut transmettre aucun de ces produits directement à l'investigateur. De son côté, le pharmacien hospitalier ne peut renoncer en tout, ou en partie, à sa mission en limitant, par exemple, son intervention à certains essais seulement (35).
Il appartient au pharmacien de déterminer en collaboration avec le promoteur et les investigateurs, les modalités de détention et de dispensation des produits pharmaceutiques (22).

III.2.2.4.1 La réception

Lors de la livraison, un bon de livraison précisant la nature des produits, la quantité livrée, les numéros de lots, les conditions de conservation, l'identification du protocole concerné ainsi que tout autre renseignement utile doit être joint.
Le pharmacien vérifie la conformité de la livraison et le plus souvent retourne au fabricant un accusé de réception. Un double est conservé à la pharmacie et sert de pièce justificative en cas d'audit ou d'inspection.

L'article R.5123 définit la nature des informations devant apparaître sur le conditionnement des produits en essais, à savoir :

- le nom et l'adresse du promoteur,
- la référence de l'essai en cours,
- la référence permettant de connaître le numéro de lot, la date de péremption,
- les indications nécessaires à leur bonne conservation,
- l'inscription « utilisation sous stricte surveillance médicale ».

Souvent l'étiquetage est négligé par le promoteur du fait de son caractère provisoire, le pharmacien a donc un rôle de contrôle à jouer dans ce domaine.

III.2.2.4.2 Le stockage

Le stockage, dans un lieu protégé, des dispositifs médicaux en essais, garantit leur conservation dans les conditions adaptées et leur inaccessibilité à des tiers.
Le stockage des produits peut être fait dans le service de pharmacie. Une fiche de gestion de stock peut être tenue indiquant les délivrances et les retours des services des soins.
Mais un stockage partiel ou total dans l'unité de soins peut être envisagé pour des raisons diverses (urgence...). Les conditions de détention sont alors fixées en accord avec l'investigateur et le promoteur.

III.2.2.4.3 La dispensation

La définition du terme dispensation est : "acte pharmaceutique sous la responsabilité du pharmacien, consécutif à l'obtention d'une prescription médicale".

Le principe de dispensation n'est pas défini pour les dispositifs médicaux mais il est réglementé pour les médicaments (circulaire n° 666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier (2), arrêté du 31 mars 1999 (1) relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans lesquels la fonction de dispensation du médicament). Cette réglementation va dans le sens d'une mise à disposition personnalisée du médicament en pratique quotidienne comme en matière d'essais cliniques. Une extension de ces dispositions peut être faite aux dispositifs médicaux. Sinon, il est possible d'appliquer les modalités de dispensation définies dans la circulaire de 1990 relative au rôle des établissements de soins dans la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (3) qui détermine trois situations pour la dispensation et le stockage :
- la dispensation nominative,
- l'avance d'un ou plusieurs traitements à l'investigateur en cas d'inclusion immédiate de patients dans l'étude et démarrage sans perte de temps mais avec suivi nominatif rétroactif

- la délivrance globale des produits de l'essai à l'investigateur avec délivrance nominative au patient par l'intermédiaire de l'investigateur.

Les deux dernières modalités de dispensation doivent cependant satisfaire à l'obligation de traçabilité des produits de l'étude et comprennent impérativement un document de remise des produits, daté et signé (39).

Malgré tout, le type de dispensation dépendra de plusieurs facteurs notamment de l'organisation du service de pharmacie, de son équipement, de ses moyens en personnel, du mode de dispensation observé pour les produits de nature comparable et des procédures spécifiques prévues par le protocole.

III.2.2.4.4 La clôture de l'essai

Le promoteur doit informer le pharmacien hospitalier de la date de clôture de l'essai. Il convient alors de récupérer les produits et les dispositifs médicaux non utilisés pendant l'essai dans l'unité de soins, d'inventorier le stock et de contrôler l'ensemble des documents du dossier pharmaceutique.
Les dispositifs médicaux non utilisés seront remis au promoteur ou détruits avec son accord.

L'archivage des documents de l'essai doit être assuré par le pharmacien pendant une durée de dix ans.

III.2.3 LA MISE EN PLACE DE PROCEDURES

Le rôle du pharmacien hospitalier paraît simple : il s'agit pour lui d'appliquer la loi et donc d'assurer l'approvisionnement, la détention et la dispensation des produits en essais cliniques. En réalité, ses obligations vont bien au-delà car sa participation à l'essai clinique le conduit à être soumis à tous les impératifs de cet essai : recommandations du protocole, règles de bonnes pratiques, recommandations européennes, dispositions de la loi du 20 décembre 1988 et du Code de la Santé Publique.

Dans un cadre complexe et contraignant, la participation du pharmacien hospitalier à la gestion et la dispensation des dispositifs médicaux en essai clinique doit être soutenue par des modalités opératoires définies permettant la bonne gestion d'un essai mais aussi la pérennité d'une qualité pour l'ensemble des essais réalisés. Ces modalités doivent prendre la forme de procédures écrites prévoyant ce qui doit être fait.

III.2.3.1 ORGANISATION PHARMACEUTIQUE DE L'ESSAI CLINIQUE

Les opérations pharmaceutiques de gestion et de dispensation d'un dispositif médical dans le cadre d'un essai clinique doivent être parfaitement prévues et codifiées. Elles sont schématiquement les suivantes (36) :

- position parfaitement définie par le pharmacien hospitalier pour la conduite des opérations liées à l'essai : déclaration précoce et claire de ces intentions et information sur l'organisation prévue au niveau du promoteur et de l'investigateur,
- procédures de gestion et de dispensation du dispositif médical dans le cadre d'essais cliniques,
- acceptation des contraintes de l'assurance qualité mis en place dans le cadre de l'essai et des audits.

Les procédures de gestion et de dispensation des dispositifs médicaux en essai clinique sont introduites par la nature et les acteurs des essais cliniques mais, également, par la pharmacie hospitalière qui peut déjà fonctionner avec des procédures pour des opérations diverses.

Ces procédures permettent aux divers acteurs pharmaceutiques de répondre, en permanence, aux questions qui se posent à eux.

Le pharmacien hospitalier a, en effet, plus de facilité à conduire les opérations pharmaceutiques de l'essai si elles sont relativement semblables pour chacun des essais. Il doit rechercher une certaine homogénéité voire une unité des opérations par une organisation et une codification très précise, matérialisées par des procédures.

Deux types de procédures peuvent être mise en place : des procédures générales et des procédures spécifiques.

Les procédures générales sont mises en oeuvre pour l'ensemble des essais. Elles définissent la politique du service pharmaceutique concernant le domaine des essais cliniques et déterminent les modalités de préparation, de réalisation, de suivi et de clôture des opérations organisées dans le cadre de la gestion de l'essai clinique.
Elles doivent être exhaustives, précises, détaillées et proches des dispositions générales d'organisation de la pharmacie.
Leur élaboration nécessite un investissement important. Cependant, si elles sont bien élaborées, elles ont une durée de vie longue et ne bénéficient, par la suite, que de quelques amendements.

Les procédures spécifiques sont mises en oeuvre pour un essai donné. Elles prennent, essentiellement, la forme d'un protocole spécifique de gestion et de dispensation du dispositif médical de l'essai. Elles déterminent dans le cadre des procédures générales, comment doivent être préparées, réalisées, suivies et clôturées les diverses opérations de l'essai en question.

III.2.3.2 NECESSITE DE LA MISE EN PLACE DE PROCEDURE

La mise en place en place des procédures est imposée par le cadre des essais cliniques. En effet, les essais cliniques sont régis, dans leur ensemble, par des procédures prenant la forme de protocole d'essais, manuel d'opération, etc. Il est difficile d'imaginer de rompre la chaîne et de laisser une partie de l'essai dans le flou. Si une procédure de gestion et de dispensation n'est pas envisagée dès le début, elle sera imposée par le promoteur et l'investigateur qui ont besoin d'informations claires et définies sur la façon de procéder.

Les procédures pharmaceutiques permettent aussi l'organisation réelle d'un audit en rendant les opérations vérifiables car une procédure répond à la nécessité de trace écrite de ce qui a été fait.

De plus, le nombre d'essais gérés par le service pharmaceutique, leur diversité, leur complexité et leur longue durée, nécessitent la mise en place d'un protocole spécifique. Plusieurs acteurs peuvent également participer au niveau pharmaceutique à la gestion et la dispensation des dispositifs médicaux d'un essai. La mise à disposition d'un protocole de gestion et de

dispensation, document fiable donnant tous les éléments pour une intervention pertinente, est nécessaire, de même que des procédures générales.

La mise en place de procédures permet aussi d'envisager l'informatisation des essais cliniques par une activité organisée et planifiée.

III.2.3.3 INTERETS DE LA MISE EN PLACE DE PROCEDURE

Les intérêts d'élaborer des procédures sont multiples et variés. Elles permettent :
- la mise en oeuvre pour chaque essai d'une technique correcte, fiable, et stable de gestion,
- la sécurité des opérations menées par une indication de ce qu'il faut faire,
- la définition de qui fait quoi dans chaque opération et de qui est responsable,
- la détection des anomalies et des problèmes rencontrés ainsi que leur correction,
- le maintien de l'autonomie pharmaceutique par rapport aux différents acteurs des essais.

La mise en place de procédures permet d'identifier le pharmacien hospitalier comme un acteur responsable dans le déroulement des essais cliniques de dispositifs médicaux.

III.3 MISE EN ASSURANCE QUALITE DE LA GESTION DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX A LA PHARMACIE CAMSP DE TOULOUSE.

La pharmacie CAMSP (Centrale d'Achat du Matériel Stérile et des Pansements) du C.H.U. de Toulouse est engagé dans une démarche qualité en vue de la certification ISO 9002. Dans ce but un travail a été mené afin de réaliser la mise en assurance qualité de la gestion des essais cliniques concernant les dispositifs médicaux gérés par la CAMSP.
Ce travail a permis l'élaboration d'une procédure, de modes opératoires et d'instructions permettant de s'assurer que la gestion des essais cliniques concernant les dispositifs médicaux s'effectue en assurance qualité.

III.3.1 LA PHARMACIE CAMSP

III.3.1.1 SITUATION

Le C.H.U. de Toulouse est composé de trois grands sites éloignés les uns des autres de plusieurs kilomètres. La pharmacie CAMSP se trouve sur l'un d'entre eux et seuls les moyens logistiques la relient aux autres sites.

La pharmacie CAMSP est elle-même divisée en deux secteurs :

- un secteur administratif commune à toutes les activités,
- un secteur magasin qui s'occupe de la réception, du stockage et de la distribution de dispositifs médicaux.

Le secteur administratif et le secteur magasin bien que sur le même site, ne se trouvent pas dans le même bâtiment et sont éloignés de plusieurs centaines de mètres.

La pharmacie CAMSP assure les missions de gestion, d'approvisionnement, de préparation, de contrôle, de détention et de dispensation des produits pharmaceutiques suivant :

- objets de pansement,
- solutés de perfusion et d'irrigation de grands volumes,
- dispositifs médicaux stériles,
- pompes et prothèses implantables,
- quelques dispositifs médicaux à usage unique non stérile (circuit de respirateur à usage unique ...).

Dans le cadre de ses missions, elle s'occupe également des essais cliniques des dispositifs médicaux dont elle assure la gestion.

III.3.1.2 L'ASSURANCE QUALITE AU SEIN DU C.H.U. DE TOULOUSE

A l'hôpital, l'assurance qualité permet, par l'optimisation des aspects techniques et organisationnels, l'obtention de la qualité des soins et l'amélioration des relations avec les patients. En France, elle est plus que jamais à l'ordre du jour dans les hôpitaux du fait de l'accréditation.

En effet, afin d'améliorer l'assurance qualité et la sécurité des soins, tous les établissements de santé publics et privés doivent faire l'objet d'une procédure externe d'évaluation dénommée accréditation. Cette procédure, conduite par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé (ANAES), vise à porter une appréciation indépendante sur la qualité d'un établissement, à l'aide de référentiels, de critères et d'indicateurs portant sur les procédures, les bonnes pratiques cliniques et les résultats des différentes activités de l'établissement.
La procédure d'accréditation est engagée à l'initiative de l'établissement de santé, notamment dans le cadre du contrat qui le lie à l'agence régionale d'hospitalisation (article L710-5 du Code de la Santé Publique). Dans un délai de cinq ans à compter du 25 avril 1996, tous les établissements de santé devront s'être engagés dans cette procédure (13).

Au sein du C.H.U. de Toulouse, une direction de la qualité, dépendant de la direction générale, a été créée en 1994 dans le but de mettre en place une organisation et des procédures garantissant la qualité des services et de la délivrance des soins.
Cette direction, preuve de la volonté de la direction d'établissement d'améliorer la qualité, a fait naître une dynamique qualité au sein de l'hôpital. Elle apporte une aide méthodologique et une formation à tous les services ayant un projet défini et limité dans le temps.

Le projet de mise en assurance qualité de la pharmacie CAMSP a immédiatement bénéficié du soutien de cette instance qui lui a délégué un consultant qualité plus particulièrement chargé de son projet.

III.3.1.3 L'ASSURANCE QUALITE AU SEIN DE LA PHARMACIE CAMSP

Depuis 1996, la pharmacie CAMSP s'est engagée dans une démarche d'assurance qualité. L'objectif du projet est la certification ISO 9002 du processus de distribution et de gestion des dispositifs médicaux dont la pharmacie CAMSP assure la gestion.
Le choix de la démarche de certification a été décidé par les pharmaciens responsables de la pharmacie CAMSP afin de :
- relancer une dynamique d'amélioration de la qualité orientée vers la satisfaction des services de soins,

- mettre en conformité avec le cadre réglementaire, quand ce n'est pas le cas, la pharmacie CAMSP,
- améliorer les conditions de travail et la motivation du personnel, en réduisant les contraintes dues à la non-qualité,
- développer une culture qualité et la responsabilisation du personnel,
- mettre en place des outils permettant de mieux évaluer le service, en complément des données économiques.

De plus, cette démarche d'amélioration de la qualité est apparue opportune et cohérente du fait de l'existence au niveau du C.H.U. de Toulouse de projets de certification ISO 9000 similaires et de la nécessité de créer une collaboration avec les autres organisations logistiques afin d'intégrer la pharmacie CAMSP dans un projet d'harmonisation des flux.

Aidée par la direction du C.H.U., les premières étapes du projet ont été réalisées :
- lancement du projet en 1996,
- rédaction du rapport d'objectif qualité (ROQ) et établissement du plan de communication,
- formation en assurance qualité du personnel,
- diagnostic de l'existant,
- détermination du coût d'obtention de la qualité,
- élaboration du plan d'actions correctives,
- mise en place d'un système qualité,
- suivi des résultats et audit blanc.

III.3.2 MISE EN ASSURANCE QUALITE DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX

La direction de la qualité de l'établissement a aidé à établir un calendrier des différentes étapes dont elle suit le déroulement. Cet outil permet d'organiser le travail et de respecter les échéances. La validation de la procédure concernant les essais cliniques devait intervenir en 1999. Un travail a donc été réalisé en cette année 2000 pour les finaliser.

III.3.2.1 LA DEMARCHE QUALITE

III.3.2.1.1 Procédure et modes opératoires

La mise en assurance qualité des essais cliniques concernant les dispositifs médicaux nécessite la rédaction d'un ensemble de modes opératoires permettant le suivi complet de l'essai, de sa mise en place à sa clôture. Ces documents permettent à n'importe quel pharmacien du service de la pharmacie CAMSP de prendre en charge les essais cliniques, ce qui est important, car les personnes en charge des essais cliniques (internes en pharmacie) changent tous les six mois.

Au sein de la pharmacie CAMSP, un groupe de travail, animé par l'interne responsable des essais cliniques et le pharmacien responsable de ce domaine, a été mis en place pour la rédaction des documents qualités. Une procédure "Essais cliniques concernant un dispositif médical" (annexe 1) a été rédigée ainsi que trois modes opératoires associés:
- mise en place d'un essai clinique concernant un dispositif médical (annexe 2),
- déroulement d'un essai clinique concernant un dispositif médical (annexe 3),
- clôture d'un essai clinique concernant un dispositif médical (annexe 4).

La procédure et les modes opératoires permettent de décrire les opérations à effectuer, les documents nécessaires pour chaque opération et les personnes habilitées à réaliser ces opérations de manière précise.

Parmi les documents accompagnant les modes opératoires établis (annexe 5), nous trouvons :
- le questionnaire type adressé par la pharmacie aux services,
- les tableaux d'enregistrement des essais en cours et des essais terminés,
- la fiche "essai clinique dispositif médical",
- la fiche récapitulative des documents constitutifs d'un essai clinique dispositifs médicaux,
- la fiche bilan de clôture d'un "essai clinique dispositifs médicaux",
- la fiche de dispensation nominative "essai clinique dispositifs médicaux",
- la fiche de distribution "essai clinique dispositifs médicaux",
- le tableau de suivi des dispensations nominatives "essai clinique dispositifs médicaux",

- le certificat de reprise des dispositifs médicaux en essai clinique,
- le certificat de destruction des dispositifs médicaux en essai clinique,
- la lettre type d'information de clôture d'un essai clinique.

Les tableaux d'enregistrement des essais en cours et des essais terminés permettent de savoir très rapidement si la pharmacie CAMSP gère ou ne gère plus tel ou tel essai clinique. Ces tableaux sont gérés informatiquement sur un tableur.

La fiche "essai clinique dispositif médical" contient un résumé de l'ensemble des renseignements concernant l'essai clinique.

La fiche récapitulative des documents constitutifs d'un essai clinique permet de vérifier la conformité administrative de l'essai clinique, c'est à dire la présence de l'ensemble des pièces réglementaires.

La fiche bilan de clôture d'un "essai clinique dispositifs médicaux" permet de vérifier la présence de l'ensemble des pièces nécessaires pour la clôture de l'essai clinique.

La fiche de dispensation nominative "essai clinique dispositifs médicaux" est remplie par l'investigateur et adressée au pharmacien responsable pour permettre la dispensation du dispositif médical.

La fiche de distribution "essai clinique dispositifs médicaux" est adressée avec chaque envoi de dispositifs médicaux dans le service investigateur.

Le tableau de suivi des dispensations nominatives "essai clinique dispositifs médicaux" permet de contrôler l'adéquation entre les dispositifs médicaux reçus et ceux utilisés.

Le certificat de reprise des dispositifs médicaux en essai clinique et le certificat de destruction des dispositifs médicaux en essai clinique sont des lettres envoyées au promoteur l'informant de la reprise ou de la destruction des produits de l'essai clinique à la fin de celui-ci.

La lettre type d'information de clôture est envoyée à l'investigateur et à la direction des finances et de la recherche du C.H.U. les informant de la clôture des inclusions et/ou de l'essai.

Tous les documents, ainsi que la procédure et les modes opératoires, sur les essais cliniques concernant les dispositifs médicaux sont réunis au sein d'un même classeur et consultable par tous.

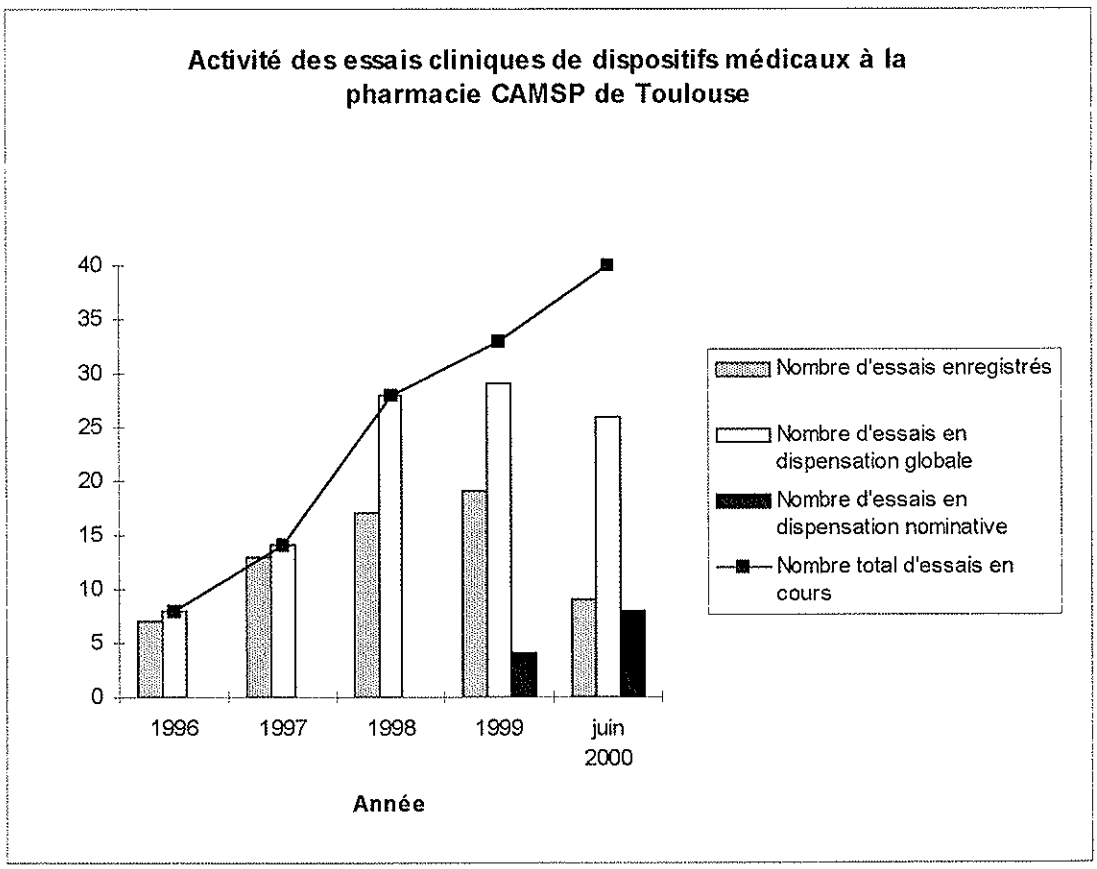
III.3.2.1.2 Indicateurs qualités

Pour évaluer l'efficacité de cette procédure et identifier toute dérive, des indicateurs qualité ont été mis en place. Il s'agit de pouvoir déterminer :

- le taux de non conformité dans le traitement des informations (fiche récapitulative des éléments constitutifs d'un essai clinique, fiche bilan de clôture d'essai clinique),
- le taux de satisfaction des investigateurs (enquête annuelle).

III.3.2.2 BILAN DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX GERES A LA PHARMACIE CAMSP

Un bilan de l'activité a été réalisé afin de mieux appréhender l'évolution des essais cliniques de dispositifs médicaux alors que la procédure et les modes opératoires arrivent au stade de validation.



Le nombre d'essais cliniques recensés sur les dispositifs médicaux reste modeste par rapport au médicament (250 essais en juin 2000). Cependant, on note une constante progression du nombre total d'essais en cours de 1996 à juin 2000. On passe, en effet, de 8 à 40 essais gérés (soit 5 fois plus d'essais en juin 2000 que fin 1996).
Le nombre d'essais nouveaux enregistrés durant une année a presque triplé (de 7 en 1996 à 19 en 1999).
A partir de 1999, on remarque une progression des essais gérés en dispensation nominative au détriment de ceux gérés en dispensation globale. Le nombre d'essai en dispensation nominative est passé de zéro (1996 à 1998) à 8 en juin 2000.
Lorsqu'une dispensation nominative est difficile à mettre en œuvre, une ou deux unités de traitement sont mises en dépôt dans le service investigateur. La fiche de dispensation nominative "essai clinique de dispositifs médicaux" est remplie par le service investigateur lors de toute utilisation d'une des unités en dépôt. La transmission de cette fiche à la pharmacie CAMSP conditionne le renouvellement du dépôt dans le service et permet d'assurer la traçabilité du dispositif médical en essai clinique et le contrôle pharmaceutique a posteriori.

L'augmentation du nombre d'essais cliniques peut s'expliquer en partie, par les actions que la pharmacie a mises en œuvre pour contrôler l'ensemble des essais cliniques réalisés au C.H.U. de Toulouse :
- des courriers annuels de rappel sur l'obligation d'informer la pharmacie de tout essai ont été envoyés à l'attention des chefs de service et de leurs collaborateurs. Lors des comités DM, cette obligation leur est aussi rappelée,
- un système d'information mutuelle entre la cellule de recherche de l'hôpital et la pharmacie a été également mis en place.

L'augmentation du nombre d'essais cliniques gérés en dispensation nominative est liée à une volonté de la pharmacie de privilégier ce mode de dispensation, afin d'obtenir une qualité de suivi supérieure, notamment au niveau de la traçabilité des numéros de lots.
Cependant la configuration multi-sites des hôpitaux de Toulouse et donc le temps nécessaire pour acheminer les dispositifs médicaux en essai jusqu'au service investigateur, est un handicap à cette pratique.

III.3.2.3 DISCUSSION

La rédaction de la procédure et des modes opératoires de gestion des essais cliniques de dispositifs médicaux permet de définir très précisément les différentes opérations à réaliser depuis la mise en place d'un nouvel essai clinique jusqu'à sa clôture. Ces documents permettent de prévoir de manière systématique quelles sont les tâches à réaliser, qui doit les exécuter et à quel moment.

L'assurance de la qualité indissociable d'une politique de management de la qualité est donc le résultat d'une démarche responsable, conforme à des règles et démontrée à des tiers.

La réalisation de ce travail, outre l'aspect organisationnel et structurel qu'il permet, confère au pharmacien hospitalier un rôle central et primordial dans la gestion des essais cliniques concernant les dispositifs médicaux.

En effet, les essais cliniques se sont considérablement développés au C.H.U. de Toulouse depuis 1996. Ces essais se déroulent sur plusieurs mois ce qui nécessite un suivi rigoureux. Par ailleurs, le caractère le plus souvent novateur des dispositifs médicaux étudiés nécessitent, de la part du pharmacien, une bonne connaissance des dossiers cliniques. Le pharmacien hospitalier doit donc posséder une documentation complète lui permettant d'apprécier la validité scientifique et administrative de l'essai.

L'intervention pharmaceutique dans les essais cliniques de dispositifs médicaux semble bien acceptée auprès des investigateurs et des promoteurs et permet un meilleur déroulement des essais cliniques.

La mise en assurance qualité de la gestion des essais cliniques de dispositifs médicaux implique la rédaction d'un système documentaire dont la gestion reste lourde même si les essais cliniques sont peu nombreux.

Dans l'avenir, du fait de l'augmentation du nombre d'essais cliniques, la pharmacie CAMSP compte gérer ces essais avec le logiciel déjà utilisé pour les essais cliniques de médicaments, de manière à augmenter le nombre d'indicateurs qualité suivis et d'améliorer sa prestation vis à vis des promoteurs et des investigateurs. En effet, l'utilisation quotidienne d'un tel logiciel permet de détecter plus rapidement des écarts aux protocoles (prescripteurs non autorisés, nombre de sujets prévus dépassés...). D'autre part, il permet un réel gain de temps au moment des bilans de clôture, un réapprovisionnement plus précoce en unités thérapeutiques et une gestion plus

aisée des stocks et des péremptions. L'outil informatique, alliant rapidité et fiabilité, peut aider le pharmacien dans sa démarche qualité.

IV. CONCLUSION

IV. CONCLUSION

Au travers de cette étude, la nouvelle réglementation européenne a révélé ses atouts et ses faiblesses.

Le marquage CE constitue une grande évolution dans la réglementation des dispositifs médicaux et confirme la volonté actuelle de sécurité. Il s'adresse à l'ensemble des dispositifs médicaux et permet leur libre circulation au sein de l'union européenne.

Avant la mise en application des directives "dispositifs médicaux", la réglementation était presque inexistante. Le respect à des exigences essentielles en matière de sécurité et de santé est désormais nécessaire pour la mise sur le marché d'un dispositif. Ces exigences sont d'autant plus importantes que le produit présente des risques pour le patient. Des données cliniques sont demandées avant toute commercialisation et les investigations cliniques doivent être conformes à la déclaration d'Helsinki. Les directives européennes apportent donc un niveau de qualité qui n'était pas garanti auparavant, en particulier sur les dispositifs médicaux "pharmaceutiques".

Cependant, il persiste encore des faiblesses réglementaires liées à l'immaturité du nouveau système mis en place. On peut citer à titre d'exemple :

- l'approbation du respect aux exigences essentielles par des organismes notifiés très divers tant par leur statut, leurs compétences initiales, leurs moyens de fonctionnement et d'évaluation.
- la difficulté en pratique de retirer un produit dont le marquage CE est abusif et ce dans toute la communauté européenne,
- l'insuffisance des données cliniques fournies pour le marquage CE,
- la méthodologie encore sommaire et peu satisfaisante de l'évaluation clinique. Même si la sécurité et la qualité d'un dispositif médical sont primordiales, qu'en est-il de l'efficacité ?

La faiblesse méthodologique explique en partie l'insuffisance des données cliniques fournies pour le marquage CE. Mais la réglementation européenne est en train d'évoluer (projet d'actualisation de la norme EN 540, édition de lignes directrices) et doit encore évoluer pour parvenir à la qualité d'évaluation attendue.

Au niveau national, la France a pris, pour pallier à certaines faiblesses du marquage CE, des mesures par la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998. Cette loi crée de nouvelles obligations pour les

dispositifs médicaux comme celle de déclarer à l'AFSSAPS tout dispositif médical à risques sanitaires particuliers avant leur mise sur le marché.
Les décrets d'applications ne sont pas encore connus mais comment vont-ils s'articuler avec les directives européennes et la libre circulation.

Le pharmacien hospitalier est responsable de la gestion des dispositifs médicaux stériles et des essais cliniques les concernant. La mise en assurance qualité de la gestion des essais cliniques permet d'améliorer la qualité et la rigueur des essais, d'obtenir une meilleure efficacité de fonctionnement, d'harmoniser les façons de travailler et donc d'éliminer les sources d'erreurs liées à la gestion. La gestion des essais, basée sur des procédures, prouve le fonctionnement en assurance qualité, contribue à garantir la sécurité des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et confirme le pharmacien hospitalier comme un acteur déterminant dans le déroulement de l'essai.
Ainsi, la pharmacie CAMSP du C.H.U. de Toulouse s'est engagée dans une démarche d'assurance qualité et dans ce cadre, a mis en place une procédure et des modes opératoires concernant les essais cliniques de dispositifs médicaux. Cette gestion devra être améliorée dans l'avenir, notamment par l'intégration d'un logiciel spécifique de gestion des essais cliniques.

ANNEXES

ANNEXE 1 : PROCEDURE "ESSAIS CLINIQUES CONCERNANT UN DISPOSITIF MEDICAL" 116

ANNEXE 2 : MODE OPERATOIRE "MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE CONCERNANT UN DISPOSITIF MEDICAL" 124

ANNEXE 3 : MODE OPERATOIRE " DEROULEMENT D'UN ESSAI CLINIQUE CONCERNANT UN DISPOSITIF MEDICAL" 133

ANNEXE 4 : MODE OPERATOIRE "CLOTURE D'UN ESSAI CLINIQUE CONCERNANT UN DISPOSITIF MEDICAL" 144

ANNEXE 5 : DOCUMENTS ACCOMPAGNANT LES MODES OPERATOIRES ETABLIS 150

Annexe 1 : Procédure "Essais cliniques concernant un dispositif médical"

Hôpitaux de Toulouse	**PROCEDURE ESSAI CLINIQUE CONCERNANT UN DISPOSITIF MEDICAL**	Code Doc: CAMSPPROCEPR002 CAMSP Date d'application : 151000 Version: 2 Page 1/7

1- OBJET :

Cette procédure définit les modalités de maîtrise des essais cliniques concernant les dispositifs médicaux gérés par la pharmacie.

2- DOMAINE D'APPLICATION :

Cette procédure s'applique à tous les essais cliniques mis en place pour évaluer des dispositifs médicaux, commercialisés ou non, revêtus ou non du marquage « CE », relevant de la loi Huriet.

3- DOCUMENTS DE REFERENCE :

- Code de la santé publique : Titre I du livre II de la 1ère partie et châpitre VI - Titre II du livre I de la 5ème partie
- Norme EN 540
- Loi du 1° juillet 1998 sur la sécurité sanitaire
- Loi du 20 décembre 1988 (loi Huriet)
- Décret d 'application 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi du 20/12/1988
- Circulaire DPH M/01/08 n° 90-4 du 24/10/1990 relative aux rôles des établissements de soins dans la protection des personnes qui se prêtent des recherches biomédicales
- Circulaire n°91-0150 du SNIP du 21/02/91 sur les modalités de dispensation des médicaments en expérimentation dans les établissements de soins

4- DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

CCPPRB : Comité Consultatif des Personnes se Prêtant aux Recherches Biomédicales Comité qui a pour mission de s'assurer que les projets de recherches biomédicales satisfont aux règles fixées par la loi

Investigateur : Praticien qui dirige et surveille la réalisation des essais

Promoteur : Personne physique ou morale qui prend l'initiative de la réalisation de l'essai

ARC : Assistant de Recherche Clinique, personne commanditée par le promoteur pour assurer le suivi de l'essai

Protocole : Document qui définit l'exposé des motifs, l'(es)objectif(s), les conditions de réalisation et le déroulement de l'essai

DM : Dispositif médical

CE : Marquage CE

5 - DESCRIPTION DU PROCESSUS :

5.1 Responsabilité des acteurs :

Les pharmaciens sont responsables des actes pharmaceutiques inhérents aux essais cliniques :
- définition des modalités de gestion de l'essai
- dispensation de l'essai

La réception est faite à la pharmacie par l'interne en pharmacie responsable des essais cliniques.
Le stockage se fait à la pharmacie ou il peut être déporté sous la responsabilité du service investigateur.
Les modalités de stérilisation sont sous la responsabilité du pharmacien responsable de la stérilisation.
La dispensation peut être confiée à l'interne responsable des essais cliniques ou un membre de l'équipe pharmaceutique, sous la responsabilité de l'interne responsable des essais cliniques.
Le secrétariat est en charge de l'archivage des essais cliniques clôturés.

L'investigateur est responsable :
- de la prescription nominative des DM et de son utilisation dans le cadre du protocole,
- de la dispensation quand celle-ci est déléguée par la pharmacie(un contrôle pharmaceutique a posteriori),
- de l'envoi des fiches de distribution nominative à la pharmacie,
- du stockage quand celui-ci est délégué par la pharmacie (un contrôle pharmaceutique a posteriori).

La direction financière est responsable du suivi budgétaire des essais

Le promoteur est responsable :
- de la demande d'essai clinique,
- de l'approvisionnement en DM,
- de la clôture de l'essai.

5.2- Liste des équipements :
- Équipement informatique
- Armoire dossiers suspendus bureau des internes
- Armoire de stockage fermée à clef

5.3- Liste des documents gérés :

- MO "Mise en place d'un essai clinique concernant un DM" : questionnaire type adressé par la pharmacie aux services, liste récapitulative des documents constitutifs d'un essai clinique de DM, tableau d'enregistrement des essais cliniques en cours, fiches essai clinique DM, compte rendu réunions hors-stock, fiche de dispensation pour les protocoles de recherches biomédicales, bulletin de livraison, protocole d'investigation clinique, fiche de distribution, fiche de dispensation nominative, tableau de suivi des dispensations nominatives, fiche de répartition des domaines de responsabilités par pharmacien.
- MO "Déroulement d'un essai clinique" : fiche de dispensation nominative, protocole d'investigation, fiche de distribution, bordereau de livraison, tableau de suivi des dispensations nominatives.
- MO "Clôture d'un essai clinique" : lettre de clôture du promoteur, fiche de distribution nominative, tableau de suivi des dispensations nominatives, certificat de reprise des DM et certificat de destruction des DM, lettre-type de clôture, fiche de bilan de clôture d'un essai clinique, tableau "essai clinique en cours", tableau "essai terminé".

5.4- Description :

1° temps Facteur déclenchant : Information d'une demande d'essai clinique

➢ L'information est faîte par le promoteur de l'essai (laboratoire, hôpital, service) et/ou par l'investigateur. Cette information est adressée au Pharmacien référent.

2° temps : Constitution du dossier d'un essai clinique

➢ Conformément au MO "Mise en place d'un essai clinique concernant un DM" (CAMSPPROCEMO001) :

- Réception et contrôle des documents,
- Définition des modalités de gestion pharmaceutique de l'essai,
- Enregistrement de l'essai clinique,
- Information du service CAMSP, du pharmacien référent, de la cellule de recherche clinique.

➢ L'installation de l'essai clinique déclenche l'approvisionnement

3° temps : Mise en place physique du stock de DM

- Conformément au MO "Mise en place d'un essai clinique concernat un DM" (CAMSPPROCEMO001)
- Envoi du premier stock de DM à la pharmacie,
- Réception et vérification des DM,
- Stockage des DM selon les modalité définies,
- Enregistrement du stock.

- Le stock est constitué, les inclusions peuvent débuter.

4° temps : Déroulement de l'essai :

- Conformément au MO "Déroulement d'un essai clinique concernant un DM" (CAMSPPROCEMO003)

Le déroulement de l'essai se fera selon les modalités définies :

- Gestion nominative à partir de la pharmacie,
- Gestion nominative d'un essai clinique à partir d'un dépôt dans le service investigateur,
- Gestion nominative d'un essai clinique à partir d'une délivrance globale des DM au service investigateur.

5° temps : Clôture de l'essai :

- Conformément au MO "Clôture d'un essai clinique concernant un DM" (CAMSPPROCEMO002)
- A la fin de l'essai (inclusions terminées et lettre de clôture du promoteur) ou à la demande de l'investigateur, l'essai clinique est clôturé par le pharmacien responsable,
- Bilan pharmaceutique de fin d'essai ,
- Enlèvement des DM non utilisés (reprise par le promoteur ou destruction par la pharmacie),
- Information de l'investigateur, du pharmacien référent, de la cellule de recherche (lettres types)
- Mise à jour du dossier,
- Enregistrement de la clôture de l'essai,
- Archivage du dossier.

5.5- Maîtrise du processus

La maîtrise du processus est assurée par l'existence des contrôles réalisés par le pharmacien aux différentes étapes :
1° temps : Vérification par le pharmacien de la collecte des données nécessaires et suffisantes à l'installation (liste récapitulative des documents constitutifs d'un essai clinique DM) et à l'enregistrement de l'essai : saisie informatique, fiche essai clinique et classement,
2° temps : Vérification par le pharmacien de la conformité des DM reçus par rapport au protocole,
3° temps : Vérification de la conformité de la demande de l'investigateur, fiche de dispensation nominative, enregistrement des données,
4° temps : Vérification des adéquations entre produits utilisés, fiches de dispensation nominative et nombre de cas envisagés,
5° temps : Vérification de l'arrêt de la dispensation des DM dès réception de la lettre de clôture officielle de l'essai par le promoteur.

La maîtrise des processus est formalisée par les documents gérés servant d'enregistrement qualité :
- Liste récapitulative des documents constitutifs d'un essai clinique DM
- Tableau de suivi des dispensations nominatives
- Tableau des "essais en cours" et des "essais terminés"
- Fiche essai clinique DM
- Fiches de dispensation nominative
- Fiches de distribution
- Fiche bilan clôture

5.6- Mesures correctives

Les mesures correctives sont basées sur des actions préventives d'information des fabricants et des cliniciens (questionnaire adressé à tous les chefs de service du CHU de Toulouse).
Les actions correctives immédiates sont précisées dans chaque mode opératoire.

6 - INDICATEURS :

- Taux d'essais cliniques échappant au processus pharmaceutique et fiche «mode de dispensation pour les protocoles de recherches biomédicales » envoyée par la cellule de recherche biomédicale (direction des finances et du budget)
- Taux de non-conformités dans les délais de traitement des informations
- Taux de satisfaction des investigateurs

Ce dernier taux peut être obtenu par les résultats d'audits internes.

7 - DOCUMENTS ASSOCIES :

- règles d'archivage (document SYNPREPH)
- circulaire du 17/06/1998 relative aux dispositifs médicaux dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine animale.
- Règlement interne CHU

7- LOGIGRAMME

ORGANIGRAMME	ACTEURS	Documents associés	PR MO
Information de demande d'essai clinique	Investigateur Promoteur	- Lettre investigateur - Information promoteur	
Constitution du dossier d'un essai clinique	Pharmacien responsable Promoteur	- Questionnaire type - Liste récapitulative des documents constitutifs d'un essai clinique DM - Tableau d'enregistrement des essais cliniques en cours - Fiche essai clinique DM - Compte-rendu réunion hors-stock - Fiche mode de dispensation pour les protocoles de recherches biomédicales	CAMSPPROCEMO001
Mise en place physique du stock de DM	Pharmacien responsable Fournisseur Investigateur	- Bulletin de livraison - Protocole d'investigation clinique - Fiche de distribution - Fiche de dispensation nominative - Tableau de suivi des dispensations nominatives	
Déroulement de l'essai	Pharmacien responsable Investigateur	- Fiche de dispensation nominative	CAMSPPROCEMO003 CAMSPPRECEPPR001
Clôture de l'essai	Pharmacien responsable Investigateur promoteur	- Lettre de clôture du promoteur - Certificat de reprise - Certificat de destruction - Fiche bilan de clôture - Tableau d'enregistrement des essais terminés	CAMSPPROCEMO002
Essai clinique clôturé			

Annexe 2 : Mode opératoire "Mise en place d'un essai clinique concernant un dispositif médical"

1- OBJET :

Ce mode opératoire définit les modalités de mise en place d'un essai clinique concernant les dispositifs médicaux gérés par la pharmacie.

2- DOMAINE D'APPLICATION :

Ce mode opératoire s'applique à tous les essais cliniques mis en place pour évaluer des dispositifs médicaux, commercialisés ou non, revêtus ou non du marquage « CE », relevant de la loi Huriet.

3- DOCUMENTS DE REFERENCE :

- Code de la santé publique : Titre I du Livre II de la 1ère partie et châpitre IV, titre II du Livre I de la 5ème partie
- Norme EN 540
- Loi du 1° juillet 1998 sur la sécurité sanitaire
- Règlement interne CHU
- Loi du 20 décembre 1988 (loi Huriet)
- Décret d 'application 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi du 20/12/1988
- Circulaire DPH M/01/08 n° 90-4 du 24/10/1990 relative aux rôles des établissements de soins dans la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales,
- Circulaire n° 91-0150 du SNIP du 21/02/91 sur les modalités de dispensation des médicaments en expérimentation dans les établissements de soins,
- Art R-5124-1 du code de la santé publique : « concernant les informations préalables que doit fournir le promoteur d'un essai clinique à la pharmacie de l'établissement ».

4- DOCUMENTS ASSOCIES :

- Circulaire du 17/06/1998 relative aux dispositifs médicaux dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine animale
- Fiche Essai clinique d'un DM : fiche collée en entête du dossier de l'essai clinique résumant les caractéristiques de l'étude,
- Tableau d'enregistrement des essais cliniques en cours et terminés,
- Questionnaire concernant la mise en place d'un essai clinique : questionnaire type adressé par la pharmacie aux différents services du CHU,
- Liste récapitulative des documents constitutifs d'un essai clinique DM,
- Fiche « mode de dispensation pour les protocoles de recherches biomédicales »,
- Tableau de suivi des dispensations nominatives essais cliniques DM,
- Fiche de distribution d'un essais clinique DM,
- Fiche de dispensation nominative,
- Fiche "Répartition des domaines de responsabilités par pharmacien".

5- DEFINITIONS :

CCPPRB : Comité Consultatif des Personnes se Prêtant aux Recherches Biomédicales Comité qui a pour mission de s'assurer que les projets de recherches biomédicales satisfont aux règles fixées par la loi

Investigateur : praticien qui dirige et surveille la réalisation des essais.

Promoteur : personne physique ou morale qui prend l'initiative de la réalisation de l'essai.

ARC : Assistant de Recherche Clinique, personne commanditée par le promoteur pour assurer le suivi de l'essai.

Protocole d'investigation : document qui définit l'exposé des motifs, l'(es)objectif(s), les conditions de réalisation et le déroulement de l'essai.

DM : Dispositif Médical

CE : marquage CE

Attestation d'assurance : document prouvant la souscription préalable par le promoteur d'une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant.

Déclaration d'intention au ministère : lettre envoyée par le promoteur au ministre chargé de la santé, décrivant les données essentielles de la recherche, accompagné de l'avis du CCPPRB consulté.

Acceptation de la direction : enregistrement par un numéro d'identification au niveau de la direction du CHU.

Dossier de sécurité biologique : les DM dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine animale, ne peuvent être utilisés que s'ils ont obtenu l'avis favorable du groupe d'experts sur la sécurité microbiologique.

Livret des DM : recueil de tous les produits référencés à la CAMSP, stockés et non stockés.

Essai en ouvert : étude non comparative au cours de laquelle le traitement administré à chaque patient est choisi sans attribution spécifique.

Essai randomisé : il consiste à diviser par tirage au sort les patients entrant dans l'essai.

Essai comparatif : étude dans laquelle deux traitements sont comparés.

Essai en groupes parallèles : il consiste à diviser par tirage au sort les patients entrant dans l'essai en autant de groupes qu'il y a de traitement à comparer.

Essai multicentrique : étude clinique réalisée simultanément par plusieurs expérimentateurs travaillant dans des centres différents, avec des méthodes identiques, dans un but de réunir les informations recueillies pour une analyse globale.

Essai international : étude clinique réalisée simultanément par plusieurs expérimentateurs travaillant dans des centres différents et des pays différents, avec des méthodes identiques, dans un but de réunir les informations recueillies pour une analyse globale.

Essai en simple aveugle : étude au cours de laquelle le contenu exact du traitement administré est ignoré du patient ou des membres de l'équipe soignante jusqu'à l'analyse finale des résultats.

Essai en double aveugle : étude au cours de laquelle le contenu exact du traitement administré est ignoré du patient et des membres de l'équipe soignante jusqu'à l'analyse finale des résultats.

Réunion hors-stock : réunion hebdomadaire du personnel de la pharmacie dont l'objectif est d'analyser les demandes des services concernant de nouveaux DM, les litiges qualité et les problèmes inhérents aux fournisseurs.

MODIFICATION A L'ORIGINE DE LA VERSION N° 2

EXIGENCES:

Constitution du dossier d'un essai clinique

1- Information d'une demande d'essai clinique par le promoteur, par l'investigateur ou la cellule de gestion du CHU.

2- Contacter le promoteur

Le pharmacien responsable contacte le promoteur afin de recevoir le cas échéant l'ensemble des informations nécessaires.

3- Réception des documents nécessaires à l'analyse et la faisabilité de l'essai clinique.

Ces documents sont : le protocole d'investigation, l'attestation d'assurance, l'avis favorable du CCPPRB, la déclaration d'intention au ministère, l'acceptation de la direction et éventuellement, le dossier de sécurité microbiologique et le marquage CE.

- Demande de compléments d'information si nécessaire auprès de l'investigateur, de la direction des finances et du budget du CHU de Toulouse et du promoteur,
- Contrôle des documents présentés selon la liste récapitulative.

Si le pharmacien n'a pas reçu l'ensemble de ces informations, il devra contacter rapidement le promoteur de l'essai.

4- Entretien avec le promoteur et l'investigateur :

Le pharmacien responsable définit avec le promoteur et l'investigateur des modalités opératoires qu'il prévoit de mettre en place pour chaque essai.

- Définition des modalités pratiques de gestion pharmaceutique de l'essai : modalités de commande, mise en dépôt ou non, modalités particulières de préparation (conditionnement, stérilisation ...), prescription nominative a priori ou a posteriori, informations au bon usage, modalité de prise en charge des DM, etc.
- Analyse du coût pour l'établissement.

5- Enregistrement de l'essai

- Saisie sur le tableau Excel "Essais cliniques en cours" par le pharmacien des informations suivantes :

- Numéro de l'essai : numéro d'enregistrement de la pharmacie. Il est composé des 2 derniers chiffres de l'année en cours et d'un numéro chronologique (n+1 du dernier essai enregistré par la CAMSP). (Ex : 98-52 : 52ième essai enregistré par la pharmacie ; l'année d'enregistrement étant 1998).
- Code du protocole : numéro du protocole ou nom cours du protocole donné par le promoteur.
- Produit : nom du DM en évaluation clinique et éventuellement nom commercial.
- Famille : le DM doit être rattaché aux familles définies dans le livret des D.M.
- Investigateur : nom de l'investigateur.
- Service : nom du service.
- Promoteur : nom du promoteur.
- Début : date de début des inclusions.

- Fin : date de fin des inclusions.
- Clôture de l'essai : date approximative prévue pour la clôture de l'essai.
- Modalités de dispensation : - nominative avec détention de tout le stock à la pharmacie
  - nominative avec l'avance d'un ou de plusieurs traitements dans le service,
  - globale avec détention du stock dans le service.

- Remarque : existence d'un matériel ancillaire, remarques générales

➢ Remplir la fiche essai clinique de DM et constitution du dossier :

- Numéro de l'essai : numéro d'enregistrement de la pharmacie. Il est composé des 2 derniers chiffres de l'année en cours et d'un numéro chronologique (n+1 du dernier essai enregistré par la CAMSP). (Ex : 98-52 : 52ème essai enregistré par la CAMSP ; l'année d'enregistrement étant 1998).
- Date de création de la fiche.
- Promoteur : nom du promoteur.
- Code du protocole : numéro du protocole ou nom du protocole donné par le promoteur.
- Titre de l'étude : nom entier du protocole.
- Représentant : nom de l'ARC et/ou du représentant du promoteur avec leurs numéros de téléphone.
- Investigateur : nom de l'investigateur.
- Service : nom du service.
- Type d'étude : cocher les items (produit marqué CE, ouvert, randomisé, comparatif, parallèle, multicentrique, international, simple aveugle, double aveugle).
- Début : date de début des inclusions.
- Fin : date de fin des inclusions.
- Clôture de l'essai : date approximative prévue pour la clôture de l'essai.
- Modalité de dispensation : - nominative avec détention de tout le stock à la pharmacie,
  - nominative avec l'avance d'un ou de plusieurs traitements dans le service,
  - globale avec détention du stock dans le service.
- Résumé de l'étude.

Cette fiche doit être collée sur la page de garde du dossier correspondant à l'essai clinique. Le rangement du dossier se fait par ordre alphabétique selon le nom du promoteur, dans l'armoire dédiée aux essais cliniques.

6- Information au service et au pharmacien référent

Tout nouvel essai clinique doit être présenté au service par le pharmacien responsable au cours des réunions hors-stock. L'interne tient également à jour un tableau récapitulatif des essais en cours et terminés gérées par la pharmacie. Ces listes sont rangées dans un classeur au niveau de l'armoire des essais cliniques.
Un exemplaire de la fiche essai clinique est adressé au pharmacien référent en charge du centre de responsabilité ou de la famille de produits concerné.

7- Information cellule de recherche biomédicale du CHU

L'interne responsable doit également remplir la fiche « mode de dispensation pour les protocoles de recherches biomédicales » envoyée par la cellule de recherche biomédicale (direction des finances et du budget) et dont l'objectif est de connaître le mode de dispensation des DM concernés par l'essai, ainsi que le surcoût éventuel pouvant être engendré par cet essai.

8- Le dossier de l'essai clinique est constitué et complet

Mise en place physique du stock de DM

Quelques soient les modalités de dispensation du DM définies à la mise en place de l'essai, la première réception de DM est faite par le magasin de la pharmacie des DM.

1. Envoi du premier stock de DM

Le fournisseur adresse à la pharmacie le premier envoi de DM.

2. Réception et vérification des DM

Le pharmacien responsable vérifie la conformité (référence, taille, matériau...) des DM envoyés par rapport au protocole d'investigation clinique. Il devra également contrôler différents paramètres (date de péremption, lot, quantité) (CAMSPRECEPPR001).
Dans le cas où les DM reçus ne correspondraient pas à ceux décrits dans le protocole d'investigation clinique, le pharmacien en avertit par courrier le fournisseur et l'investigateur et retourne au fournisseur les DM. En effet, toute modification apportée sur un DM en essai clinique doit faire l'objet d'un amendement au protocole initial d'investigation validé par le CCPPRB.

3. Stockage des DM

Selon les modalités de dispensation définies, le lieu de stockage ne sera pas le même :

Dispensation nominative avec détention de tout le stock à la pharmacie
Les DM seront stockés à la pharmacie dans une armoire fermant à clés.

Dispensation nominative avec l'avance d'un ou de plusieurs traitements dans le service
Le pharmacien décide en accord avec l'investigateur de l'étendue du dépôt à mettre dans le service. Le pharmacien responsable vérifie le lieu de stockage prévu par l'investigateur. Celui-ci doit être bien distinct du lieu de stockage des autres DM.

Dispensation nominative à posteriori avec dépôt dans le service

Le pharmacien adresse la totalité du stock au service. Le pharmacien responsable vérifie le lieu de stockage prévu par l'investigateur. Celui-ci doit être bien distinct du lieu de stockage des autres DM.

4. Enregistrement du stock

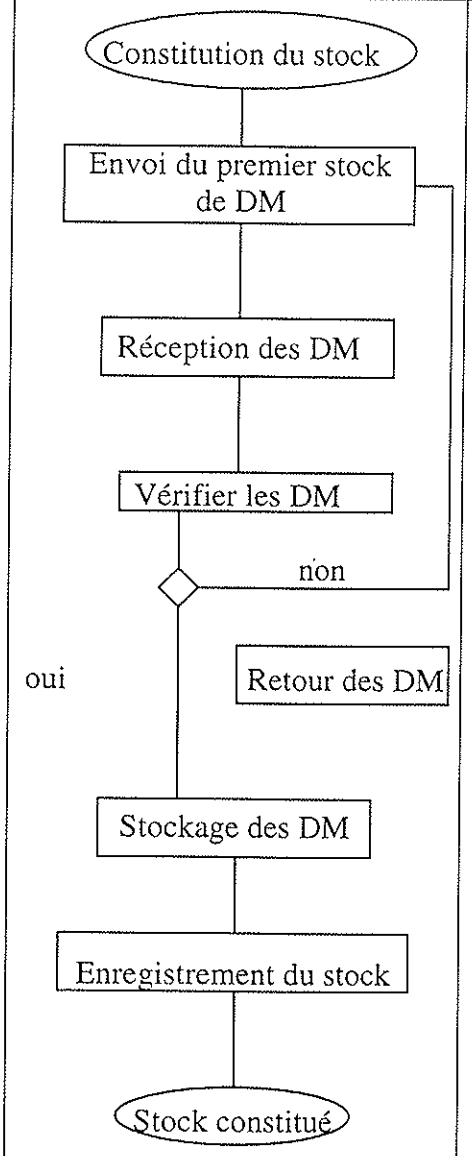
Sur chaque lieu de stockage des DM en essai clinique, toute personne susceptible de prescrire ou de dispenser ce type de DM a à sa disposition une fiche comportant un récapitulatif des DM en stock.
A chaque dispensation de DM, la pharmacie joint le double de la fiche de distribution comportant un récapitulatif des DM envoyés et les fiches de dispensation nominative.
A chaque envoi de DM et à chaque nouvelle inclusion, le pharmacien complète le tableau de suivi des dispensations nominatives.

Le pharmacien responsable archive dans le dossier de l'essai clinique le bulletin de livraison correspondant à cette première livraison.

7 LOGIGRAMME : Constitution du dossier d'un essai clinique

LOGIGRAMME	ACTEURS	Documents associés
Information d'une demande d'essai clinique	Promoteur Investigateur	Questionnaire type adressé par la pharmacie aux services
Contacter le promoteur	Pharmacien responsable	
Réception des documents	Pharmacien responsable	
Contrôle des documents	Pharmacien responsable	Liste récapitulative des documents constitutifs d'un essai clinique de DM
non / oui		
Entretien avec le promoteur et l'investigateur	Promoteur, investigateur et pharmacien responsable	
Définition des modalités de gestion pharmaceutique de l'essai	Promoteur, investigateur et pharmacien responsable	
Enregistrement de l'essai clinique	Pharmacien responsable	Tableau d'enregistrement des essais cliniques en cours Fiche Essai clinique DM
Informer le service CAMSP et le pharmacien référent	Pharmacien responsable	Fiche "répartition des domaines de responsabilités par pharmacien" Compte-rendu réunions hors-stock
Informer cellule de recherche biomédicale du CHU	Pharmacien responsable	Fiche « mode de dispensation pour les protocoles de recherches biomédicales »
Dossier essai clinique constitué		

Mise en place physique du stock de DM

ORGANIGRAMME	ACTEURS	Documents associés
	Fournisseur Pharmacien responsable Pharmacien responsable Pharmacien responsable Pharmacien responsable et/ou investigateur Pharmacien responsable et/ou investigateur	Bulletin de livraison Protocole d'investigation clinique Fiche de distribution Fiche de dispensation nominative Tableau de suivi des dispensations nominatives

Annexe 3 : Mode opératoire " Déroulement d'un essai clinique concernant un dispositif médical"

Hôpitaux de Toulouse	MODE OPERATOIRE DE DEROULEMENT D'UN ESSAI CLINIQUE CONCERNANT UN DISPOSITIF MEDICAL	Code: CAMSPPROCEMO003 CAMSP Date d'application : 151000 Version: 2 Page 1/10

1- OBJET :

Ce mode opératoire définit les modalités de déroulement d'un essai clinique concernant les dispositifs médicaux gérés par la pharmacie.

2- DOMAINE D'APPLICATION :

Ce mode opératoire s'applique à tous les essais cliniques mis en place pour évaluer des dispositifs médicaux, commercialisés ou non, revêtus ou non du marquage « CE », relevant de la loi Huriet.

3- DOCUMENTS DE REFERENCE :

- Code de la santé publique : Titre I du livre II de la 1ère partie et chapitre VI titre II du livre I de la 5ème partie
- Norme EN 540
- Loi du 1° juillet 1998 sur la sécurité sanitaire
- Règlement interne CHU
- Loi du 20 décembre 1988 (loi Huriet)
- Décret d 'application 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi du 20/12/1988
- Circulaire DPH M/01/08 n° 90-4 du 24/10/1990 relative aux rôles des établissements de soins dans la protection des personnes qui se prêtent des recherches biomédicales
- Réglementation concernant les dépôts

4- DOCUMENTS ASSOCIES :

- Règles d'archivage (document SYNPREPH)
- Circulaire du 17/06/1998 relative aux dispositifs médicaux dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine animale
- Procédure de réception (CAMSPRECEPPR001)
- Procédure des dépôts (CAMSPACHATPR004)
- Fiche de dispensation nominative
- Fiche de distribution
- Protocole d'investigation
- Bulletin de livraison
- Tableau de suivi des dispensations nominatives

5- DEFINITIONS :

Investigateur : praticien qui dirige et surveille la réalisation des essais.
Promoteur : personne physique ou morale qui prend l'initiative de la réalisation de l'essai.
Protocole : document qui définit l'exposé des motifs, l'(es)objectif(s), les conditions de réalisation et le déroulement de l'essai.
DM : Dispositif médical
Fiche de dispensation nominative : fiche remplie par le médecin et adressée au pharmacien pour permettre la dispensation ou le renouvellement du DM
Fiche de distribution : fiche récapitulative des DM dispensés avec le n° de lot dans le service.. Elle est adressée avec chaque envoi de DM dans le service

MODIFICATION A L'ORIGINE DE LA VERSION N°2

EXIGENCES :

Le mode opératoire de dispensation d'un DM dans le cadre d'un essai clinique sera différent selon les modalités définies par le pharmacien avec l'investigateur. Ces modalités doivent tenir compte de plusieurs paramètres : urgence de l'acte médical, le délai sous lequel la pharmacie peut approvisionner le service, les heures possibles d'inclusion, les horaires d'ouverture de la pharmacie.

Gestion nominative d'un essai à partir de la pharmacie

1. Prescription du DM en essai clinique

L'investigateur envoie ou faxe au pharmacien responsable la prescription du DM (prescription type ou fiche de dispensation nominative).

2. Vérification de la prescription

Le pharmacien responsable identifie l'essai concerné, le prescripteur (personnes clairement identifiées dans le protocole d'investigation) et vérifie l'identification du patient.

3. Dispensation du DM en essai clinique

Le pharmacien adresse au service le DM demandé ainsi qu'une fiche de dispensation nominative remplie avec les références du DM dispensé et une fiche de distribution.

4. Mise à jour du tableau de suivi des dispensations nominatives

Après chaque dispensation, le pharmacien responsable doit mettre à jour le tableau de suivi des dispensations nominatives rangé avec le stock de DM. Ce tableau retrace l'historique de toutes les délivrances de DM et doit permettre à n'importe quel pharmacien d'effectuer une délivrance du DM.

5. Traçabilité du DM en essai clinique

Elle est assurée par le pharmacien responsable grâce à la fiche de dispensation nominative dûment complétée par l'investigateur et retournée à la pharmacie après utilisation.

6. Approvisionnement des DM en essai clinique

En fonction du stock, le pharmacien demande un réapprovisionnement auprès du promoteur de l'essai clinique selon les modalités définies lors de la mise en place de l'essai.

7. Réception des DM en essai clinique

Elle est faite par le pharmacien selon la procédure de réception en vigueur à la pharmacie :
- Contrôle du bon de livraison.
- Vérification de l'étiquetage.
- Enregistrement : de la date de réception, de la quantité, du n° de lot, de la date de péremption, de la date de stérilisation (si nécessaire).

8. Stockage des DM en essai clinique

Dans ce cas, le pharmacien responsable stocke les DM à la pharmacie dans l'armoire fermée à clé dédiée à cet usage.

9. Mise à jour du dossier

Le pharmacien responsable doit ranger dans le dossier le double des courriers de demande de réapprovisionnement, les bulletins de livraison, les fiches de dispensations nominatives et le tableau de suivi des dispensations nominatives.
Le lieu de stockage doit être clairement identifié dans le dossier relatif à l'essai clinique.

Gestion nominative d'un essai clinique à partir d'un dépôt dans le service investigateur

Dans ce cas, lorsqu'un patient est inclus, l'investigateur doit adresser au pharmacien responsable la fiche de dispensation nominative de façon à réapprovisionner son dépôt.

1. Remplir la fiche de dispensation nominative

L'investigateur remplie la fiche de dispensation nominative fournie par la pharmacie (MO approvisionnement des DM en essai clinique) et l'adresse au pharmacien responsable.

2. Vérification de la prescription

Le pharmacien réalise une vérification a posteriori de l'adéquation du DM posé par rapport au dépôt.

3. Renouvellement du dépôt

Le pharmacien adresse au service un DM de même référence que celui utilisé, une fiche de dispensation nominative et une fiche de distribution.

4. Mise à jour du tableau de suivi des dispensations nominatives

Après chaque dispensation, le pharmacien responsable doit mettre à jour le tableau de suivi des dispensations nominatives rangé avec le stock. Ce tableau retrace l'historique des DM mis en dépôt dans le service investigateur.

5. Traçabilité du DM en essai clinique

Elle est assurée par le pharmacien responsable grâce à la fiche de dispensation nominative dûment complétée par l'investigateur et retournée à la pharmacie après utilisation.

6. Réapprovisionnement des DM en essai clinique

En fonction du stock, le pharmacien demande un réapprovisionnement auprès du promoteur de l'essai clinique selon les modalités définies lors de la mise en place de l'essai.

7. Réception des DM en essai clinique

Elle est faite par le pharmacien selon la procédure de réception en vigueur à la pharmacie :

- Contrôle du bon de livraison.
- Vérification de l'étiquetage.
- Enregistrement : de la date de réception, de la quantité, du n° de lot, de la date de péremption, de la date de stérilisation (si nécessaire).

8. Stockage des DM en essai clinique

Le pharmacien responsable stocke les DM à la pharmacie dans l'armoire fermée à clé dédiée à cet usage.

9. Mise à jour du dossier

Le pharmacien responsable doit ranger dans le dossier le double des courriers de demande de réapprovisionnement, les bulletins de livraison, les fiches de dispensation nominatives et le tableau de suivi des dispensations nominatives.
Les lieux de stockage (pharmacie et service) doivent être clairement identifiés dans le dossier relatif à l'essai clinique.

Gestion nominative d'un essai clinique à partir d'une délivrance globale des DM au service investigateur

Dans ce cas, lorsqu'un patient est inclus dans l'essai clinique, l'investigateur doit adresser au pharmacien l'ensemble des documents lui permettant d'effectuer le suivi pharmaceutique de l'essai.

1. Envoi des fiches de dispensation nominative

A chaque utilisation d'un DM, le service investigateur adresse à la pharmacie CAMSP, la fiche de dispensation nominative correspondante et complétée par l'investigateur.
Le cas échéant, le pharmacien contacte l'investigateur pour faire le bilan des inclusions.

2. Vérification de la prescription

Le pharmacien réalise une vérification a posteriori de l'adéquation du DM posé par rapport au dépôt.
Le cas échéant, le pharmacien devra contacter l'investigateur pour vérifier les DM utilisés.

3. Traçabilité du DM en essai clinique

Elle est assurée par le pharmacien responsable grâce à la fiche de dispensation nominative dûment complétée par l'investigateur et retournée à la pharmacie après utilisation.

10. Réapprovisionnement des DM en essai clinique

En fonction du stock, le pharmacien demande un réapprovisionnement auprès du promoteur de l'essai clinique selon les modalités définies lors de la mise en place de l'essai.

11. Réception des DM en essai clinique

Elle est faite par le pharmacien selon la procédure de réception en vigueur à la pharmacie :

- Contrôle du bon de livraison.
- Vérification de l'étiquetage.
- Enregistrement : de la date de réception, de la quantité, du n° de lot, de la date de péremption, de la date de stérilisation (si nécessaire).

4. Stockage des DM en essai clinique

Dans l'endroit défini initialement avec la pharmacie.

5. Mise à jour du dossier

Le pharmacien responsable doit ranger dans le dossier le double des courriers de demande de réapprovisionnement, les bulletins de livraison, les fiches de dispensations nominatives et le tableau de suivi des dispensations nominatives.
Le lieu de stockage doit être clairement identifié dans le dossier relatif à l'essai clinique.

6 - LOGIGRAMME : Gestion nominative d'un essai clinique à partir de la pharmacie

ORGANIGRAMME	ACTEURS	Documents associés
Prescription d'un DM en essai clinique	Investigateur	Fiche de dispensation nominative
Vérification de la prescription	Pharmacien responsable	Protocole d'investigation
Oui / non		
Dispensation du DM en essai clinique	Pharmacien responsable	Fiche de distribution
Mise à jour tableau de suivi des dispensations nominatives	Pharmacien responsable	Tableau de suivi des dispensations nominatives
Traçabilité du DM en essai clinique	Pharmacien responsable	
Réapprovisionnement des DM en essai clinique	Pharmacien responsable	
Réception des DM en essai clinique	Pharmacien responsable	CAMSPRECEPPR001 Bulletin de livraison
Stockage des DM en essai clinique	Pharmacien responsable	
Mise à jour du dossier	Pharmacien responsable	Tableau de suivi de dispensation nominative
DM dispensé		Fiche de dispensation nominative

Gestion nominative d'un essai clinique à partir d'un dépôt dans le service investigateur

ORGANIGRAMME	ACTEURS	Documents associés
Patient inclus dans un essai clinique		
Remplir la fiche de dispensation nominative	Investigateur	fiche de dispensation nominative
Envoi fiche de dispensation nominative à la pharmacie	Investigateur	
non → Faire le point avec investigateur	Pharmacien responsable	
oui → Vérification prescription	Pharmacien responsable	Fiche de distribution Fiche de dispensation nominative
non → oui → Renouvellement du dépôt	Pharmacien responsable	Fiche de dispensation nominative
Mise à jour du tableau de suivi des dispensations nominatives	Pharmacien responsable	Fiche de distribution
Traçabilité du DM en essai	Pharmacien responsable	
Réapprovisionnement en DM essai clinique	Pharmacien responsable	
Réception des DM	Pharmacien responsable	CAMSPRECEPPR001 Bulletin de livraison
Stockage des DM	Pharmacien responsable	
Mise à jour du dossier	Pharmacien responsable	
Dispensation du DM		

Gestion nominative d'un essai clinique à partir d'une délivrance globale des DM au service investigateur

ORGANIGRAMME	ACTEURS	Documents associés
Patient inclus dans un essai clinique		
Envoi fiche dispensation nominative	Investigateur	Fiche de dispensation nominative
non — Faire le point avec investigateur	Pharmacien responsable Investigateur	Protocole d'investigation
oui — Vérification prescription		
non		
oui — Traçabilité des DM en essai clinique	Pharmacien responsable	
Réapprovisionnement du stock	Pharmacien responsable	
Réception des DM en essai clinique	Pharmacien responsable	CAMSPRECEPRO001 Bulletin de livraison
Stockage des DM en essai clinique	Pharmacien responsable	
Mise à jour du dossier	Pharmacien responsable	Tabeau de suivi des dispensations nominatives
Suivi pharmaceutique de l'inclusion		

Annexe 4 : Mode opératoire "Clôture d'un essai clinique concernant un dispositif médical"

Hôpitaux de Toulouse	MODE OPERATOIRE DE CLOTURE D'UN ESSAI CLINIQUE CONCERNANT UN DISPOSITIF MEDICAL	Code: CAMSPPROCEMO002 CAMSP Date d'application : 151000 Version: 2 Page 1/5

1- OBJET :

Ce mode opératoire définit les modalités de clôture d'un essai clinique concernant les dispositifs médicaux gérés par la pharmacie.

2- DOMAINE D'APPLICATION :

Ce mode opératoire s'applique à tous les essais cliniques mis en place pour évaluer des dispositifs médicaux, commercialisés ou non, revêtus ou non du marquage « CE », relevant de la loi Huriet.

3- DOCUMENTS DE REFERENCE :

- Code de la santé publique : Titre I du livre II de la 1ère partie et chapitre VI titre II du livre I de la 5ème partie
- Norme EN 540
- Loi du 1° juillet 1998 sur la sécurité sanitaire
- Règlement interne CHU
- Loi du 20 décembre 1988 (loi Huriet)
- Décret d'application 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi du 20/12/1988
- Circulaire DPH M/01/08 n° 90-4 du 24/10/1990 relative aux rôles des établissements de soins dans la protection des personnes qui se prêtent des recherches biomédicales.

4- DOCUMENTS ASSOCIES :

- Règles d'archivage (document SYNPREPH)
- Circulaire du 17/06/1998 relative aux dispositifs médicaux dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine animale.
- Certificat de destruction
- Certificat de reprise
- Tableau de suivi des dispensations nominatives
- Lettre type de clôture d'un essai
- Fiche bilan de clôture d'un essai clinique
- Fiche de dispensation nominative
- Tableau "essais cliniques en cours " et "essais cliniques terminés"

5- DEFINITIONS :

Investigateur : praticien qui dirige et surveille la réalisation des essais.
Promoteur : personne physique ou morale qui prend l'initiative de la réalisation de l'essai.
Protocole : document qui définit l'exposé des motifs, l'(es)objectif(s), les conditions de réalisation et le déroulement de l'essai.
DM : Dispositif médical.

Certificat de reprise : document récapitulatif des DM repris à faire signer par le promoteur d'un essai .
Certificat de destruction : document que doit remplir le pharmacien responsable de l'essai lorsque la destruction des DM non utilisés est prise en charge par la pharmacie.

MODIFICATION A L'ORIGINE DE LA VERSION N° 2

EXIGENCES :

1- Demande de clôture :

A la fin de l'essai (inclusions terminées et lettre de clôture du promoteur) ou à la demande de l'investigateur, l'essai clinique est clôturé par le pharmacien responsable.

2- Bilan pharmaceutique de fin d'essai :

Le pharmacien responsable procède à un recensement des fiches de dispensation nominative, des DM utilisés et des DM non utilisés, il contrôle l'adéquation de ces trois paramètres grâce au tableau de suivi des dispensations nominatives. Si le pharmacien constate une inadéquation, il doit impérativement effectuer une recherche auprès de l'investigateur.

3- Enlèvement des DM non utilisés

Le pharmacien responsable définie avec le promoteur les modalités de reprise ou de destruction des DM non utilisés. Si les DM sont repris par le promoteur, le pharmacien lui fait signer un certificat de reprise sur lequel figure les références, numéros de lot et dates de péremption des DM repris. Si la pharmacie prend en charge la destruction des DM, après accord avec le promoteur, le certificat de destruction est joint au dossier.

4- Informer l'investigateur

Le pharmacien responsable informe l'investigateur de la clôture de l'essai. La lettre type de clôture comporte les informations suivantes :

- numéro de l'essai (codification pharmacie)
- nom du promoteur
- date de clôture
- modalités d'enlèvement des DM s'ils sont stockés par le service

5- Mise à jour du dossier

Le pharmacien responsable doit remplir la fiche de bilan de clôture d'un essai clinique et la joindre au dossier. Cette fiche permet de vérifier que la CAMSP possède bien :

- les fiches de dispensation nominative
- l'adéquation des fiches de dispensation nominative et des DM non utilisés
- certificat de reprise ou de destruction
- lettre de clôture officielle du promoteur
- lettre d'information à l'investigateur, au pharmacien référent et à la direction des services financiers

6- Enregistrement de la clôture de l'essai :

Le pharmacien responsable clôture l'essai en le supprimant des essais cliniques du tableau en cours et en l'enregistrant dans le tableau des essais cliniques terminés.

7- Archivage du dossier

Quand l'essai est clôturé (inclusions et suivi des patients terminés), le dossier est archivé par le secrétariat selon la procédure d'archivage en vigueur à la CAMSP.
La pharmacie CAMSP doit archiver ces dossiers pendant 10 ans.

6- LOGIGRAMME

LOGIGRAMME	ACTEURS	Documents associés
Demande de clôture	Investigateur ou promoteur	Lettre de clôture du promoteur
Bilan pharmaceutique de fin d'essai clinique	Pharmacien responsable	Fiche de dispensation nominative
Adéquation fiches de dispensation nominative et DM utilisés	Pharmacien responsable	Tableau de suivi des dispensations nominatives
Oui / Non		
Relance investigateur	Pharmacien responsable	
Enlèvement des DM non utilisés	Fournisseur Pharmacien Responsable	Certificat de reprise Certificat de destruction
Information investigateur	Pharmacien Responsable	Lettre – type de clôture
Mise à jour du dossier	Pharmacien Responsable	Fiche bilan de clôture d'un essai clinique DM
Enregistrement de la clôture	Pharmacien Responsable	Tableau "Essais cliniques en cours" Tableau "Essais terminés"
Archivage du dossier	Pharmacien Responsable et/ou secrétariat	
Essai clinique clôturé		

Annexe 5 : Documents accompagnant les modes opératoires établis

FICHE ESSAI CLINIQUE- DISPOSITIF MEDICAL

N° ENREGISTREMENT : Date de création :

PROMOTEUR :

CODE PROTOCOLE :

TITRE DE L'ETUDE : .....
.....
.....
.....
.....

REPRESENTANT / ARC : ..... Téléphone : .....

INVESTIGATEUR : ..... Service :.....

TYPE D'ETUDE :

Marquage CE oui ❑ non ❑
Ouvert ❑ Randomisé ❑ Comparatif ❑
Groupes parallèles ❑
Multicentrique ❑ International ❑

NOMBRE DE PATIENTS : Au total : ..... Sur Toulouse : .....

DUREE DE L'INCLUSION : Début : ..... Fin : .....

CLOTURE DE L'ESSAI : Date de clôture :

MODE DE DISPENSATION : ❑ Nominative
❑ Nominative avec avance de traitements
❑ Globale

RESUME DE L'ETUDE :.....
.....
.....
.....
.....
.....

ACCEPTATION CAMSP: oui ❑ non ❑

Informer la stérilisation si nécessaire.

FICHE RECAPITULATIVE DES DOCUMENTS CONSTITUTIFS D'UN ESSAI CLINIQUE DISPOSITIFS MEDICAUX

N° d'enregistrement: Promoteur:

Code du protocole:

	OUI	NON
Protocole d'investigation clinique :	☐	☐
Fiche d'assurance :	☐	☐
Fiche CCPPRB :	☐	☐
Déclaration d'intention au ministère :	☐	☐
Copie du courrier à la direction du CHU :	☐	☐
Information du pharmacien référent :	☐	☐
Dossier financement :	☐	☐
Modalités d'approvisionnement :	☐	☐

Dossier complet : ☐ ☐

Date :

Nom du pharmacien: Signature:

FICHE DE DISPENSATION NOMINATIVE
ESSAI CLINIQUE DISPOSITIFS MEDICAUX

N° ESSAI : Année |_____| n° d'ordre |_____|

PRODUIT TESTE : |_____|

Renseignements Investigateur :

Nom : |_____|

Qualité : |_____| Site : |_____|

Renseignements Patient :

Nom : (3 premières lettres) |_|_|_|

Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|

Renseignements Essai :

Date de l'utilisation : / /

Quantité utilisée : |_____| n° de lot(s) |_____|

Demande de réapprovisionnement : | oui | non |

Signature prescripteur :

DISTRIBUTION : Date |_|_|_|_|_|_| n° de lot(s) |_____|

Signature du pharmacien :

FICHE DE DISTRIBUTION
ESSAI CLINIQUE DISPOSITIFS MEDICAUX

NOM DE L'ESSAI : _____

N° ESSAI : Année _____ N° d'ordre _____

PRODUIT TESTE : _____

Investigateur :

Nom : _____

Site : _____

Laboratoire :

Nom : _____

Mode de dispensation :

Nominative ☐ Globale ☐

Nominative avec avance de traitement ☐

REFERENCE	SERIE / LOT	DLU	DATE DISPENSATION	SERVICE

Procédure de renouvellement :

Responsable CAMSP :

TABLEAU DE SUIVI DES DISPENSATIONS NOMINATIVES
ESSAI CLINIQUE – DISPOSITIFS MEDICAUX

N° ESSAI : ____ ____ NOM DE L'ESSAI : _____ LABO : _____

SERVICE : _____ PRODUIT TESTE : _____

DATE DISPENSATION	REFERENCE	N° SERIE / LOT	DLU	MODE DISPENSATION (nominatif, dépôt)	PATIENT	DATE DE POSE

FICHE BILAN DE CLOTURE D'UN ESSAI CLINIQUE DISPOSITIFS MEDICAUX

N° d'enregistrement: Promoteur:

Code du protocole:

	OUI	NON
Fiches dispensation nominatives :	☐	☐
Adéquation :	☐	☐
Traçabilité :	☐	☐
Modalités concernant les DM non utilisés (reprise, destruction) :	☐	☐
Lettre clôture officielle promoteur :	☐	☐
Lettre d'information au praticien:	☐	☐
Lettre d'information à la D° Finances	☐	☐
Lettre d'information au Pharmacien référent:	☐	☐
Dossier complet :	☐	☐

Date :

Nom du pharmacien: Signature:

Hôpitaux de Toulouse Toulouse, le

IVICE PHARMACEUTIQUE
.M.S.P. – STÉRILISATION

aux
, avenue de Grande-Bretagne
59 Toulouse Cedex
e J. LAFONT
rmacien – Chef de Service
). THIVEAUD
rmacien
étariat : 05 61 77 90 02
copie : 05 61 77 90 03
tion Matériel : 05 61 77 90 05

asin Bastard
e Bastard
e B. BELLON
rmacien
étariat : 05 61 77 24 96
copie : 05 61 77 75 14

TÉS DE STÉRILISATION
). THIVEAUD
rmacien
ilisation Purpan
étariat : 46117
ilisation Rangueil
étariat : 43859
ilisation Chapitre
étariat : 22475

Objet : Certificat de destruction
Référence de l'essai :
Laboratoire :

Madame, Monsieur,

Nous vous demandons de bien vouloir détruire les dispositifs médicaux suivants :

(nom, référence, lot, quantité)

Ces dispositifs médicaux faisaient l'objet du protocole d'investigation clinique n° clôturé en date du .
A compter de ce jour, aucun patient ne pourra être inclus dans cette étude conformément à la réglementation sur les essais cliniques loi Huriet.

Je vous en remercie par avance et je reste à votre disposition pour tous renseignements complémentaires.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

L'interne des essais cliniques - CAMSP

Destinataire :

Copie pour information :

Hôpitaux de Toulouse

VICE PHARMACEUTIQUE
M.S.P. – STÉRILISATION

ux
venue de Grande-Bretagne
Toulouse Cedex
J. LAFONT
macien – Chef de Service
THIVEAUD
macien
tariat : 05 61 77 90 02
opie : 05 61 77 90 03
on Matériel : 05 61 77 90 05

sin Bastard
Bastard
B. BELLON
macien
tariat : 05 61 77 24 96
opie : 05 61 77 75 14

ÉS DE STÉRILISATION
THIVEAUD
macien
isation Purpan
tariat : 46117
isation Rangueil
tariat : 43859
isation Chapitre
tariat : 22475

DÉRATION DE PHARMACIE
rmacies : Purpan – Rangueil
La Grave – CAMSP

://www.chu-toulouse.fr
NTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Toulouse, le

Objet : Certificat de reprise
Référence de l'essai :
Laboratoire :

Madame, Monsieur,

Suite à la clôture en date du de l'essai N° concernant , nous vous demandons de bien vouloir reprendre les dispositifs médicaux non utilisés.

Après contrôle pharmaceutique de l'adéquation entre les dispositifs médicaux en stock et les fiches de prescription nominative, voici la liste des dispositifs médicaux à reprendre :

Je vous remercie de votre collaboration et je reste à votre disposition pour tous renseignements complémentaires.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

L'interne des essais cliniques - CAMSP

Destinataire :

Copie pour information :

VICE PHARMACEUTIQUE
.M.S.P. – STÉRILISATION

aux
avenue de Grande-Bretagne
9 Toulouse Cedex
J. LAFONT
macien – Chef de Service
. THIVEAUD
macien
étariat : 05 61 77 90 02
opie : 05 61 77 90 03
ion Matériel : 05 61 77 90 05

asin Bastard
Bastard
B. BELLON
macien
étariat : 05 61 77 24 96
opie : 05 61 77 75 14

TÉS DE STÉRILISATION
. THIVEAUD
macien
ilisation Purpan
étariat : 46117
ilisation Rangueil
étariat : 43859
ilisation Chapitre
étariat : 22475

Hôpitaux de Toulouse

Toulouse, le

Objet : Clôture d'un essai clinique
Référence de l'essai :
Laboratoire :

Madame, Monsieur,

Nous vous informons que l'essai clinique N° du laboratoire concernant les inclusion ont été clôturé en date du .

A compter de ce jour, aucun patient ne pourra être inclus dans cette étude conformément à la réglementation sur les essais cliniques loi Huriet.

Après contrôle pharmaceutique de l'adéquation entre les dispositifs médicaux en stock et les fiches de prescription nominative, le promoteur procédera à la récupération ou à la destruction des DM non utilisés.

Je vous remercie de votre participation à cette étude, et je reste à votre disposition pour tous renseignements complémentaires.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

L'interne des essais cliniques - CAMSP

Destinataire :

Copie pour information :

DÉRATION DE PHARMACIE
rmacies : Purpan – Rangueil
La Grave – CAMSP

p://www.chu-toulouse.fr
NTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BIBLIOGRAPHIE

TEXTES OFFICIELS

1- Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage interieur mentionnés à l'article L.595-1 du code de la santé publique.
Journal Officiel du 1er avril 1999.

2- Circulaire n° 666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier.

3- Circulaire n° DPHM/01/08/90/4 du 24 octobre 1990 relative au rôle des établissements de soins dans la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

4- Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux définis à l'article L665-3 du code de la santé publique et modifiant ce code.
Journal Officiel du 17 mars 1995.

5- Décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux.
Journal Officiel du 17 janvier 1996.

6- Directive 90/365/CEE du 20 juin 1990 relative aux dispositifs médicaux implantables actifs.
JOCE du 20 juillet 1990.

7- Directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux.
JOCE du 12 juillet 1993.

8- Directive 98/79/CEE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.
JOCE du 7 décembre 1998.

9- Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1998 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
Journal Officiel du 29 septembre 1990.

10- Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale.
Journal Officiel du 19 janvier 1994.

11- Loi n° 95-116 du 4 février 1995 portant différentes dispositions d'ordre social.
Journal Officiel du 5 février 1995.

12- Loi n°98-535 du 1er juillet 1998 relative aux conditions du renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme en France.
Journal Officiel du 2 juillet 1998.

13- Ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée.
Journal Officiel du 25 avril 1996

NORMES

14- Norme NF EN 540
Investigation clinique des dispositifs médicaux sur les sujets humains.
AFNOR, 1993.

15- Norme NF EN 1441
Dispositifs médicaux : Analyse des risques.
AFNOR, 1998.

COMMUNICATIONS

16- Guidance on when a clinical investigation is needed for CE marking.
NB-MED/2.7/Rec 1 et 3.

17- Lignes directrices relatives à l'application des directives 90/385 et 93/42 : frontière avec la directive relative aux médicaments.
MEDDEV 14/93.

18- SENAT
Débat pour l'adoption de l'amendement n° 69 modifié par le paragraphe II de l'article 8 pour l'article L.665-4-1 du code de la santé publique.
Sénat du séance du 24 septembre 1997.

OUVRAGES GENERAUX

19- CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE
Références juridiques - Secteur pharmacie.
C.N.A.M.,1995, octobre, 86-113.

20- DIRECTION DES HOPITAUX - DIVISION DES EQUIPEMENTS, DES MATERIELS MEDICAUX ET DES INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES.
Les dispositifs médicaux : de la réglementation nationale vers une approche européenne.
Informations Hospitalières, 45, septembre 1997, 1-54.

21- HOUDART L., AUDRY A., BARRE S.
Les dispositifs médicaux : marquage CE et matériovigilance.
Collection Santé Houdart, 1er édition, 1998.

22- SOCIETE FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE
Référentiel de pharmacie hospitalière.
Collection S.F.P.C. 1997.

PUBLICATIONS

23- AUDRY A., POUTOUT G.
Rapport au ministère de l'Industrie, des Postes et des Télécommunications et du Commerce Extérieure : l'impact de la loi Huriet-Sérusclat sur l'industrie du génie biomédical.
Technologie santé 1994,17,124.

24- CAMPION M-D., VIALA G.
A la frontière du médicament : les dispositifs médicaux dans l'Union européenne.
La Gazette du Palais, 1995, 12-13 juillet, 31-35.

25- DE LAJARTRE A.
Cadre juridique des essais cliniques en matière de dispositifs médicaux.
Revue Hospitalière de France, 3, 356-361.

26- DELOMENIE P-Y.
Similitudes et différences entre dispositifs médicaux et médicaments – Atelier 11.
Cahier du CERDES, 1995, janv., 73-80.

27- D & DM ACTUALITES
La modélisation du plan d'investigation clinique des dispositifs médicaux est prévue dans la future norme européenne et internationale.
D & DM Actualités, juillet/août 2000, 25-26.

28- D & DM ACTUALITES
La transposition française de la directive « dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* » est engagée.
D & DM Actualités, juin 2000, 12-14.

29- D & DM ACTUALITES
Rappels législatifs et explications parlementaires relatives au nouveau dispositif de prise en charge des dispositifs médicaux.
D & DM Actualité, juillet/août 2000, 18-22.

30- D & DM ACTUALITES
Selon le comité stratégique économique du SNITEM, la réforme de la prise en charge des dispositifs médicaux sera fondée sur le service rendu et l'amélioration du service rendu.
D & DM Actualité, juillet/août 2000, 13-17.

31- D & DM ACTUALITES
Travaux sur la commission européenne pour les dispositifs médicaux.
D & DM Actualités, juillet/août 2000, 7-10.

32- DROIT ET PHARMACIE ACTUALITES
Présentation de la norme EN 540 : Investigation clinique des dispositifs médicaux sur les sujets humains.
Droit et Pharmacie actualités, 1994, n°37, 45-48.

33- DROIT ET PHARMACIE ACTUALITES
Dispositifs médicaux : Investigation clinique, responsabilité et assurance en Europe.
Droit et Pharmacie actualités, 1995, n°46, 41-44.

34- DUBOURG Y.
Du marquage CE « dispositifs médicaux » à la matériovigilance.
Techniques Hospitalières, 619, septembre 1997, 44-48.

35- FERNANDEZ C., GUERIN C., HAZEBROUCQ G.
Analyse critique de l'étiquetage et du conditionnement des médicaments en essai clinique.
La lettre du Pharmacologue, 4, 1995.

36- FERRY S.
Gestion et dispensation du médicament des essais cliniques en pratique hospitalière : les dispositions techniques.
C.E.F.H. La recherche biomédicale et l'expérimentation, Paris 15-16 janvier 1991.

37- JULLIAN E., DION B.
Le programme de normalisation des dispositifs médicaux.
RBM 1997, 19 (7), 200-213.

38- HOUDART L.
Loi Huriet-Sérusclat : les nouvelles modifications apportées par la loi du 25 juillet 1994.
Actualités Jurisanté, 1994, n°8, 4-17.

39- PENOT RAGON C., AIRAUDO C., BUES CHARBIT M. et al.
Essais thérapeutiques. Réflexion du pharmacien hospitalier.
A.D.P.H.S.O., 19, 1994, 89-93.

40- SNITEM info
Discourt introductif de Dominique Gillot : l'encadrement de dispositifs médicaux est un tournant historique dans notre pays.
SNITEM info, 2000, n°140, 4.

41- SNITEM Info
Législateurs, tutelles et industriels réfléchissent à la gestion du risque sanitaire.
SNITEM Info, 2000, n°140,4.

42- TECHNOLOGIE SANTE
Annexe 2 : Méthodologie de classification de D.M. selon la directive n°93/42/CEE du 14 juin 1993 (article 9 et annexe IX).
Technologie santé 1994,17,73-75.

43- TECHNOLOGIE SANTE
La loi 88-1138 du 20 décembre 1988.
Technologie Santé, 1994, n°17, 39-49.

44- THIVEAUD D.
Normalisation et usage unique.
RBM 1998, 20, 87-89.

45- TOUSSAINT G.
Marquage CE et normalisation.
RBM 1997, 19 (7), 190-193.

46- VIREFLEAU R.
Comment classer vos produits ?
Séminaire Euroforum " Marquage CE du matériel médical ", 1995, mai.

47- VIREFLEAU R.
Comment procéder à l'analyse du risque ?
Séminaire Euroforum " Marquage CE du matériel médical ", 1995, mai.

48- VIREFLEAU R
Marquage CE des D.M. : G-MED mode d'emploi.
Guide du G-MED, 1995, 1-56.

49- VIREFLEAU R.
Normes et « nouvelle approche ».
RBM 1997, 19 (7), 197-199.

50- VIREFLEAU R.
Présentation des directives européennes relatives au marquage CE du matériel médical – atelier 11.
Cahier du CERDES, 1995, janv., 81-85.

THESE

51- JOSSERAN-GERMAIN A.
Marquage CE et évaluation clinique de dispositifs médicaux.
Thèse de Pharmacie, Angers, 1998.

52- LAMBERT S.
La mise sur le marché des dispositifs médicaux dans le respect de la directive 94/421/CEE.
Application à un pansement hydrocolloïde.
Thèse de pharmacie, Grenoble, 1994.

53- VOGT D.
Le marquage CE des dispositifs médicaux.
Thèse de pharmacie, Poitiers, 1996.

EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

RESUME :

Trois directives européennes régissent aujourd'hui les dispositifs médicaux : la directive 90/385/CEE concernant les dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE concernant les dispositifs médicaux, la directive 98/79/CEE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Ces directives ont pour but la libre circulation des dispositifs médicaux dans l'Union Européenne.
Pour obtenir le marquage CE, désormais obligatoire pour leur commercialisation, les dispositifs médicaux doivent être conformes aux exigences essentielles des directives concernant la sécurité et la santé.

La réglementation européenne concernant l'évaluation clinique des dispositifs médicaux (directives et normes) est souvent jugée comme insuffisante. Les directives ne parlent que de performance et non pas d'efficacité. Les évaluations cliniques des dispositifs médicaux dans le cadre des directives "dispositifs médicaux" sont–elles donc vraiment un gage de sécurité, de qualité et d'efficacité ? La France a d'ailleurs déjà pris des mesures pour renforcer la sécurité sanitaire au niveau des dispositifs médicaux. Mais la réglementation française, avec la loi du 20 décembre 1988, est jugée trop contraignante et pas toujours adaptée aux dispositifs médicaux.

En France, le pharmacien hospitalier est responsable de la gestion, de la préparation, du contrôle, de la détention et de la dispensation des dispositifs médicaux stériles. Il doit gérer également les dispositifs médicaux stériles en essais cliniques. Les responsabilités et les attributions du pharmacien hospitalier en font un partenaire actif de la recherche biomédicale.
Afin de pouvoir assumer son rôle, la pharmacie CAMSP du C.H.U. de Toulouse a décidé d'inclure la gestion des dispositifs médicaux en essais cliniques dans le cadre d'une démarche d'assurance qualité.

MOT CLES :

Dispositifs médicaux - Marquage CE - Evaluation clinique - Assurance qualité

TITRE EN ANGLAIS

Clinical evaluation of medical devices

DISCIPLINE : Thèse de Pharmacie - Limoges - N°