

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 24 janvier 2020

Par

JANDIA Anaïs

Née le 18 avril 1995 à Schœlcher (972)

**EXIGENCES REGLEMENTAIRES ET DEVELOPPEMENT D'UNE
STRATEGIE DE RATIONALISATION DES CONTROLES
ANALYTIQUES DES DISPOSITIFS MEDICAUX SUR UN SITE DE
PRODUCTION PHARMACEUTIQUE**

Thèse dirigée par Delphine VINCENT et Karine BEAUBRUN-GIRY

Examineurs :

M. le Professeur Serge BATTU, Docteur en Pharmacie
Mme. Karine BEAUBRUN-GIRY, Docteur en Pharmacie
Mme. Delphine VINCENT, Ingénieur en génie biologique

Président du jury
Juge
Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 24 janvier 2020

Par

JANDIA Anaïs

Née le 18 avril 1995 à Schoelcher (972)

**EXIGENCES REGLEMENTAIRES ET DEVELOPPEMENT D'UNE
STRATEGIE DE RATIONALISATION DES CONTROLES
ANALYTIQUES DES DISPOSITIFS MEDICAUX SUR UN SITE DE
PRODUCTION PHARMACEUTIQUE**

Thèse dirigée par Delphine VINCENT et Karine BEAUBRUN-GIRY

Examineurs :

M. le Professeur Serge BATTU, Docteur en Pharmacie
Mme. Karine BEAUBRUN-GIRY, Docteur en Pharmacie
Mme. Delphine VINCENT, Ingénieur en génie biologique

Président du jury
Juge
Juge

Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
-------------------------	--

JOST Jérémy

PHARMACIE CLINIQUE

(du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BÉGAUD Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU
MÉDICAMENT

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

CLÉDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FABRE Gabin

SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET
INGÉNIERIE APPLIQUÉE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LAVERDET-POUCH Betty

PHARMACIE GALÉNIQUE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(jusqu'au 31.01.2019)

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde	MICROBIOLOGIE (du 01.09.2018 au 31.08.2019)
RIOUX Benjamin	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ

VERCELLIN Karen	ANGLAIS
------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques	(jusqu'au 30/09/2019)
DREYFUSS Gilles	(jusqu'au 30/09/2019)
MOESCH Christian	(jusqu'au 01.01.2019)

Remerciements

Au président de mon jury,

À Monsieur le Professeur Serge Battu,
Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury. Je tiens à vous assurer de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt porté à mon travail et le temps consacré à la lecture de ce manuscrit.

À mes directrices de thèse,

À Madame Karine Beaubrun-Giry,
Je tiens à vous adresser mes sincères remerciements. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir fait part de vos suggestions et remarques judicieuses. Merci pour la confiance dont vous avez fait preuve à mon égard lors de la relecture de mon manuscrit et pour le temps que vous y avez consacré (même en période de fêtes !). Vous m'avez permis, grâce à vos enseignements et votre volonté de transmettre, d'acquérir les fondamentaux dans le domaine de la Qualité, qui est aujourd'hui le cœur du métier qui m'anime.

À Madame Delphine Vincent,
C'est pour moi une grande fierté que la première thèse que tu aies accepté d'encadrer soit la mienne. Ce travail n'aurait pas été le même sans ces points thèse où tu as toujours su me prodiguer les conseils dont j'avais besoin pour avancer. Tu as vite compris combien elle comptait à mes yeux et tu l'as ainsi dirigée avec cœur. Un grand merci pour ta rigueur, ton expérience et ton investissement durant ces mois de travail et qui te caractérisent au quotidien dans ta vie professionnelle. Je t'adresse ma profonde gratitude pour le temps accordé et pour tes encouragements motivants. Cette aventure a commencé avec un stage, et continue, j'en suis sûre, avec une belle amitié.

À l'équipe Pierre Fabre Cahors,

À Emilie Vieu,
Merci de m'avoir aiguillée dans mon choix de sujet. Merci pour tes conseils avisés et tes précieuses observations. Cette première expérience en AQ aura été pleine de richesses !

À Isabelle Mirassou,
Merci pour le temps que tu m'as accordé pour mener à bien le projet et pour l'avancée de ma thèse. Je te suis sincèrement reconnaissante du partage de ton expertise et de ton aide.

À Marc Berthon et Erwan Baron,
Merci de m'avoir accueillie sur votre terrain. Merci d'avoir été à mon écoute et d'avoir accepté de répondre à mes questions, même si vous les jugiez parfois cocasses !

Aux personnes avec qui j'ai collaboré,
Merci à tous ceux qui ont contribué à mon épanouissement professionnel et personnel pendant cette dernière année. Je retiendrai tous les bons moments partagés.

À mes amis,

À Agathe,

Tu m'as fait changer d'avis sur la coloc, et pourtant j'ai souvent les idées bien arrêtées ! Merci d'avoir supporté mes messages à chaque fois que j'écrivais une page supplémentaire (j'exagère à peine), et d'avoir toujours su trouver les mots pour me booster. Tu es une fille en or alors n'oublie pas que tu as la vie devant toi pour réaliser tes rêves !

À Célia,

Merci pour ton amitié malgré les kilomètres qui nous séparent. La connexion s'est faite dès le début, dans les archives poussiéreuses du Rectorat, et n'aura pas souffert de la distance. Merci pour ton soutien, ton écoute et tes conseils de grande sœur dont toi seule a le secret. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans tes projets qui arrivent à grands pas, tu le mérites.

À Ismahan,

Ma berbère au grand cœur ! Merci pour ton amitié depuis le début de nos études et pour ton soutien permanent durant cette thèse. Nos soirées confessions du dimanche devant Baby-boom me manquent déjà mais nous aurons à l'avenir plein d'autres souvenirs à créer. Tu as fait preuve d'un immense courage pour te dévouer à ton concours et j'en serai toujours admirative, continue à croire en toi et à te battre pour ce qui te tient à cœur !

À Margot,

Ma camarade de TP, et plus si affinités ! Ces années d'études auront fait naître une belle amitié. Faire de cette thèse un souvenir en commun supplémentaire me touche particulièrement. Mon binôme de voyages, ma partenaire de brunchs et mon meilleur public pour des blagues pas toujours drôles : merci d'être toi et pour ce que tu m'apportes au quotidien ! J'espère sincèrement que tu feras partie de ma vie pour encore de longues années.

À PM,

Merci pour ta solidarité depuis le début, en juin 2015, mois de nos premiers rattrapages qui après auront eu beaucoup de mal à nous lâcher ! Si c'était à refaire je ne changerais rien. Nos moments de galères, de révélation en chimie ana, de boîtes à questions champis et les soirées dopées aux Crunch pour réviser jusqu'à 4h du mat, valaient bien toutes ces repêches ! Merci pour ton soutien et ces nombreux appels *3615 mylife* pendant ces mois de thèse. Tu m'agaces souvent mais je ne t'échangerai pour rien au monde.

À Sanaa,

Quand dans 10 ans on te demandera pourquoi on est amies, est-ce que répondras toujours que c'est parce que je t'ai généreusement prêté mes fiches de révisions sur les antibiotiques ? Merci pour ton amitié durant ces années de fac et pour nos conversations qui étaient les bienvenues pour déconnecter pendant la rédaction de cette thèse. Il me tarde de découvrir où tu t'installeras après tes études (ciao Limoges !).

À toutes ces rencontres qui ont laissé leur empreinte au cours de ces sept dernières années, Anso, Cassandra, Elisa, Georgia, John (momo), Lucas et Lucile, merci d'avoir contribué, chacun à votre façon, à rendre ces années d'études mémorables !

À ma famille,

À Lila, Nathan et Niels,

Merci à tous les trois de faire de moi une grande sœur comblée. Vous êtes arrivés au moment où je désespérais de rester fille unique. Qu'importe la distance, je vous remercie de rendre ma vie plus belle. Merci pour votre humour, chacun à votre façon et vos sourires. Pour tous nos moments de complicité, merci à vous.

À mes cousins,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour vos encouragements, j'espère que nous créerons davantage d'opportunités pour se voir à l'avenir.

À mes tantes,

Je vous suis infiniment reconnaissante d'avoir cru en moi durant ces années d'études et de me manifester votre soutien depuis maintenant 24 ans. Chacune par votre personnalité vous m'avez inculqué de vos valeurs. Merci d'être toujours à mon écoute.

À mon père, Arold Jandia,

Merci d'avoir pris à cœur de me donner un bon départ dans la vie. Tu m'as transmis ta ténacité, ta force de caractère et ta volonté de réussir, je t'en suis sincèrement reconnaissante. Merci de voir en moi un modèle pour les loulous. Aujourd'hui je sais que j'ai trouvé ma voie, alors, je te souhaite de tout cœur que cette reconversion professionnelle t'apporte l'épanouissement et le bonheur que tu mérites, et qu'elle te permette de continuer à nous régaler comme tu le fais déjà si bien !

À ma mère, Eloïse Eglantine,

Je t'adresse tout d'abord un grand merci pour la relecture de cette thèse, tu n'as pas rationalisé tes efforts d'attention même s'il se faisait tard ! Ensuite, pour avoir supporté mes plaintes, effacé mes doutes et partagé mes joies durant ces longues années d'études je ne saurais te remercier suffisamment. Depuis toujours tu n'as cessé de croire en moi y compris dans les moments où moi-même je n'y croyais plus. Je te remercie de tout cœur pour ton soutien indéfectible, ton énergie, ta joie de vivre et pour le courage dont tu fais preuve pour me suivre dans tous mes choix. Tu es la femme la plus forte que je connaisse, et, sans conteste, mon modèle dans la vie. Merci pour ton amour au quotidien.

Je dédie cette thèse à mes grands-parents,

Marie-Jo et Yves Eglantine,

Soyez assurées de ma reconnaissance, de mon profond respect et de l'amour que je vous porte. Je vous adresse un immense merci pour tous ces merveilleux souvenirs d'enfance. Merci de m'avoir sauvée de l'épreuve de la cantine et de m'avoir initiée aux joies du jardinage (bien qu'aujourd'hui on ne peut pas vraiment dire que je sois douée avec les plantes). Merci Mamie pour l'histoire du petit Paul et pour ton gâteau renversé. Merci Papi pour ta patience quand tu m'apprenais la peinture et pour tes succulents vivaneaux grillés. Mine de rien, ces petits souvenirs font une grande différence aujourd'hui. Alors à vous deux, merci pour tous les beaux moments partagés, pour votre amour et pour la fierté dans vos regards.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Table des illustrations.....	14
Table des tableaux.....	15
Table des abréviations.....	16
Introduction.....	18
I. PARTIE I REGLEMENTATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX DANS L'UNION EUROPEENNE	19
I.1. GENERALITES SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX	20
I.1.1. Définitions.....	20
I.1.2. Les différents types de DM.....	22
I.1.3. Classification.....	24
I.1.4. Le marché du DM en France.....	25
I.1.5. Les entreprises du secteur.....	27
I.2. CADRE REGLEMENTAIRE : LE REGLEMENT 2017/245	30
I.2.1. De la Directive 93/42/CEE au Règlement 2017/245.....	30
I.2.1.1. Historique.....	30
I.2.1.2. Evolution du champ d'application.....	31
I.2.1.3. Identification des rôles et des acteurs.....	32
I.2.1.4. Mise en application du Règlement 2017/245.....	35
I.2.2. Exigences essentielles encadrant la mise sur le marché d'un DM.....	37
I.2.2.1. Classification.....	37
I.2.2.2. Evaluation de la conformité.....	39
I.2.2.2.1. Procédures d'évaluation.....	40
I.2.2.2.2. Obtention de la certification : rôle des Organismes Notifiés.....	41
I.2.2.2.3. Marquage CE.....	42
I.2.2.3. Sécurité et performance.....	42
I.2.2.3.1. Exigences générales.....	43
I.2.2.3.2. Conception et fabrication.....	44
I.2.2.3.3. Etiquetage et notice d'utilisation.....	45
I.2.3. Suivi et surveillance après commercialisation.....	45
I.2.3.1. Surveillance du dispositif.....	46
I.2.3.2. Matériorvigilance.....	47
I.2.3.3. Amélioration de la traçabilité.....	48
I.3. CADRE NORMATIF ET AUTRES TEXTES	51
I.3.1. ISO 13485 : DM – Systèmes de management de la qualité.....	51
I.3.2. ISO 14971 : Application de la gestion des risques aux DM.....	52
I.3.3. Autres normes et textes.....	52
II. PARTIE II STRATEGIE DE RATIONALISATION DES CONTROLES	55
II.1. ENJEUX ET MAITRISE DU RISQUE	56
II.1.1. Qu'est-ce que la rationalisation ?.....	56
II.1.1.1. Définitions et domaines d'application.....	56
II.1.1.2. Motivations et enjeux pour le fabricant.....	56
II.1.1.3. Rationalisation appliquée au contrôle des DM.....	57
II.1.2. Gestion du risque qualité selon l'ICH Q9.....	58

II.1.2.1. Qu'est-ce que l'ICH ?.....	58
II.1.2.2. Qu'est-ce que le « Quality Risk Management » ?	59
II.1.2.3. Responsabilités	60
II.1.2.4. Initiation du processus de gestion du risque	60
II.1.2.5. Etude du risque.....	60
II.1.2.6. Maîtrise et revue du risque	61
II.1.3. Analyses de risque	62
II.2. PROCESSUS DE RATIONALISATION	64
II.2.1. Prérequis	64
II.2.1.1. Connaissance du produit.....	65
II.2.1.2. Connaissance du procédé.....	66
II.2.1.3. Connaissance des fournisseurs.....	69
II.2.2. Analyse de l'historique	71
II.2.2.1. Historique des matières premières	71
II.2.2.2. Historique des produits fabriqués	72
II.2.3. Choix de l'allègement.....	73
II.3. MODALITES DE MISE EN ŒUVRE D'UN ALLEGEMENT DE CONTROLES.....	76
II.3.1. Documentation	76
II.3.2. Maîtrise du changement.....	77
II.3.3. Formation	78
II.3.4. Revue du système	78
III. PARTIE III CAS D'APPLICATION A UN DISPOSITIF MEDICAL	81
III.1. CONTEXTE	82
III.1.1. Le site de fabrication	82
III.1.2. Le dispositif médical.....	83
III.1.3. Initiation de la démarche	83
III.2. ANALYSE DE RISQUE HACCP	85
III.2.1. Champ de l'étude et constitution de l'équipe	86
III.2.2. Connaissance du produit	87
III.2.2.1. Description du produit.....	87
III.2.2.2. Informations d'utilisation	88
III.2.2.3. Exigences et attendus	89
III.2.2.4. Historique de contrôle sur les matières premières	89
III.2.2.4.1. Glycérol.....	90
III.2.2.4.2. Gomme xanthane.....	91
III.2.2.5. Historique de contrôle sur le produit fini	92
III.2.2.5.1. Contrôle de la masse délivrée par pulvérisation	92
III.2.2.5.2. Contrôle du pH.....	93
III.2.2.5.3. Analyse de la carte de contrôle de la teneur en alcool benzylique	93
III.2.2.5.4. Analyse de la carte de contrôle de la teneur en sorbate de potassium ..	94
III.2.3. Connaissance du procédé de fabrication	95
III.2.4. Analyse des dangers.....	96
III.2.5. Détermination des points critiques pour la maîtrise	100
III.2.6. Vérification de la performance du système	102
III.2.7. Applicabilité de l'HACCP au contexte	102
III.3. RATIONALISATION DES CONTROLES.....	103
III.3.1. Contrôle des matières premières	103

III.3.1.1.1. Caractères et identification	103
III.3.1.1.2. Essais.....	104
III.3.1.1.3. Dosage.....	104
III.3.1.1.4. Microbiologie.....	104
III.3.1.1.5. Bilan d'allègement des contrôles sur les MP	105
III.3.2. Contrôle du produit fini	106
III.3.2.1. Masse délivrée par pulvérisation	107
III.3.2.2. Contrôle du pH.....	107
III.3.2.3. Dosage des conservateurs	107
III.3.2.4. Contamination microbiologique	108
III.3.2.5. Densité.....	108
III.3.3. Mise en œuvre	108
III.3.4. Impacts financier et humain	109
Conclusion.....	111
Références bibliographiques	112
Annexes	115
Serment De Galien	124

Table des illustrations

Figure 1 : Répartition du marché par familles de DM.....	22
Figure 2 : Pyramide des classes de DM.....	24
Figure 3 : Evolution du nombre de DM déclarés entre 2010 et 2017	26
Figure 4 : Nombre de DM déclarés à l'ANSM pour chaque classe entre 2010 et 2018.....	27
Figure 5 : Répartition des effectifs par grandes familles de métiers	28
Figure 6 : Calendrier mise en place du Règlement 2017/245	36
Figure 7 : Marquage de conformité CE	42
Figure 8 : Evaluation des incidents de matériovigilance par l'ANSM (20).....	48
Figure 9 : Calendrier de mise en place du dispositif Eudamed	50
Figure 10 : Schéma du management du risque qualité.....	59
Figure 11 : Carte de contrôle de la masse délivrée par pulvérisation	92
Figure 12 : Carte de contrôle du pH.....	93
Figure 13 : Carte de contrôle de la teneur en alcool benzylique	93
Figure 14 : Carte de contrôle de la teneur en sorbate de potassium	94
Figure 15 : Diagramme de production d'ECX.....	96
Figure 16 : Arbre de décision pour la détermination des CCP	101
Figure 17 : Schéma de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe I.....	116
Figure 18 : Schéma de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe I spéciaux...	116
Figure 19 : Schéma de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe IIa.....	117
Figure 20 : Schéma de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe IIb.....	117
Figure 21 : Schéma de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe III.....	118
Figure 22 : Calendrier de mise en place de l'UDI (14)	119
Figure 23 : Grille de cotation des dangers	123

Table des tableaux

Tableau 1 : Modification des règles de classification des DM	39
Tableau 2 : Méthodes d'analyse de risque	63
Tableau 3 : Etapes de l'HACCP	86
Tableau 4 : Constitution de l'équipe HACCP	87
Tableau 5 : Formule du mélange	88
Tableau 6 : Historique des contrôles analytiques du glycérol	90
Tableau 7 : Historique des contrôles analytiques de la gomme xanthane	91
Tableau 8 : Extrait de la grille d'analyse des dangers	98
Tableau 9 : Extrait de la grille d'analyse des dangers	99
Tableau 10 : Décisions d'allègement de contrôles sur la gomme xanthane	105
Tableau 11 : Décisions d'allègements de contrôles sur le glycérol	106
Tableau 12 : Comparatif avant/après des coûts de contrôle qualité par lot de MP	109
Tableau 13 : Liste des PRP	120
Tableau 14 : Liste des exigences vis-à-vis du produit.....	122

Table des abréviations

Abréviation	Désignation
AC	Article de conditionnement
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BA	Bulletin d'analyse
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCP	Critical Control Point
CoA	Certificat of Analysis
CV	Coefficient de Variation
DGAT	Dénombrement des Germes Aérobie totaux
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
DMI	Dispositif médical implantable
DMIA	Dispositif médical implantable actif
DMLT	Dénombrement des Moisissures et Levures Totales
ERP	Enterprise Resource Planning
FIV	Fécondation In Vitro
GED	Gestion Electronique Documentaire
GMED	Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Points
ICH	International Council for Harmonisation
IPC	In Process Control
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
ISO	International Organization for Standardization
JO	Journal Officiel

MO	Main d'œuvre
MP	Matière première
MSP	Maîtrise Statistique des Procédés
OOS	Out Of Specification
PE	Pharmacopée Européenne
PF	Produit fini
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PrP	Programme de prérequis
RHS	Résultat Hors Spécifications
RQP	Revue Qualité Produit
SF	Semi-fini
SMQ	Système de Management de la Qualité
SNITEM	Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales
TIC	Technologies de l'information et de la communication
UDI	Unique Device Identifier
UE	Union Européenne
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Des prothèses de hanches aux implants mammaires, des appareils d'aide auditive aux lentilles de contact tout en passant par des milliers d'objets de la vie courante, les dispositifs médicaux (DM) sont aujourd'hui présents au quotidien.

Leurs natures variées et leur grande diversité permettent de répondre à de nombreuses finalités thérapeutiques. Les dispositifs médicaux occupent ainsi une place de plus en plus importante dans l'éventail de soin à disposition des patients et contribuent significativement aux progrès médicaux. Ces dernières années, le secteur des dispositifs médicaux a connu un réel essor qui s'est malheureusement accompagné de complications, largement médiatisées. En novembre 2018, un scandale sanitaire mondial éclate et implique plusieurs types d'implants médicaux. L'enquête appelée « Implant Files » dénonce principalement deux failles : d'une part le manque de contrôle et de traçabilité des dispositifs médicaux, mis en lumière à plusieurs reprises ces dernières années et d'autre part, l'augmentation du nombre d'incidents liés aux dispositifs médicaux partout dans le monde. (1)

En réponse à ces lacunes, la Communauté Européenne avait initié en 2012 une refonte de la réglementation, se voulant plus rigoureuse et transparente pour ces produits. Tous les acteurs de la chaîne de distribution des DM sont concernés par ces textes devant être mis en place progressivement courant 2020, avec un renforcement des obligations et des responsabilités de chacun pour la sécurité du patient.

De nombreuses industries pharmaceutiques se lancent dans la fabrication de dispositifs, avec une prédisposition à développer le contrôle qualité des DM sur les contraintes applicables au médicament. L'objectif de cette thèse est de démontrer la possibilité pour le fabricant de rationaliser les contrôles analytiques sur les dispositifs médicaux tout en garantissant la qualité et la sécurité vis-à-vis du patient et le respect du cadre réglementaire.

Dans une première partie, après avoir dressé un état des lieux du domaine des DM dans l'Union Européenne, il s'agira d'étudier la réglementation encadrant la mise sur le marché des dispositifs médicaux dans l'UE avec la volonté de mettre en lumière les principales évolutions amenées par le nouveau Règlement 2017/245.

Dans un deuxième temps, il sera question d'explicitier le concept de rationalisation des contrôles, d'en dégager les enjeux pour les industriels et d'identifier les points clés du processus permettant la maîtrise du risque qualité.

Enfin, la troisième et dernière partie viendra illustrer la stratégie précitée en exposant un cas concret d'analyse de risque et de mise en œuvre d'une stratégie de rationalisation des contrôles appliquée à un dispositif médical sur un site de production pharmaceutique.

I. PARTIE I

REGLEMENTATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX DANS L'UNION EUROPEENNE

Les dispositifs médicaux sont des produits de santé à part entière répondant à une définition précise. Bien que présentant des spécificités propres, ils partagent tout de même des points communs avec les médicaments tels que la finalité thérapeutique et l'attention portée aux besoins du patient. La prise en compte de ces éléments dans la structuration de la réglementation est donc indispensable pour parvenir à des textes adaptés à ce secteur et pour assurer la sécurité des patients.

Dans cette optique, cette première partie présentera les dispositifs médicaux et les acteurs du secteur avant de dresser un état des lieux du cadre législatif et normatif intervenant tout au long de la vie d'un dispositif.

La réglementation venant d'être remaniée, l'accent sera porté sur la mise en évidence des évolutions apportées par la transition de la Directive 93/42/CEE au Règlement 2017/245 notamment en termes de classification, d'évaluation de la conformité et d'amélioration du suivi et de la traçabilité des DM.

I.1. GENERALITES SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX

I.1.1. Définitions

La frontière entre médicament et dispositif médical est parfois mince et la distinction difficile à saisir. La différence se fait essentiellement sur leur mode d'action : alors que le médicament agit selon un mode d'action pharmacologique, immunologique ou métabolique, le dispositif médical, lui, exerce une action mécanique.

Les dispositifs médicaux sont donc des produits de santé utilisés chez l'Homme pour une finalité diagnostique ou thérapeutique, pour compenser un handicap ou comme moyen de maîtrise de la conception. A l'inverse des médicaments, les dispositifs médicaux ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais seulement à une déclaration de conformité et à l'obtention du marquage CE.

La définition du dispositif médical, commune à l'ensemble des états membres de l'Union européenne est donnée par la réglementation européenne (Directive 93/42/CEE) (2) :

*« On entend par dispositif médical : **tout instrument, appareil, équipement, matière ou article**, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, 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 ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *De maîtrise de la conception,*

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

En se référant aux définitions plus spécifiques établissant le domaine d'application de la Directive 93/42/CEE, les dispositifs médicaux peuvent être classés en plusieurs groupes :

❖ Dispositif médical actif

« Tout dispositif médical dépendant pour son fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain ou par la pesanteur et agissant par conversion de cette énergie. »

Exemples : Laser dermatologique, électrocardiographe, équipement d'imagerie à résonance magnétique (IRM).

❖ Dispositifs médicaux implantables : DMI

« Tout dispositif destiné : à être implanté en totalité dans le corps humain, ou à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil, grâce à une intervention chirurgicale et à demeurer en place après l'intervention »

Exemples : implant dentaire, prothèse de hanche

❖ Dispositif médical implantable actif : DMIA

« Tout dispositif médical actif 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. »

Exemples : stimulateur cardiaque implantable

❖ Dispositif médical de diagnostic *in vitro* : DMDIV

*« Tout dispositif médical 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 ou*
- *concernant une anomalie congénitale ou*
- *permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels ou*

- *permettant de contrôler des mesures thérapeutiques. »*

Exemples : autotests, réactifs de dosage du cholestérol-HDL

❖ Dispositifs médicaux sur mesure

« Tout dispositif fabriqué spécifiquement suivant la prescription écrite d'un praticien dûment qualifié indiquant, sous la responsabilité de ce dernier, les caractéristiques de conception spécifiques et destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé »

Exemples : prothèses dentaires, chaussures et semelles orthopédiques

L'étude du champ d'application de la Directive 93/42/CEE prouve que la définition de « dispositif médical » est très large et comprend un grand nombre de dispositifs variés répondant à des finalités médicales diverses.

Selon les référentiels, les dispositifs médicaux peuvent être classés par types, catégories ou classes. Ces différentes classifications seront présentées au cours de ce document.

I.1.2. Les différents types de DM

Trois grandes catégories de DM se partagent actuellement le marché en France. Le graphique ci-dessous représente la répartition du marché entre les différentes familles de dispositifs médicaux. (3)

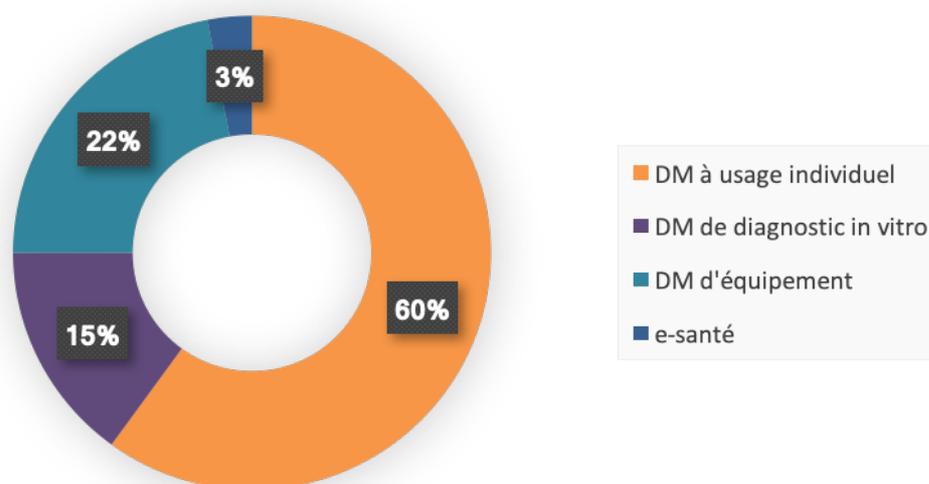


Figure 1 : Répartition du marché par familles de DM

La première catégorie comprend les **dispositifs médicaux à usage individuel**. Ce groupe englobe les consommables, implantables, le matériel à usage unique et le matériel à usage individuel tels que :

- Les implants actifs (pacemakers, neurosimulateurs, pompes à insuline) et non actifs (stents cardiaques, prothèses de hanche, anneaux gastriques)
- Le matériel ophtalmique et optique (verres correcteurs, lentilles de contact) et le matériel dentaire (instruments dentaires, alliages)
- Le matériel à usage unique (seringues, aiguilles, gants) et les textiles techniques utilisés dans le milieu médical.

La deuxième catégorie inclut les **dispositifs médicaux dits d'équipement**. Ces DM sont destinés à être utilisés en général chez plusieurs patients en milieu hospitalier et comportent de la mécanique, de l'électronique, de l'électrique et/ou de l'informatique, tels que :

- Les appareils médicaux électromécaniques (IRM, scanners, lasers, EEG, ECG)
- Les appareils de radiation à visée thérapeutique ou de diagnostic
- Les dispositifs anesthésiques et respiratoires
- Le matériel d'hôpital (lits médicaux, matelas anti-escarres).

Dans cette catégorie peuvent également être inclus les DM de e-santé. Ce sont des dispositifs ayant recours au TIC (Technologies de l'Information et de la Communication) tels que les applications mobiles de suivi de paramètres physiologiques.

La troisième catégorie regroupe les **dispositifs médicaux de diagnostic *in-vitro***.⁽⁴⁾ Ces DM sont destinés à être utilisés *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information, notamment, sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale :

- Tests de dépistage du VIH
- Tests de grossesse ou d'ovulation
- Tests de dosage du cholestérol
- Réactifs de dosage de l'hémoglobine glyquée.

Parmi ces grandes catégories peuvent figurer des DM de différentes classes, évaluées selon les règles de classification issues de la réglementation européenne.

I.1.3. Classification

La classification d'un dispositif médical est une obligation pour tout fabricant. En Europe, c'est cette classe qui va permettre de déterminer les contraintes auxquelles il faut répondre pour établir la conformité du produit par rapport aux exigences réglementaires. Ce classement du DM relève de la responsabilité du fabricant, et dépend de la finalité médicale revendiquée du dispositif. Pour ce faire, il s'appuie sur les règles dictées dans la réglementation européenne.

Les règles de classifications sont définies à l'annexe IX de la Directive 93/42/CEE. Les dispositifs médicaux sont classés en quatre catégories, en fonction du niveau de risque lié à leur utilisation (pour le patient, le personnel soignant ou autre personne intervenant lors de l'utilisation du dispositif). La classification s'étend de la classe I (classe de risque la plus faible) à la classe III (classe de risque la plus élevée) (5) :

- DM de classe I : risque potentiellement faible
- DM de classe IIa : risque potentiellement modéré
- DM de classe IIb : risque potentiellement important
- DM de classe III : risque potentiellement très élevé

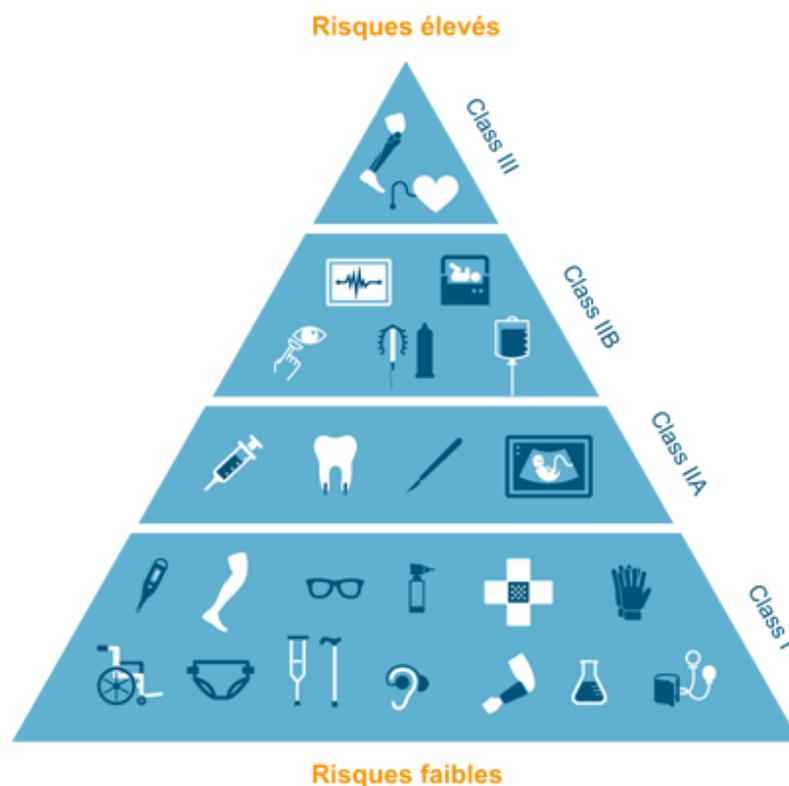


Figure 2 : Pyramide des classes de DM

La classe du DM est déterminée au regard des caractéristiques du dispositif telles que (6):

- La durée d'utilisation : durée maximale durant laquelle le DM est susceptible d'être utilisé en continu. Il existe trois niveaux : temporaire (pour une utilisation inférieure à une heure), court terme (si comprise entre une heure et un mois) et long terme au-delà de cette durée.
- Le type : s'il s'agit d'un dispositif invasif ou non. Les dispositifs invasifs pénètrent le corps, par un orifice naturel ou suite à un acte chirurgical, ce qui augmente les risques vis-à-vis du patient.
- L'utilisation d'une source d'énergie : les dispositifs médicaux actifs vont accroître la criticité à cause des risques d'électrocution, d'écrasement ou encore d'irradiation.
- Le site de destination : le système nerveux central et le système circulatoire central sont des sites anatomiques présentant une criticité plus importante.

La nouvelle réglementation se voulant plus stricte, certaines des règles de classification vont subir des modifications. Celles-ci seront détaillées ultérieurement.

I.1.4. Le marché du DM en France

En France, la surveillance du marché des dispositifs médicaux est partagée entre l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF).

Selon les articles L.5211-4 et R.5211-66 du Code de la Santé Publique, le fabricant, le mandataire ou le distributeur, doit communiquer à l'ANSM les dispositifs médicaux qu'il met en service pour la première fois sur le territoire français. Cette communication obligatoire s'applique aux dispositifs médicaux de classes IIa, IIb, III et aux dispositifs médicaux implantables actifs.

Ainsi, sur le site de l'ANSM, un formulaire de déclaration est mis à disposition des communicants, et permet l'enrichissement d'une base de données mise à jour régulièrement.

Cette base de données consiste en un tableur regroupant plusieurs paramètres parmi lesquels figurent :

- **La date de communication** : date à laquelle le formulaire de déclaration a été réceptionné à l'ANSM

- Le **communicant** : entité qui a transmis les informations. Il peut s'agir du fabricant du DM, d'un distributeur ou du mandataire.
- La **nomenclature GMDN** : nomenclature officielle des dispositifs médicaux en Europe. Elle est utilisée pour faciliter les échanges de données réglementaires entre les autorités compétentes, les organismes notifiés et les fabricants.
- La **classe du DM** : DM de classes IIa, IIb, III et DMIA. Les DM de classe I n'y figurent pas.

Les graphiques suivants ont été réalisés à partir des données de communication recueillies par l'ANSM en date du 19 août 2019 (7). Cette liste est complète à partir de 2010 pour les dispositifs de classe IIa et 2002 pour les autres classes. Elle ne l'est pas pour les dispositifs mis en service avant ces années-là. Pour l'objet de cette thèse, les données extraites ont été triées et la plage conservée s'étend de 2010 à 2018.

La courbe suivante montre l'évolution du nombre de DM déclarés entre 2010 et 2017 :

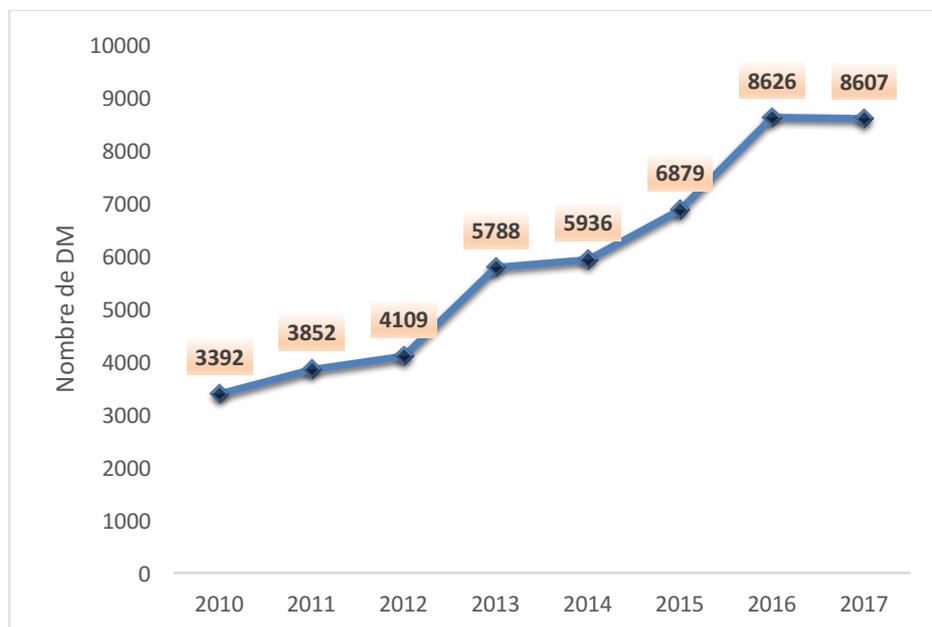


Figure 3 : Evolution du nombre de DM déclarés entre 2010 et 2017



Figure 4 : Nombre de DM déclarés à l'ANSM pour chaque classe entre 2010 et 2018

En sept ans, le nombre de dispositifs médicaux déclarés, et donc commercialisés, a plus que doublé. Face à cette augmentation du nombre de dispositifs mis sur le marché, une refonte de la réglementation s'est imposée afin, entre autres, de garantir la sécurité sanitaire et de renforcer la surveillance des dispositifs sur le marché.

Néanmoins, cette nouvelle réglementation peut s'avérer être un facteur de frein à l'innovation et avoir des retombées négatives sur les acteurs du secteur des DM dans l'Union Européenne.

I.1.5. Les entreprises du secteur

Les entreprises du secteur des dispositifs médicaux en France sont innovantes, mais confrontées à des exigences réglementaires de plus en plus renforcées et un manque de financement. En 2017, le SNITEM, Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales, rassemblant les acteurs de l'industrie des technologies et des DM en France, dressait un état des lieux du secteur : avec près de 85 000 emplois, le dispositif médical est un secteur porteur dans le paysage industriel français et l'un des acteurs majeurs des industries de santé. Les deux principaux moteurs de croissance sont la R&D et l'internationalisation.

Le graphique suivant représente les principales familles de métiers et la répartition des emplois en France dans le secteur du DM :

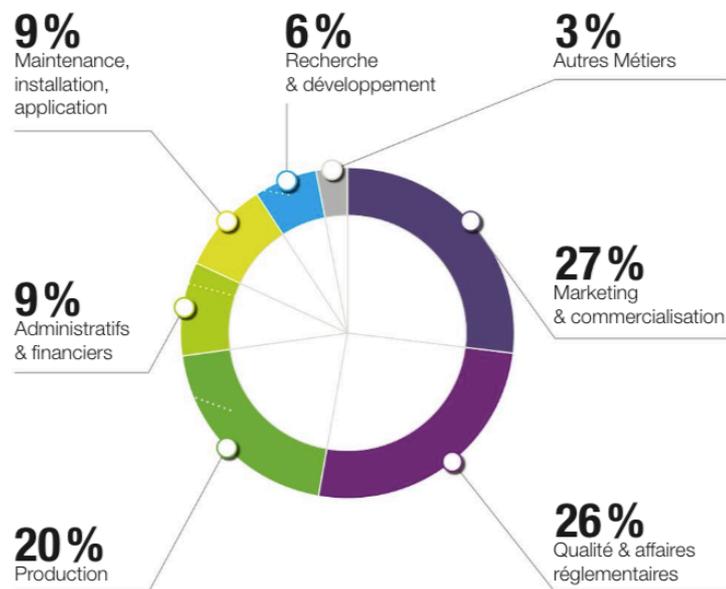


Figure 5 : Répartition des effectifs par grandes familles de métiers

La filière des dispositifs médicaux compte plus de 1300 entreprises et se caractérise par une très forte dominante de PME (92 %) innovantes et de plus en plus internationalisées. Les entreprises internationales représentent ainsi un tiers des entreprises basées en France.

En 2017, les entreprises du secteur ont généré plus de 28 milliards d'euros de chiffre d'affaires dont 8 milliards à l'export international.

L'évolution du nombre d'entreprises et la croissance du secteur est expliquée par trois facteurs :

- **L'innovation** : plus de la moitié des entreprises a une activité de R&D. Il s'agit du principal moteur de croissance
- **L'internationalisation** : la croissance du chiffre d'affaire de la filière à l'export connaît une croissance annuelle de 5%
- **La croissance externe** avec des rachats d'entreprises pilotés par des entreprises françaises et américaines.

Par ailleurs, l'étude SNITEM évalue un certain nombre d'enjeux plus critiques pour l'évolution du marché. A savoir l'augmentation des exigences réglementaires avec les modifications des textes européens sur le marquage CE, les difficultés d'accès au marché en dépit d'un fort soutien à l'innovation, et enfin le manque de financement qui induit un déficit de compétitivité face aux entreprises étrangères. (8)

I.2. CADRE REGLEMENTAIRE : LE REGLEMENT 2017/245

I.2.1. De la Directive 93/42/CEE au Règlement 2017/245

I.2.1.1. Historique

Jusqu'au début des années 1980 aucune réglementation n'existait pour les DM. A cette période le système d'homologation apparaît en France et d'autres systèmes commencent à voir le jour en Europe. Les années 1990 voient ensuite naître une réflexion commune et globale qui aboutit à développer une directive « Nouvelle Approche ». Applicable à tous les secteurs, l'objectif de la Nouvelle Approche est de refondre l'harmonisation technique en Europe sur une nouvelle base en se limitant à harmoniser uniquement les exigences essentielles des produits et en appliquant le « renvoi aux normes » et le principe de reconnaissance mutuelle afin de mettre fin aux entraves techniques à la libre circulation des marchandises. (9)

Ainsi, l'objectif de ces nouvelles directives est d'assurer que seuls les produits répondant à des exigences essentielles de sécurité et de performance soient mis sur le marché et mis en service en Europe.

La Nouvelle Approche repose sur une évaluation décentralisée qui répond aux grands principes suivants :

- Elle se fait sous la responsabilité du fabricant. Cette évaluation se fait sur la base de la réponse à des exigences essentielles de sécurité et de performances cliniques qui concernent à la fois la conception des dispositifs mais aussi tout au long de leur fabrication
- Elle nécessite une certification par un tiers habilité : l'organisme notifié (ON). Un organisme notifié est une organisation qui a reçu d'une autorité compétente d'un Etat membre de l'Union Européenne l'habilitation à pratiquer l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles.
- Elle impose un contrôle du marché par les autorités sanitaires compétentes (en France l'ANSM) une fois le DM mis sur le marché, et cela en sus des audits au moins annuels menés par les ON sur les entreprises.
- Enfin, tout produit entrant dans le champ de la réglementation doit s'y conformer pour bénéficier de la libre-circulation au sein de l'Union Européenne. (9)

La réglementation européenne relative aux dispositifs médicaux vient d'être profondément révisée. Ainsi, en 2017 un nouveau règlement a vu le jour et devra être appliqué à partir de mai 2020. Ces changements, nécessaires pour la sécurité sanitaire et la confiance des professionnels de santé et des patients envers les DM, seront mis en application progressivement selon un calendrier défini dans les dispositions transitoires (article 120) du règlement 2017/245. Ce règlement renforce à la fois le système d'habilitation des ON, la surveillance du marché et précise les responsabilités respectives des opérateurs économiques. Lors de la rédaction de cette thèse, cette transition étant en cours, le cadre réglementaire exposé est celui du règlement 2017/245.

Ainsi, deux nouveaux règlements distincts, l'un pour les dispositifs médicaux, l'autre pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV), seront respectivement applicables d'ici 2020 et 2022. Les nouveaux règlements constituent une évolution majeure et ils auront un impact sur tous les acteurs du secteur (fabricants, organismes notifiés, etc).

I.2.1.2. Evolution du champ d'application

La définition du DM est donnée dans l'article 2 du Règlement. En comparaison avec la définition de la Directive 93/42/CEE, plusieurs mentions ont été mises à jour. Les nouveautés sont accentuées en gras :

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

*– diagnostic, prévention, contrôle, **prévision, pronostic**, traitement ou atténuation d'une maladie,*

– diagnostic, contrôle, traitement, atténuation ou compensation d'une blessure ou d'un handicap,

*– étude, remplacement ou modification **d'une structure ou fonction anatomique** ou d'un processus ou état physiologique ou **pathologique**,*

*– **communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,***

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

*Les produits spécifiquement destinés au **nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation de dispositifs médicaux** et de dispositifs destinés à la maîtrise de la*

conception ou à l'assistance à celle-ci, sont considérés comme des dispositifs médicaux.”

L'importante hétérogénéité du secteur du DM est toujours bien mise en lumière dans cette nouvelle définition. Cependant, les évolutions majeures de ces définitions peuvent être identifiées :

- l'intégration des implants et des réactifs,
- la notion de capacité à prédire ou pronostiquer une maladie, qui permet d'inclure les logiciels de plus en plus pointus qui tendent à proposer une intelligence artificielle en support aux professionnels de santé,
- l'explicitation de la finalité médicale pouvant être attendue.
- et l'ajout des accessoires de DM.

En complément de cette définition, l'annexe XVI fournit la liste des groupes de produits n'ayant pas de finalité thérapeutique mais néanmoins concernés par le règlement.

En effet, certains dispositifs d'esthétique étaient jusque-là très *borderline*, avec des technologies et une utilisation très proches du médical, mais sans revendication liée au diagnostic ou à la thérapeutique. Naturellement ces dispositifs tombaient dans la réglementation des produits cosmétiques et grand public. Vu la dangerosité potentielle de ces produits, la réglementation a évolué pour durcir les exigences et garantir une utilisation sûre et fiable.

Ainsi, les produits tels que les lentilles de contact fantaisie, les implants corporels ou encore les substances de comblement devront respecter le processus de marquage CE des DM.(10)

I.2.1.3. Identification des rôles et des acteurs

Le règlement 2017/245 fait mention d'*opérateurs économiques*. Ce terme englobe les principaux acteurs dans la vie d'un dispositif médical. A chaque rôle, une définition précise est attribuée et les exigences qui lui incombent sont identifiées.

Tout d'abord, le **fabricant**, est défini comme :

« Une personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque »

Le fabricant est l'acteur incontournable de la mise sur le marché d'un DM ; ce qui implique qu'il supporte la majeure partie des responsabilités relatives à la procédure de certification de son dispositif.

Ses obligations sont définies aux chapitres suivants :

- Chapitre II : Mise à disposition sur le marché et mise en service des dispositifs, obligations des opérateurs économiques, retraitement, marquage CE et libre circulation
- Chapitre III : Identification et traçabilité des dispositifs, enregistrement des dispositifs et des opérateurs économiques, résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques et base de données européenne sur les dispositifs médicaux
- Chapitre V : Classification et évaluation de la conformité

Ensuite, le **mandataire** désigne :

« Toute personne physique ou morale établie dans l'Union ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant, situé hors de l'Union, pour agir pour le compte du fabricant aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées liées aux obligations incombant à ce dernier en vertu du présent règlement »

Les mandataires sont indispensables aux fabricants hors Union Européenne. C'est le mandataire qui est tenu, par contrat, d'agir à la place du fabricant vis-à-vis des obligations réglementaires (ex : effectuer les déclarations de mise sur le marché). La désignation d'un mandataire est obligatoire, son acceptation par écrit constitue également une exigence.

Le troisième acteur identifié est l'**importateur** :

« Toute personne physique ou morale établie dans l'Union qui met un dispositif provenant d'un pays tiers sur le marché de l'Union »

L'importateur est responsable de la conformité d'un produit aux exigences essentielles de santé et de sécurité lors de son importation sur le marché européen. L'importateur doit s'assurer que la procédure d'évaluation de la conformité a été respectée par le fabricant. Il vérifie également la conformité du dispositif aux exigences et la présence du marquage CE. Il doit se faire connaître auprès du patient (mention de ses références sur l'emballage) et est responsable de l'éventuelle traduction des notices d'utilisation et/ou de tout autre élément accompagnant le dispositif et nécessaire pour une utilisation normale.

Le quatrième opérateur économique est le **distributeur** :

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

Le distributeur est chargé de vérifier si le DM qu'il met sur ses rayons affiche les informations obligatoires (notamment le marquage CE). Il est également tenu de vérifier la présence de notices rédigées dans des termes compréhensibles par tous et dans la/les langue(s) parlée(s) par les patients/ utilisateurs de l'Etat dans lequel le dispositif est distribué.

En dehors de ces opérateurs économiques, deux acteurs incontournables de la mise sur le marché d'un DM sont à mentionner :

- en premier lieu, protecteur du marché des DM, l'**autorité compétente** est une émanation de l'Etat en charge de la surveillance dudit marché. L'autorité compétente audite périodiquement les organismes notifiés et apprécie les certificats qu'ils délivrent. En France l'autorité compétente est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).
- en second lieu, désignés par l'autorité compétente de chaque état, les **organismes notifiés** assurent la liaison entre l'autorité et le fabricant. Ses principales missions d'instruction, de contrôle et de vérification sont accompagnées d'une obligation d'indépendance, d'intégrité, d'impartialité, de formation et de compétence. En France, l'ANSM a nommé le Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux (GMED) en tant qu'organisme notifié pour l'évaluation de la conformité selon la Directive 93/42/CEE. (11)

Avec l'arrivée du Règlement, un nouvel acteur fait son apparition. A l'origine issu du secteur de l'industrie pharmaceutique, le terme de « Qualified Person » appliqué au domaine des DM vient d'être formalisé à l'article 15 du Règlement. Ce nouvel intervenant est défini comme la personne chargée de veiller au respect de la Réglementation.

Dans cet article sont définies aussi bien les conditions d'exercice, les qualifications nécessaires, mais également les situations dans lesquelles la nomination du Responsable ne sera pas obligatoire.

Le responsable aux affaires réglementaires devra pour être reconnu avoir un diplôme, un certificat ou un autre document de certification formelle sanctionnant des études universitaires en droit, en médecine, en pharmacie, en ingénierie ou dans une autre discipline scientifique pertinente, ou un cycle de cours reconnu équivalent par l'État membre

concerné, et une expérience professionnelle d'au moins un an dans le domaine de la réglementation ou des systèmes de gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux.

Son périmètre de responsabilité inclut les tâches suivantes :

- le contrôle de la conformité des dispositifs au système de gestion de la qualité ;
 - la rédaction de la documentation technique et la déclaration de conformité UE ainsi que leur mise à jour ;
 - la vérification des obligations en matière de surveillance après commercialisation ;
 - la prise en charge des notifications dans le cadre des obligations de matériovigilance ;
 - dans les cas d'une investigation, la fourniture de la déclaration selon laquelle le dispositif en question est conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances indépendamment des aspects relevant de l'investigation clinique.
- (12)

On retrouve donc plus ou moins les prérogatives du pharmacien responsable, adaptées au domaine du dispositif médical, et allégées au niveau formation et inscription.

Avec la mise en place de la nouvelle réglementation, les fabricants de dispositifs médicaux devront donc s'assurer que les compétences de leur personnel leur permettent de répondre à ces nouvelles exigences.

Il convient de noter que les mandataires devront également avoir à disposition une personne responsable de la conformité réglementaire. Ceci devra être pris en considération dans le contrat entre fabricant et mandataire. (13)

I.2.1.4. Mise en application du Règlement 2017/245

Entre son initiation en septembre 2012 par la Commission Européenne, et la date d'application butoir le 26 mai 2020, en passant par la publication des textes au Journal Officiel de l'Union Européenne en date du 5 mai 2017, il aura fallu quasiment 8 ans à la réforme du système européen relatif aux dispositifs médicaux pour devenir réalité. (12)

Le schéma ci-dessous reprend les principaux éléments permettant de mieux visualiser le calendrier de mise en application du Règlement. (14)

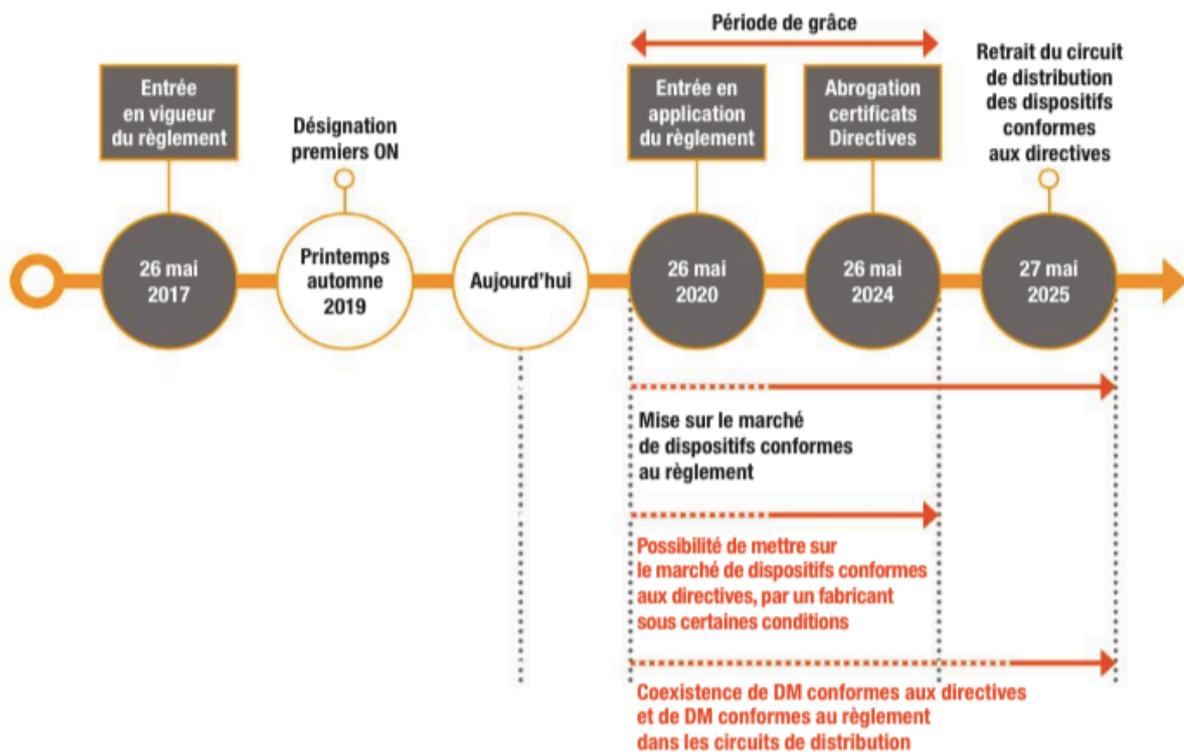


Figure 6 : Calendrier mise en place du Règlement 2017/245

La chronologie de la transition entre les Directives et le Règlement est résumée ci-dessous, elle a été établie à partir des articles 120 et 123 du Règlement :

- Le 25 mai 2017, le nouveau Règlement 2017/245 entrait en vigueur après publication au Journal Officiel. Par dérogation aux directives 90/385/CEE et 93/42/CEE, les dispositifs conformes au règlement peuvent être mis sur le marché avant le 26 mai 2020. Au même titre, les organismes d'évaluation de la conformité conformes au règlement peuvent être désignés et notifiés puis peuvent délivrer des certificats avant cette échéance.
- Pendant trois ans, les fabricants peuvent choisir une procédure de marquage CE selon la directive ou le règlement. Cette période de transition va dépendre des notifications des organismes notifiés.
- Au 26 mai 2020, les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE sont abrogées. A ce jour, le règlement entre en application, cette date marquera également la fin de notification des ON pour la directive 93/42, ainsi, plus aucun certificat CE ne sera délivrés selon la directive.
- Puis, à partir du 25 mai 2024 les certificats CE délivrés par des organismes notifiés conformément aux Directives sont invalidés.

- Enfin, les dispositifs légalement mis sur le marché conformément aux directives 90/385/CEE et 93/42/CEE avant le 26 mai 2020 peuvent continuer d'être mis à disposition sur le marché ou mis en service jusqu'au 27 mai 2025. A partir de cette date les distributeurs ne peuvent plus écouler leurs stocks.

Pour les fabricants, ce calendrier implique que tous les DM devront être conformes au règlement à partir de mai 2020 pour les nouveaux DM et au plus tard en 2024 pour les dispositifs déjà certifiés CE.

I.2.2. Exigences essentielles encadrant la mise sur le marché d'un DM

I.2.2.1. Classification

Parmi les évolutions majeures apportées par le Règlement, on peut notamment citer l'évolution de la classification des dispositifs médicaux par rapport à la Directive.

En effet, afin de permettre l'adaptation des règles d'évaluation et de contrôle proportionnellement au niveau de risque du dispositif concerné, une nouvelle classification des DM est instaurée avec l'application du Règlement 2017/245.

La base des modalités de classification est inchangée. Comme présentée précédemment au chapitre I.1.3, la détermination de la classe à laquelle le DM appartient est fonction de la criticité du dispositif concerné, mesurée en fonction du risque potentiel que peut encourir le patient, mais aussi le personnel soignant et toute autre personne susceptible d'utiliser le dispositif. Conformément à l'article 51.1, la classification est toujours effectuée en fonction de la destination des dispositifs et des risques qui leur sont inhérents.

Dans le cas de figure où plusieurs règles de classification seraient applicables, le fabricant, responsable de la détermination de la classe, retiendra la classification la plus élevée, celle prenant en compte le niveau de risque le plus élevé.

D'une manière générale les règles de classification sont plus strictes dans le règlement DM qu'elles ne l'étaient dans les directives, ainsi certains DM vont changer de classe, comme les pour les implants mammaires et les DMI en contact avec la colonne vertébrale qui appartiennent désormais à la classe III selon le règlement.

Alors que la directive 93/42/CEE proposait 18 règles pour 56 critères, avec le règlement 2017/245 on passe désormais à 22 règles et 80 critères.

Cinq nouvelles règles apparaissent donc dans le Règlement (15) :

- Règle 11 : pour les logiciels médicaux qui seront destinés à fournir des informations utilisées pour prendre des décisions à des fins diagnostiques ou thérapeutiques (classe I à classe III).
- Règle 19 : pour les dispositifs incorporant un nanomatériau ou en étant constitué : leur classe dépendra du potentiel d'exposition interne.
- Règle 20 : pour les dispositifs invasifs non chirurgicaux en rapport avec les orifices du corps, destinés à administrer des médicaments par inhalation : les DM utilisés pour l'aphérèse (machines, kits, dispositifs de connexion et solutions) figurent en classe III.
- Règle 21 : pour les DM composés de substances destinées à être introduites ou appliquées au corps : les substances destinées à être ingérées, inhalées ou administrées par voie rectale ou vaginale et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées dans celui-ci figurent en classe III.
- Règle 22 : pour les dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée qui détermine largement la prise en charge du patient, tels que les systèmes en circuit fermé (« closed loop system » dans la version anglophone) ou les défibrillateurs automatisés externes.

Ensuite, trois nouveaux critères concernant des règles déjà existantes sont apparus (15):

- Règle 3 : critères pour les DM non invasifs constituant en une ou un mélange de substance(s) destinés à une utilisation in-vitro : les DM de Fécondation In Vitro (FIV) et de techniques de Procréation Médicalement Assistée (PMA) figurent en classe IIb.
- Règle 8 : critères spécifiques pour les DMIA, implants mammaires, filets chirurgicaux, prothèses articulaires, prothèses discales et DMI en contact avec la colonne vertébrale : les DM implantables et leurs accessoires figurent en classe III et les implants mammaires et prothèses articulaires figurent en classe III tandis que les prothèses discales ou les DM implantables en contact avec la colonne vertébrale figurent en classe III.
- Règle 9 : critères spécifiques pour les DM actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants et les DM agissant sur DMIA.

Enfin, une douzaine de règles ont été modifiées, dans le but principal d'apporter des précisions, les modifications sont mises en évidence dans le tableau suivant :

Règle	Directive 93/42/CEE	Règlement 2017/245
2	DM non invasifs destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz	DM non invasifs destinés à acheminer ou à stocker du sang, des liquides, cellules ou tissus corporels des liquides ou des gaz
3	DM non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être perfusés	DM non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être implantés ou administrés
4	DM non invasifs qui entrent en contact avec de la peau lésée	DM non invasifs qui entrent en contact avec de la peau ou de la muqueuse lésée
6	DM destinés à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central	DM destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central
9	DM actifs destinés à contrôler et à surveiller les performances des dispositifs actifs	DM actifs destinés à commander , contrôler et à surveiller les performances des dispositifs actifs
10	DM destinés à permettre un diagnostic ou un contrôle direct des processus physiologiques vitaux	DM destinés à permettre un diagnostic ou un contrôle direct des processus physiologiques vitaux ou destinés à poser un diagnostic dans des situations cliniques où le patient est en danger immédiat
12	DM actifs destinés à administrer dans le corps et/ou à en soustraire des médicaments, des liquides biologiques	DM actifs destinés à administrer dans le corps et/ou à en soustraire des médicaments, des liquides corporels
14	DM incorporant comme partie intégrante une substance dérivée du sang humain	DM incorporant comme partie intégrante une substance dérivée du sang humain ou du plasma humain

Tableau 1 : Modification des règles de classification des DM

En prenant en compte cette évolution, il incombe aux fabricants de vérifier la classe de leurs produits selon le règlement, de mettre à jour le dossier de marquage CE et d'en adapter le processus le cas échéant.

I.2.2.2. Evaluation de la conformité

Avant de mettre un dispositif médical sur le marché de la communauté européenne, le fabricant doit soumettre son produit à une procédure d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles, prévue dans la directive applicable, en vue d'y apposer le marquage CE. L'évaluation de la conformité fait appel à différentes voies de démonstration de conformité, applicables selon la classe du dispositif. Elles concernent la documentation technique et le système de management de la qualité en place tout au long du cycle de vie

du dispositif médical. Le fabricant choisit la voie réglementaire de démonstration de la conformité en fonction de l'organisation de sa société, du produit concerné et des procédés de fabrication.

I.2.2.2.1. Procédures d'évaluation

Les procédures d'évaluation portent sur trois parties différentes : la conception, la fabrication et le contrôle final des produits. Selon la classe du dispositif, les différentes activités seront plus ou moins contrôlées par l'organisme notifié.

Le règlement comporte quatre annexes qui décrivent les procédures d'évaluation de la conformité. Parmi ces procédures, le fabricant devra choisir laquelle appliquer selon la classe du produit dont il souhaite démontrer la conformité :

- Annexe IX : décrit la procédure d'évaluation de la conformité sur l'analyse d'un système complet de gestion de la qualité et l'évaluation de la documentation technique.
 - Annexe X : décrit la procédure d'évaluation sur la base de l'examen type
 - Annexe XI : décrit la procédure d'évaluation de la conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit
 - Annexe XIII : réservée aux dispositifs médicaux sur mesure
- Annexe IX : Évaluation de la conformité sur la base d'un système de management de la qualité (SMQ) et de l'évaluation de la documentation technique.

Cette procédure est le pendant de l'annexe II des directives 93/42/CEE et 90/385/CEE. Elle inclut 3 parties, applicables ou non en fonction de la classe du dispositif.

- **Chapitre I : Système de management de la qualité** : évaluation, audit, surveillance du SMQ par l'organisme notifié
 - **Chapitre II : Évaluation de la documentation technique**
 - **Chapitre III : Dispositions administratives**
- Annexe X : Évaluation de la conformité sur la base de l'examen de type.

Cette annexe s'inscrit dans la continuité de l'annexe III de la directive 93/42/CEE.

L'examen de type est la procédure par laquelle un organisme notifié vérifie que le dispositif, sa documentation technique et les processus en place sont conformes aux exigences du règlement, en s'appuyant notamment sur un échantillon représentatif de la production.

- Annexe XI : Évaluation de la conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit.

Cette procédure est généralement associée à l'annexe X, elle vise à assurer que les dispositifs produits sont conformes au type approuvé et qu'ils satisfont aux exigences du règlement.

Cette annexe est divisée en 2 parties, A et B qui peuvent être comparées respectivement aux annexes V et IV de la directive 93/42/CEE.

- Partie A : Assurance qualité de la production
- Partie B : Vérification du produit

A l'instar des procédures d'évaluation de la conformité, les règles d'applicabilité de ces procédures d'évaluation de la conformité ont elles aussi fait l'objet d'une restructuration dans le cadre du nouveau Règlement.

Les différentes procédures prévues en fonction de la classe du dispositif, décrites à l'article 52 du Règlement sont résumées en annexe 1.

1.2.2.2. Obtention de la certification : rôle des Organismes Notifiés

Les organismes notifiés sont des organisations qui sont soumises à des règles précises d'habilitation et d'exercice. Ce sont les autorités compétentes qui habilite, surveillent et renouvellent ces organismes. Le processus d'habilitation de ces ON implique la Commission Européenne et d'autres autorités compétentes sur la base de plusieurs critères : compétence, impartialité et indépendance.

Les organismes notifiés sont désignés en fonction de leurs compétences sur tout ou partie du champ d'application de la réglementation. Si le choix de l'organisme notifié est libre, les règles de certification sont fixées par la réglementation et sont les mêmes quel que soit l'ON.

Les organismes notifiés évaluent systématiquement et de manière indépendante, la documentation technique du DM, et auditent le système de management de la qualité des différents sites du fabricant ainsi que ceux de ses sous-traitants critiques. Si ces évaluations satisfont aux exigences, l'organisme notifié leur délivre alors un certificat de marquage CE médical valide pour une durée limitée à 5 ans au maximum. (16)

I.2.2.2.3. Marquage CE

Le marquage « CE » a été créé dans le cadre de la législation d'harmonisation technique européenne. Il est obligatoire pour tous les produits couverts par une ou plusieurs réglementations européennes de type « Nouvelle Approche » et confère à ces produits le droit de libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne.

Ce marquage correspond à un véritable certificat qui atteste de la performance et de la conformité aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers. Par son caractère obligatoire, ce marquage n'est donc pas une marque ou un label, mais une garantie de sécurité.

Le sigle « CE » ne fait pas référence à la « Communauté Européenne » mais correspond à la contraction de la formule « Conforme aux Exigences ». La reproduction de ce sigle est très encadrée et doit répondre à des exigences visuelles bien définies. (11)

Il est constitué des initiales "CE" selon le graphisme suivant :

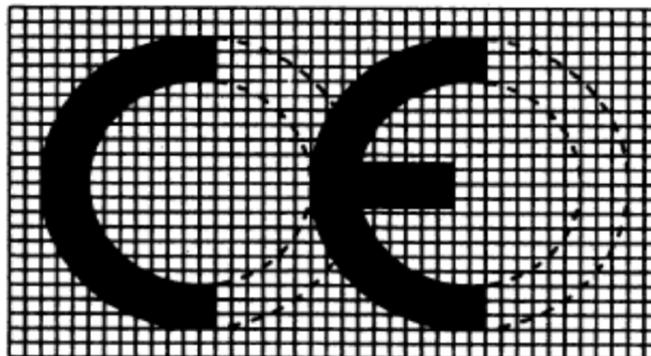


Figure 7 : Marquage de conformité CE

La présence d'un marquage CE sur un dispositif non conforme, sa mauvaise reproduction ou tout simplement son absence sur un DM mis sur le marché peut conduire à la condamnation du fabricant à une amende de 1 500 € par infraction. (11)

I.2.2.3. Sécurité et performance

A l'Annexe I, le Règlement 2017/245 dresse l'ensemble des exigences essentielles auxquelles un fabricant de DM doit répondre, et ce indépendamment de la procédure de marquage CE choisie.

Cette Annexe I « Exigences générales en matière de sécurité et de performances » du Règlement est le pendant de l'Annexe I « Exigences essentielles » de la Directive 93/42/CEE.

Divisée en 3 chapitres, elle consolide et complète les exigences déjà présentes dans la Directive, en termes de performance du DM, d'information au patient et de maîtrise des risques tout au long du cycle de vie du dispositif.

I.2.2.3.1. Exigences générales

Le Chapitre I concerne les exigences générales.

- ❖ *« Les dispositifs atteignent les performances prévues par leur fabricant et sont conçus et fabriqués de telle manière que, dans des conditions normales d'utilisation, ils soient adaptés à leur destination »*

La première exigence essentielle est l'atteinte de la **performance** alléguée par le fabricant. Garantir la performance requière d'être en mesure de la caractériser initialement pour pouvoir par la suite la vérifier au cours de la vie du dispositif.

Afin de satisfaire cette exigence, le fabricant définit en premier lieu les conditions normales d'utilisation de son dispositif. Puis il identifie les altérations possibles des caractéristiques et des performances tout au long du cycle de vie pouvant engendrer un risque. L'impact sur le patient peut être ensuite évalué via une analyse de risque.

La performance d'un dispositif mis sur le marché devra donc être suivie par le fabricant, afin que, le cas échéant, des actions correctives soient envisagées en cas de risque avéré pour le patient.

- ❖ *« La gestion des risques s'entend comme un processus itératif continu concernant l'ensemble du cycle de vie d'un dispositif, qui doit périodiquement faire l'objet d'une mise à jour systématique. »*

La seconde exigence essentielle concerne la **gestion des risques** liés à l'utilisation du dispositif.

Les risques sont à considérer non seulement pour le patient, mais également pour le personnel soignant, les proches et l'environnement.

Le fabricant devra disposer d'un dossier de gestion des risques décrivant le dispositif, sa finalité médicale, son utilisation attendue et le bénéfice thérapeutique.

L'idée est d'identifier les fonctions du DM pouvant être critiques pour la sécurité, de définir le profil des utilisateurs et de vérifier la bonne utilisation du produit en conditions réelles.

- ❖ « Les fabricants établissent, appliquent, documentent et maintiennent un système de gestion des risques »

Le quatrième paragraphe du chapitre I de l'annexe I énonce les trois types de mesure pour **maîtriser un risque** :

- Éliminer ou réduire les risques autant que possible grâce à une conception et une fabrication sûres
- Le cas échéant, prendre des mesures de protection adéquates, y compris des alarmes lorsque nécessaire, pour les risques qui ne peuvent être éliminés
- Fournir des informations de sécurité (mises en garde/précautions/contre-indications) et, le cas échéant, une formation aux utilisateurs.

- ❖ « Tous les risques connus et prévisibles ainsi que tous les effets secondaires indésirables sont réduits au minimum et sont acceptables au regard des bénéfices quantifiés que présentent pour le patient et/ou l'utilisateur les performances effectives du dispositif dans des conditions normales d'utilisation. »

Le fabricant juge s'il accepte ou non un risque, un effet indésirable, s'il évalue que le rapport bénéfice/risque est favorable.

Enfin, une des exigences essentielles à trait au transport et au stockage. En effet, les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de façon à ce que leurs caractéristiques et leurs performances ne soient pas altérées pendant le transport et le stockage. Les conditions environnementales de ces étapes sont donc à caractériser, afin préserver l'intégrité du DM.

I.2.2.3.2. Conception et fabrication

Le chapitre II traite des exigences relatives à la conception et à la fabrication.

« Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à garantir que les caractéristiques et les exigences en matière de performance visées au chapitre I sont satisfaites. »

Dès la conception, le fabricant opère un choix judicieux des matériaux utilisés, fondamentaux pour la performance attendue de son dispositif. Pour ce faire, il s'appuie sur le contexte d'utilisation et les caractéristiques données par les fournisseurs de ces matières premières (MP).

« Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à réduire autant que possible les risques liés aux substances ou aux particules. »

Le choix des matériaux et substances s'effectue en fonction de la finalité médicale, de l'utilisation attendue et des risques intrinsèques desdites matières. Des critères tels que la toxicité, l'inflammabilité, les propriétés chimiques, physiques ou en encore mécaniques seront à étudier lors de la phase de développement du dispositif.

Durant cette étape, les contraintes et les critères de sélection des matériaux et substances qui vont rentrer dans la composition du dispositif sont alimentés par le processus de gestion des risques.

I.2.2.3.3. Etiquetage et notice d'utilisation

Enfin, le Chapitre III a trait aux informations fournies par le fabricant.

Celles-ci doivent répondre à trois exigences majeures :

- Permettre la finalité attendue du dispositif telle que prévue par le fabricant
- Assurer une utilisation en toute sécurité
- Satisfaire aux exigences réglementaires et normatives applicables.

Le fabricant est incité à apporter un soin particulier à la préparation de l'étiquette qui est un élément essentiel à la mise sur le marché d'un dispositif médical.

Le chapitre III de l'annexe un I au Règlement prévoit toutes les mentions devant figurer sur l'étiquette.

I.2.3. Suivi et surveillance après commercialisation

En France, selon les chiffres de l'ANSM, qui tient un répertoire des signalements de matériovigilance, le nombre d'incidents liés aux implants aurait doublé en dix ans, avec plus de 18 000 cas en 2017 et environ 158 000 incidents en dix ans. (17)

En ce sens, La Commission européenne, au travers du Règlement DM, a souhaité que les nouvelles règles aient pour finalité :

- l'amélioration de la qualité, de la sécurité et de la fiabilité des dispositifs médicaux
- une plus grande transparence des informations pour les consommateurs
- un renforcement de la vigilance et de la surveillance du marché (12).

I.2.3.1. Surveillance du dispositif

Le nouveau Règlement prône le renforcement de la traçabilité avec la mise en place d'un identifiant unique du dispositif médical (UDI).

Le système UDI consiste à attribuer à chaque DM un identifiant unique. Tous les DM sont concernés sauf les DM sur mesure et les DM en investigation clinique.

Les objectifs de l'UDI sont d'améliorer la traçabilité des DM, une meilleure notification des incidents et de lutter contre la contrefaçon afin d'assurer la sécurité du patient. L'UDI permettra l'identification formelle d'un dispositif donné sur le marché.

C'est un système comprenant :

- **l'attribution** : génération d'un UDI
- **l'apposition** : impression de l'UDI sur l'étiquette ou l'emballage du dispositif
- **l'enregistrement** de l'UDI par les opérateurs économiques et les institutions de santé.

Il sera composé de deux parties :

- **IUD-DI** : code numérique ou alphanumérique propre au couple DM/fabricant (code produit). Il devra être présent sur chaque niveau d'emballage et/ou sur le dispositif lui-même.
- **IUD-PI** : code numérique ou alphanumérique identifiant l'unité de production d'un dispositif (numéro de série, numéro de lot...).

Les données contenues dans l'UDI sont : la quantité par unité d'emballage, la manière dont la production du dispositif est contrôlée, le nom et adresse du fabricant, le code de la nomenclature, la classe, la dénomination, les conditions de stockage et de manipulation ainsi que des informations complémentaires (dispositif à usage unique, nombre limité de stérilisations, présence de latex, substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction, mises en garde ou contre-indications) et que le statut du dispositif (retiré du marché, rappelé...). (18)

Un calendrier d'application de l'UDI a été rédigé par le SNITEM, cependant sa mise en œuvre selon ces dates reste incertaine, les modalités d'enregistrements des informations /attribution des UDI n'étant pas encore complètement définies à ce jour.

Ce calendrier est disponible en annexe 2.

I.2.3.2. Matériorvigilance

Dans le secteur des produits de santé, les fabricants doivent investir dans une surveillance de la sécurité et de l'efficacité de leurs produits après la mise sur le marché et la mise en service.

Le processus de surveillance après sur le marché doit répondre à deux objectifs :

- Permettre au fabricant de comprendre comment se comporte son produit sur le marché
- Livrer un retour permanent d'informations nécessaire au maintien de la qualité, de la sécurité et de la satisfaction des utilisateurs.

La matériorvigilance évalue les incidents et les risques d'incident mettant en cause un dispositif médical.

Le système de matériorvigilance repose sur un échelon national, piloté par l'ANSM, et un échelon local confié à des correspondants locaux de matériorvigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés, des professionnels de santé et des fabricants, tous tenus de signaler les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

La matériorvigilance a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et /ou correctives appropriées.

Pour mener à bien ses missions, l'ANSM est en contact avec :

- les correspondants locaux de matériorvigilance des établissements de santé
- les fabricants
- quiconque ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident : les utilisateurs et les tiers (19).

L'évaluation des incidents par l'ANSM se déroule en trois étapes. Après l'enregistrement et le tri à réception des signalements d'incidents, l'évaluation est organisée selon quatre niveaux de procédures puis elle se termine par un retour d'information.

Ci-après le schéma de l'évaluation des incidents de matériorvigilance par l'ANSM :

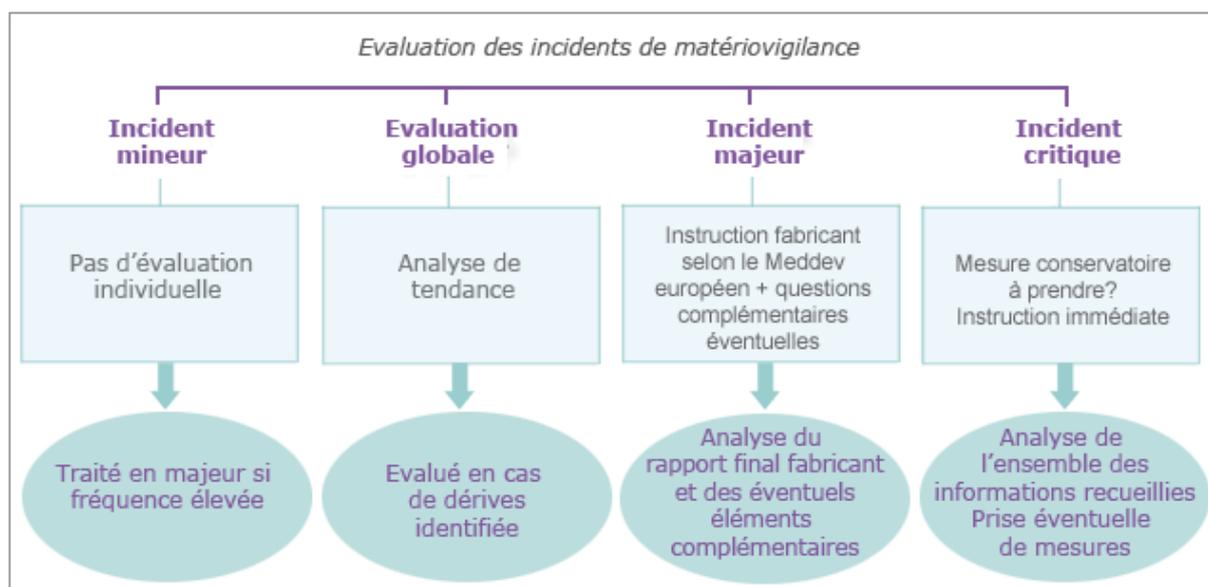


Figure 8 : Evaluation des incidents de matériovigilance par l'ANSM (20)

Toutes les informations et alertes descendantes, y compris les actions prises par un fabricant suite à un incident grave dont l'ANSM est informée *a posteriori*, ainsi que l'état d'avancement des signalements de matériovigilance à l'attention des déclarants, sont diffusées sur le site Internet de l'ANSM.

I.2.3.3. Amélioration de la traçabilité

Alors que l'enquête des « Implant Files » a mis en lumière les défaillances de la base de données française relative aux incidents liés aux DM implantables, la base de données européenne Eudamed, promet d'assurer un meilleur accès à l'information sur l'enregistrement, la vigilance et la surveillance de ces dispositifs.

En effet, afin d'améliorer la lisibilité des dispositifs mis sur le marché, la Commission européenne a mis en place une banque de données Eudamed.

Cet outil contient notamment les données réglementaires accessibles aux autorités compétentes afin de leur permettre d'accomplir les tâches de surveillance du marché qui leur incombent.

La base de données sur les dispositifs médicaux Eudamed est un outil essentiel de la réglementation et l'un élément prioritaire de la Commission pour :

- Renforcer la surveillance du marché par le biais d'un accès rapide aux informations sur les fabricants, les mandataires, les dispositifs et les certificats, et aux données relatives à la vigilance ;

- Partager les informations sur les investigations cliniques ;
- Uniformiser l'application desdites directives.

Pour ce faire, un accès est accordé aux autorités compétentes nationales, aux organismes notifiés et aux opérateurs économiques. Le contenu de la base sera tout d'abord étendu. En effet, la base de données Eudamed décrite à l'article 33 du Règlement, comprendra :

- Les identifiants uniques des dispositifs (UDI) et, éventuellement la possibilité d'une délivrance d'une identification de la part du dispositif Eudamed ;
- Les opérateurs économiques identifiés par un numéro unique d'enregistrement ;
- Les Accréditations et désignations des ON et de leurs certificats ;
- Des données de vigilance étendues, comprenant la surveillance après commercialisation ;
- Les demandes d'évaluation de la conformité par les ON ;
- Des bilans sur la sécurité et la performance clinique ;
- Des études de performance pour les DDIV, similaires aux investigations cliniques ;
- Des données de surveillance du marché. (12)

En somme, Eudamed devrait non seulement permettre d'informer le public des dispositifs mis sur le marché, mais aussi faciliter l'identification des opérateurs économiques et l'accès aux données publiques déposées par les fabricants.

La mise en place de cette base de données se fera progressivement, et devrait suivre le calendrier suivant :

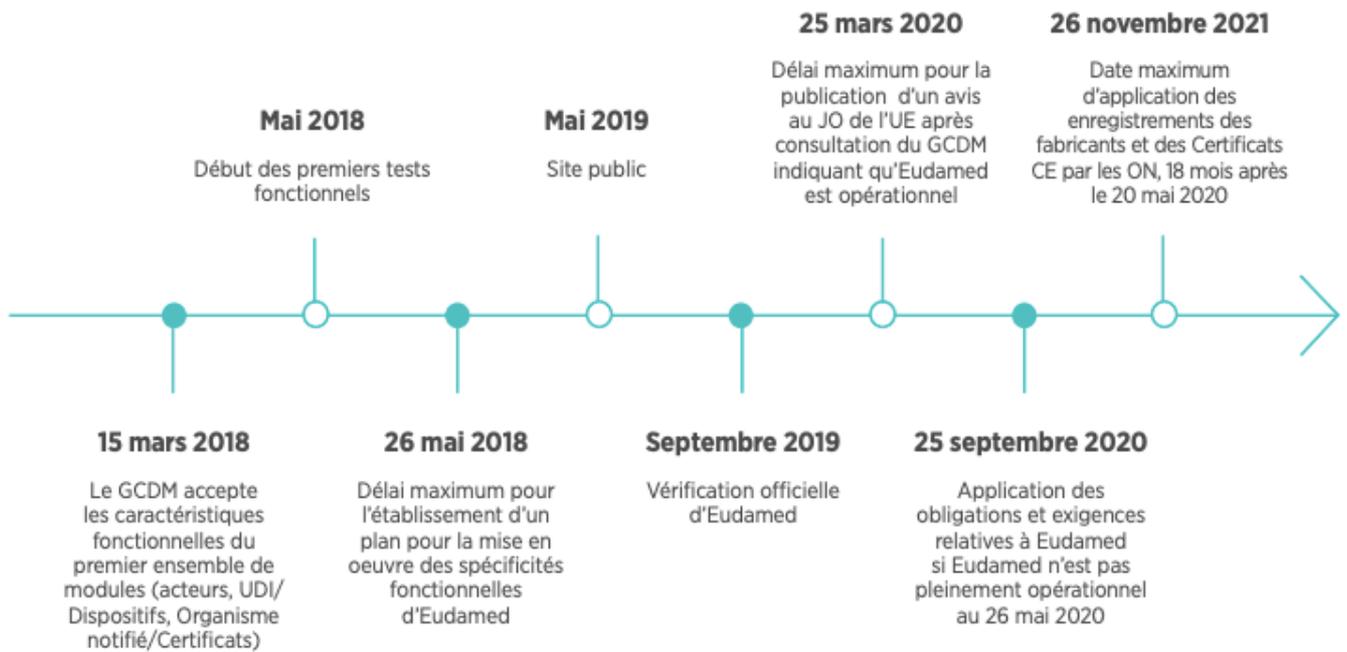


Figure 9 : Calendrier de mise en place du dispositif Eudamed

I.3. CADRE NORMATIF ET AUTRES TEXTES

I.3.1. ISO 13485 : DM – Systèmes de management de la qualité

Le recours au Système de Management de la Qualité est maintenant universellement admis : il faut en particulier citer la norme ISO 13 485. Il s'agit de la norme internationale de système qualité en vigueur et spécifique au secteur des DM. Elle reprend certains outils qualité clés identifiés dans les BPF.

Cette norme est qualifiée de sectorielle car elle reprend les exigences de la norme internationale ISO 9001 (applicable à tout secteur d'activité) et les adapte aux exigences spécifiques du secteur des dispositifs médicaux (21)

La dernière version de cette norme est l'ISO 13485 :2016.

L'ISO 13485:2016 énonce les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme doit démontrer son aptitude à fournir régulièrement des dispositifs médicaux et des services associés conformes aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables.

Ces organismes peuvent être impliqués dans une ou plusieurs étapes du cycle de vie incluant la conception et le développement, la production, le stockage et la distribution, l'installation ou les prestations associées d'un dispositif médical. (22)

L'ISO 13485 a été rédigée pour permettre aux fabricants de dispositifs médicaux de satisfaire aux exigences de la réglementation européenne. La certification ISO 13485 permet, entre autres, de justifier du marquage CE.

Les principales particularités par rapport à l'ISO 9001 sont les suivantes (23) :

- Une référence explicite aux exigences réglementaires et aux autorités de surveillance nationales ou régionales
- Les spécifications produit et le système qualité doivent être documentés (§ 4.2.1)
- L'objectif du maintien de l'efficacité du Système de Management de la Qualité (opposé à l'amélioration)
- Des exigences ciblées concernant l'environnement de travail (§ 6.4)
- La documentation des activités de management des risques (§7-1)
- La mise en œuvre de fiches d'avertissement (§ 7-2)
- Des exigences spécifiques pour la maîtrise de la production et de la préparation du service (§ 7-5)
- Des exigences spécifiques pour l'amélioration (§ 8-5).

La norme ISO13485 est un outil pour répondre aux exigences complètes d'un SMQ.

L'adoption de la norme ISO13485 constitue une base majeure permettant aux fabricants de satisfaire aux exigences, réglementations et responsabilités imposées par la réglementation sur les dispositifs médicaux, ainsi que pour démontrer l'engagement envers la sécurité et la qualité des DM.

I.3.2. ISO 14971 : Application de la gestion des risques aux DM

La norme ISO 14971 est une norme harmonisée aux exigences de la Directive européenne sur les dispositifs médicaux, elle décrit un processus permettant aux fabricants de gérer les risques associés à un dispositif médical. (24)

Cette norme, publiée en janvier 2013, a été développée spécifiquement pour les fabricants de dispositifs médicaux. Homologuée en France sous le nom de NF EN ISO 14971 : 2013, elle traite des processus de gestion des risques concernant principalement le patient, mais également l'opérateur, d'autres personnes, d'autres équipements ainsi que l'environnement.

Pour le fabricant, le recours à cette norme répond à trois objectifs :

- Identifier les phénomènes dangereux associés à son dispositif et à ses accessoires
- Estimer et évaluer les risques associés à ces dangers
- Maîtriser ces risques puis surveiller l'efficacité de cette maîtrise.

Cette norme n'est pas obligatoire mais elle est néanmoins reconnue comme un moyen de réponse aux exigences européennes et est un outil largement employé par les fabricants de dispositifs médicaux.

I.3.3. Autres normes et textes

- La **norme ISO 15223-1** "Symboles utilisés pour l'étiquetage des dispositifs médicaux", définit les symboles à utiliser sur l'emballage et le produit.
- Les **guides MEDDEVs** qui sont des lignes directrices concernant les questions d'application des directives européennes sur les dispositifs médicaux. Avec l'entrée en application du règlement, un certain nombre de dispositions de ces MEDDEV sont intégrées au règlement (25)

- Le **Code de la Santé Publique** : les dispositions légales et réglementaires concernant les dispositifs médicaux et la matériovigilance sont présentes aux articles L5211-1 à L. 5214-2. (26)
- Le **Règlement européen n°207/2012** relatif aux instructions d'emploi électroniques des dispositifs médicaux.

Ces textes n'étant pas directement applicables aux opérations de fabrication du DM, ils ne seront détaillés davantage dans cette thèse.

Les dispositifs médicaux contribuent de manière significative aux progrès médicaux. Ils couvrent une grande variété d'applications et représentent une des voies majeures d'innovation. L'évolution de la réglementation permet de sécuriser leur arrivée sur le marché européen et de renforcer la surveillance et la traçabilité du DM avec comme objectif premier la sécurité du patient. La connaissance du cadre réglementaire permet donc aux industriels de dégager les attendus en termes d'efficacité, de sécurité et de qualité de leurs produits.

Cette refonte de la réglementation modifie considérablement les règles de classification des DM. C'est cette classe qui va déterminer les responsabilités qui incombent au fabricant afin d'établir sa déclaration de conformité et obtenir le marquage CE.

L'étude des exigences réglementaires propres au DM permet de mettre en lumière deux différences majeures par rapport à la réglementation du médicament.

En premier lieu, en fonction de la classe du DM, seulement certaines parties de la documentation vont s'avérer nécessaires à l'évaluation de la conformité. A l'opposé, dans le cas d'un médicament, chaque ligne du dossier d'AMM, du développement à la fabrication en passant par le contrôle du produit, devra être approuvée par l'ANSM.

En second, dans les textes applicables aux DM ne figure pas de réglementation spécifique concernant la fabrication, contrairement aux BPF qui vont dicter l'ensemble des pratiques organisationnelles et les règles d'hygiène devant être mises en place à tous les niveaux du processus de fabrication du médicament.

De ce fait, malgré sa révision, le cadre réglementaire des dispositifs médicaux autorise une grande liberté aux fabricants. Les règles précises à appliquer pour garantir la qualité du dispositif vont être propres à chaque industrie et vont découler de son système de gestion du risque et de maîtrise du produit.

Appréhender la législation et les textes normatifs avec clarté est un prérequis nécessaire à toute industrie voulant initier une démarche de rationalisation des contrôles afin d'être en adéquation avec la réglementation et d'assurer la qualité du produit délivré au patient.

II. PARTIE II

STRATEGIE DE RATIONALISATION DES CONTROLES

La rationalisation est caractérisée comme étant la modification d'une organisation méthodique et logique d'un processus ou d'un système organisationnel, en vue d'en améliorer l'efficacité. Cette définition employée en économie, psychologie et psychanalyse peut aisément trouver son sens au sein d'un processus industriel.

Dans le cas d'une industrie de santé, le recours à cette stratégie peut s'envisager dans le cadre d'une approche visant à diminuer les coûts et les délais de mise à disposition d'un dispositif tout en assurant la qualité à un juste niveau.

En ce sens, cette seconde partie permettra tout d'abord d'éclaircir les motivations et enjeux pour lesquels les industriels pourraient entreprendre une démarche de rationalisation, sans manquer cependant de satisfaire aux exigences de maîtrise du risque vis-à-vis du patient. Il s'agira ensuite d'étudier le processus de rationalisation et d'en faire ressortir les éléments indispensables pour la mise en œuvre d'allègements de contrôles.

II.1. ENJEUX ET MAITRISE DU RISQUE

II.1.1. Qu'est-ce que la rationalisation ?

II.1.1.1. Définitions et domaines d'application

La rationalisation est définie comme :

« Le perfectionnement d'une organisation technique en vue de son meilleur fonctionnement. » (27)

La rationalisation est donc l'action de rationaliser. Elle consiste à rendre une action ou un processus plus rationnel, c'est à dire organisé de façon plus efficace en supprimant ce qui est inutile et en se fondant sur la logique et les preuves scientifiques.

Cette notion est notamment utilisée en économie où elle vise à réorganiser un processus, un groupe ou une entreprise afin d'accroître son efficacité économique ou d'améliorer son fonctionnement. Dans le cadre de la rationalisation des coûts, elle s'accompagne par exemple de l'utilisation de ratios mathématiques ou d'indicateurs de performance, qui mesurent les points clés.

Dans le cadre d'une entreprise ou d'une organisation, la rationalisation représente une série de procédés basés sur le bon sens, l'amélioration et le contrôle des moyens et ressources au service d'une meilleure performance. L'objectif est d'augmenter le rendement de l'entité tout en améliorant son mode de fonctionnement.

En psychologie et psychanalyse, la rationalisation est définie selon la tradition freudienne comme le procédé par lequel le sujet cherche à donner une explication cohérente du point de vue logique, ou acceptable du point de vue moral, à une attitude, une action, une idée, un sentiment, etc., dont les motifs véritables ne sont pas aperçus. (28)

II.1.1.2. Motivations et enjeux pour le fabricant

En se basant sur les précédentes définitions, il est aisé de dégager les intérêts de la rationalisation appliqués à un processus industriel, ici le contrôle qualité des dispositifs médicaux.

Pour le fabricant, une stratégie de rationalisation des contrôles peut s'envisager par rapport à un état initial où le dispositif aurait été développé et industrialisé selon des exigences applicables à un médicament. Par exemple, les contrôles des matières premières sont souvent, et par défaut, définis selon les critères de la Pharmacopée Européenne (PE). Or réaliser l'ensemble de ces analyses n'est pas forcément pertinent au regard du type de produit fabriqué ou des caractères du produit revendiqués. Dans ce cas, le fabricant peut avoir recours à la rationalisation des contrôles pour adapter le choix des items contrôlés et leurs modalités d'analyses aux exigences relatives au dispositif fabriqué.

Cette stratégie peut également trouver son sens dans le cas d'un transfert industriel. A l'origine, le procédé de fabrication est peu connu et donc de nombreux contrôles sont instaurés par mesure de sécurité. Avec le temps et l'expérience, le fabricant maîtrise son procédé et peut porter son attention sur les contrôles s'avérant essentiels et devant être maintenus et les discriminer de ceux pouvant être allégés voire supprimés.

Néanmoins, bien que pouvant être justifiée de manière rationnelle, une telle démarche n'est pas initiée si elle ne présente pas un réel intérêt financier pour l'industrie.

Le principal enjeu identifié est donc l'enjeu économique, et notamment, pour une usine, le coût de revient industriel (CRI) affiché. En effet, dans le CRI sont inclus notamment les coûts d'analyse (prix des réactifs, des équipements et de la main d'œuvre). En faisant des économies sur des contrôles qui n'apportent pas de réelle valeur ajoutée, le fabricant baisse les coûts de « sur-qualité » et met ainsi à disposition du consommateur un produit satisfaisant à ses attentes. En effet, le coût de revient industriel fait partie intégrante du prix final d'un produit. Avec un CRI abaissé, la marque peut de ce fait, soit se positionner par rapport à la concurrence et proposer un prix de vente adapté au profil de l'utilisateur, soit augmenter ses marges. L'enjeu est donc de positionner au mieux le produit par rapport au marché ciblé tout en jouissant d'une qualité en adéquation avec les exigences de l'utilisateur.

En somme, diverses raisons peuvent inciter le fabricant à s'engager dans une stratégie de rationalisation des contrôles analytiques, avec comme cible commune la rentabilité finale du dispositif.

II.1.1.3. Rationalisation appliquée au contrôle des DM

L'objectif est donc, en ayant recours à divers outils techniques et scientifiques, de mettre en évidence les contrôles analytiques des matières premières, semi-finis et produits finis pouvant être allégés ou supprimés. La rationalisation vise à rendre les contrôles plus rationnels, en adéquation avec les risques inhérents au produit et au procédé de fabrication, les risques pour le public cible et les enjeux vis-à-vis de la réglementation encadrant la mise

sur le marché des dispositifs médicaux. Il s'agit de développer une stratégie de contrôle ciblée sur ce qui est nécessaire et qui apporte une réelle valeur ajoutée par rapport à la maîtrise du procédé en place.

Ce travail de rationalisation des contrôles doit se faire en suivant, tout au long du processus, la notion de « balance bénéfices-risques » comme ligne directrice. Lors du développement d'une nouvelle stratégie thérapeutique la balance bénéfices-risques compare l'efficacité d'un traitement pour une population cible par rapport aux effets indésirables qu'il est susceptible d'occasionner. Dans le cadre de la rationalisation des contrôles il est question d'opposer les gains financiers, matériels et temps de main d'œuvre, aux risques potentiellement engendrés par l'allègement de contrôles.

Le développement de cette stratégie d'allègement des contrôles présente ainsi deux intérêts majeurs :

- rationaliser les efforts de contrôles
- maîtriser la qualité aux étapes clés du procédé.

Cependant, elle nécessite la justification de la gestion du risque. Cette notion de risque s'applique à plusieurs niveaux : l'impact sur la qualité du produit, l'impact potentiel pour le patient et l'impact réglementaire. Par conséquent, un des prérequis fondamentaux à la rationalisation des contrôles est la gestion du risque qualité.

II.1.2. Gestion du risque qualité selon l'ICH Q9

II.1.2.1. Qu'est-ce que l'ICH ?

L'ICH, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, est une initiative commune aux agences réglementaires Européenne, Japonaise et Américaine ainsi qu'aux industries de la santé.

Cette structure internationale a pour mission de parvenir à l'harmonisation des données et des règlements et de s'assurer ainsi de la sûreté, de la qualité et de l'efficacité des médicaments et produits de santé développés et enregistrés par les différents pays participants.

Réunissant à la fois les autorités réglementaires d'enregistrement et des experts industriels, cette organisation internationale émet des recommandations sur les aspects scientifiques et

techniques de l'enregistrement des médicaments. Ces lignes directrices (guidelines) sont hébergées par les agences réglementaires des pays concernés et fixent donc des exigences à suivre.

II.1.2.2. Qu'est-ce que le « Quality Risk Management » ?

Le « Quality Risk Management » est défini dans l'ICH Q9 comme un processus d'identification, d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques liés à la qualité d'un produit tout au long de son cycle de vie.

Le risque représente la combinaison entre la gravité d'un dommage et sa probabilité d'apparition.

Dans cette guideline, deux grands principes essentiels à la gestion du risque qualité sont mis en évidence :

- L'évaluation du risque qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques et doit avoir pour finalité la protection du patient,
- Les niveaux d'effort, de formalisation et de documentation du processus de management du risque qualité doivent être proportionnels au niveau de risque.

Le schéma suivant présente le modèle de management du risque Qualité défini dans l'ICH Q9 :

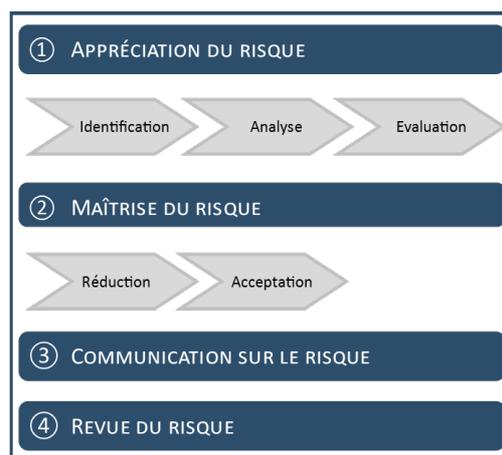


Figure 10 : Schéma du management du risque qualité

Les différentes étapes de management du risque qualité sont explicitées dans les paragraphes suivants.

II.1.2.3. Responsabilités

Les activités inhérentes à la gestion du risque qualité sont en général prises en charges par des équipes pluridisciplinaires. Elles incluent des « experts métier » relevant de différents services (par exemple, service qualité, développement commercial, ingénierie, affaires réglementaires, opérations de production, vente et marketing, juridique, statistique et clinique) ainsi que des individus maîtrisant la démarche de management du risque.

Dans le cadre d'allègements de contrôles sur les DM, cette équipe doit inclure au minimum, un expert Assurance Qualité, un expert Contrôle Qualité et un expert Affaires Réglementaires. Au cours du processus, d'autres acteurs pourront être impliqués relevant par exemple des services de fabrication et conditionnement.

II.1.2.4. Initiation du processus de gestion du risque

Les étapes possibles pour initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent inclure les éléments suivants :

- Définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque ;
- Collecter les informations contextuelles et les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé, utile à l'évaluation du risque ;
- Identifier un responsable de projet et allouer les ressources nécessaires ;
- Préciser l'échéancier, les livrables et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel.

Dans le cas d'une analyse de risques liée à la rationalisation des contrôles, l'intérêt de l'approche « Quality Risk Management » est d'identifier les risques et d'évaluer la maîtrise du processus d'allègement des contrôles.

En vue d'atteindre cet objectif, un des prérequis est la détermination du risque principal d'un contrôle qualité non maîtrisé. Il s'agit du risque de mise à disposition d'un dispositif médical non conforme en termes de performances, de sécurité de l'utilisateur ou ne satisfaisant pas aux exigences réglementaires.

II.1.2.5. Etude du risque

L'étude du danger s'articule en trois étapes. Tout d'abord l'identification détaillée du danger pour définir l'investigation et les outils d'analyses nécessaires. Puis l'analyse des

informations à disposition pour établir les impacts potentiels du danger. Et enfin l'évaluation du danger en ayant recours à un système de cotation (quantitative ou qualitative) pour déterminer le niveau de risque initial et proposer les mesures d'atténuation adaptées.

Afin de pouvoir estimer et hiérarchiser ces risques, une évaluation selon différents facteurs permettra d'établir leur criticité. Ces facteurs dépendent du contexte de l'analyse de risque menée, cependant, les trois critères les plus courants sont les suivants :

- **Gravité** : critère fonction de l'impact direct du danger identifié sur le produit, sur le patient/utilisateur/consommateur, et vis-à-vis de la réglementation
- **DéTECTABILITÉ** : aptitude à être capable de déceler le danger
- **Fréquence** : caractérise l'occurrence ou les récurrences d'apparition du danger identifié.

Dans la majorité des systèmes de cotation des risques, la criticité (C) est évaluée avec la formule suivante : $C = G \times F \times D$

Avec G : indice de gravité, F : indice de fréquence et D : indice de détectabilité.

Les risques dont les conséquences seraient inacceptables pour le fabricant doivent être identifiés et traités en priorité. Une gestion des risques efficace implique donc de se poser des questions fondamentales :

- Quels problèmes pourraient se poser ?
- Quelle est la probabilité que ces problèmes se posent ?
- Quelles seraient leurs conséquences ?

II.1.2.6. Maîtrise et revue du risque

La maîtrise du risque vise à réduire le risque et à le maintenir à un niveau acceptable.

Cette étape peut se reposer sur les questions suivantes :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?
- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux dangers ? (29)

La suppression ou la réduction des risques peut nécessiter des actions pour diminuer l'occurrence des dangers. Des moyens d'amélioration de la détectabilité des dangers peuvent également être mis en place.

Néanmoins, le recours à des mesures de réduction ou d'élimination du risque peut introduire de nouveaux dangers dans le système, ou augmenter la criticité d'autres risques existants. C'est ici que la revue du risque prend tout son sens après la mise en place d'un processus de réduction du risque, pour identifier et évaluer les changements générés.

II.1.3. Analyses de risque

La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Dans le cas des DM, elle prend également tout son sens : le fabricant doit fournir les preuves que les risques potentiels liés à son dispositif sont acceptables au regard des bénéfices apportés à l'utilisateur.

Le tableau ci-dessous présente quatre outils pouvant être employés par le fabricant afin de gérer le risque qualité. Ils sont issus de l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité » (29).

NOM DE LA METHODE	PRINCIPE	CAS D'APPLICATION
<p>AMDEC</p> <p>Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité</p>	<p>Évaluation des modes de défaillance potentielle des procédés et de leur effet probable sur les résultats et/ou l'efficacité du produit.</p>	<p>L'AMDEC est utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication.</p> <p>L'issue est une cotation de risque relatif donnée à chaque mode de défaillance, utilisée pour les classer sur une base de risque relatif.</p>
<p>ARBRE DES DEFAILLANCES</p>	<p>Évalue une par une les défaillances d'un système et peut combiner plusieurs causes de défaillance en identifiant les chaînes causales.</p> <p>Repose sur la connaissance des experts sur les processus pour identifier les causes de défaillances.</p>	<p>Efficace pour évaluer comment des facteurs multiples peuvent affecter un problème donné.</p> <p>Peut servir à établir le chemin vers la cause principale de la défaillance.</p> <p>Peut être utilisé pour enquêter sur des réclamations ou des déviations afin de parfaitement comprendre leur cause principale.</p>

NOM DE LA METHODE	PRINCIPE	CAS D'APPLICATION
<p>HACCP</p> <p>Hazard Analysis Critical Control Point</p>	<p>Analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise.</p> <p>Outil systématique, proactif et préventif destiné à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit.</p> <p>Permet d'identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique.</p> <p>Destiné à évaluer les dangers et établir des systèmes de maîtrise axés sur la prévention.</p>	<p>Méthode à l'origine développée pour maîtriser la sécurité sanitaire des aliments.</p> <p>Utile lorsque la connaissance des produits et des processus est suffisamment approfondie pour aider à l'identification des points de contrôle critiques.</p>
<p>HAZOP</p> <p>HAZard and OPerability analysis</p>	<p>Analyse de dangers - exploitabilité</p> <p>Identification des dangers créés par une dérive des paramètres d'un procédé.</p> <p>Il s'agit d'une technique de brainstorming visant à identifier les dangers à l'aide de « mots-guides » (non, plus, autre que, partie de ...).</p>	<p>Initialement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les dangers liés à la sécurité des procédés.</p> <p>Peut être appliquée aux procédés de fabrication et de formulation, ainsi qu'aux fournisseurs en amont, aux équipements et aux locaux utilisés pour les substances actives et les médicaments.</p>

Tableau 2 : Méthodes d'analyse de risque

Il est important de mentionner qu'aucun outil ou ensemble d'outils n'est applicable à toutes les situations dans lesquelles une procédure de gestion du risque qualité est employée.

Néanmoins, posséder une analyse de risques pertinente est un des prérequis essentiels au développement d'une stratégie d'allègement des contrôles.

II.2. PROCESSUS DE RATIONALISATION

Initier une stratégie de rationalisation des contrôles analytiques va être envisageable grâce à la liberté octroyée au fabricant par la réglementation.

Pour rappel, le cadre réglementaire ne dicte pas de règles strictes concernant les contrôles auxquels un dispositif médical doit être soumis avant sa mise sur le marché. Le fabricant est par contre tenu de mettre à disposition des utilisateurs un dispositif sûr et performant. Pour ce faire, c'est à lui qu'incombe la gestion du risque qualité.

Se lancer dans un processus de rationalisation des contrôles analytiques sur les matières premières, les semi-finis et le produit fini, va nécessiter une préparation en amont afin de s'assurer que la qualité du dispositif sera maintenue.

Ce travail préparatoire inclut la collecte de données relatives au produit, au procédé de fabrication et la formalisation d'une analyse de risque. C'est au regard de cette analyse de risques et de l'historique des données collectées que le fabricant pourra statuer sur les contrôles pouvant être allégés voire supprimés.

Après avoir établi le périmètre de l'étude, c'est à dire définir le produit ou la gamme de produits impactés ainsi que délimiter les étapes de fabrication concernées, la démarche peut être initiée.

II.2.1. Prérequis

Quand on cherche à garantir l'innocuité de son dispositif vis-à-vis de l'utilisateur, une question évidente se pose : « quels sont les dangers susceptibles de nuire à la qualité de mon produit ? ».

Ces dangers sont intrinsèquement liés au dispositif lui-même et dépendent de sa formulation, de ses caractéristiques et de son procédé de production (locaux, matériels, procédés de fabrication et de conditionnement).

Il est donc nécessaire de collecter un maximum d'informations concernant le dispositif étudié, les matières premières, le procédé de fabrication et les tierces parties impliquées. Ce travail préliminaire est essentiel et permet de disposer des connaissances nécessaires pour amorcer le processus de rationalisation des contrôles.

La première étape de la stratégie de rationalisation des contrôles est donc un état des lieux permettant d'avoir une vision claire du projet.

II.2.1.1. Connaissance du produit

Afin d'être en mesure d'identifier et d'évaluer correctement les dangers pouvant impacter la sécurité et la qualité d'un dispositif médical, il est primordial d'avoir une connaissance adéquate du produit.

L'objectif est donc de collecter un maximum d'informations pertinentes relatives au produit telles que sa description, son historique, son utilisation attendue et la réglementation qui lui est applicable.

❖ Description du produit

Il est d'usage de débiter par une description générale du produit qui contient les informations suivantes :

- ✓ Le nom du dispositif
- ✓ La forme galénique
- ✓ La formule qualitative / quantitative
- ✓ Les marchés et les présentations commercialisées
- ✓ Les conditions de conservation et la durée de vie du produit.

❖ Utilisation attendue

Ensuite, cette description générale du produit va être complétée par des informations plus spécifiques pouvant avoir un impact sur l'utilisation du dispositif par le patient :

- ✓ Les mentions inscrites sur les articles de conditionnement (AC)
- ✓ Les revendications de la notice
- ✓ Les allégations du packaging (effet attendu, composition, qualité)
- ✓ La posologie recommandée
- ✓ Le mode d'emploi
- ✓ Le consommateur ciblé
- ✓ Les éventuelles restrictions d'utilisation vis-à-vis de certains utilisateurs
- ✓ Les contre-indications éventuelles
- ✓ Les précautions d'emploi particulières.

A ce stade, plusieurs questions peuvent se poser afin de déterminer de façon précise les attendus patients vis-à-vis du dispositif :

- ✓ « Des substances allergisantes sont-elles utilisées dans la formulation du DM ? »
- ✓ « Y-a-t-il des composants en particuliers qui ne devraient en aucun cas se retrouver dans le DM ? »
- ✓ « Quelles pourraient en être les utilisations dangereuses ? »
- ✓ « Une mauvaise conservation présente-t-elle un risque ? »
- ✓ Etc ...

Au vu de la grande diversité des dispositifs présents sur le marché, ces questions seront à adapter en fonction de la classe, du type et de l'utilisation prévue du DM.

❖ Exigences réglementaires

Il s'agit de préciser les exigences spécifiques auxquelles le dispositif doit répondre. Les exigences minimales sont de toute évidence les exigences légales et réglementaires.

En effet, un allègement des contrôles n'est pas envisageable pour le fabricant s'il ne dispose pas des connaissances nécessaires lui permettant de délimiter son périmètre d'allègement. La connaissance appropriée de la réglementation va permettre de distinguer ce qui est légalement faisable de ce qui ne l'est pas.

Comme étudié précédemment dans ce document, il va être question de s'assurer d'une bonne connaissance des obligations du fabricant vis-à-vis de son dispositif. Pour ce faire, le fabricant s'appuyait jusqu'à aujourd'hui sur les Directives 93/CEE. A partir de 2020, l'évaluation des exigences réglementaires impliquera le recours au Règlement DM 2017/245. Cette connaissance des exigences englobe également d'autres textes tels que le Code de Santé Publique et les différentes normes spécifiques aux dispositifs médicaux : ISO 13845, ISO 14971, ISO 15223.

II.2.1.2. Connaissance du procédé

Afin d'être en mesure de déterminer de façon exhaustive les origines potentielles des dangers pouvant impacter le produit, une vision claire et précise du procédé de production du dispositif est nécessaire.

Cette connaissance comprend entre autres l'environnement de production, les modalités de stockage des composants et bien entendu les procédés de fabrication, de conditionnement et transport.

Dans cette optique, il est nécessaire de structurer par écrit l'organisation liée à la fabrication du dispositif. Cette description est un outil qui permettra par la suite d'évaluer l'influence des méthodes de travail, de l'organisation, des locaux, du matériel, de l'environnement ainsi que du personnel dans l'apparition des dangers.

❖ **Diagramme de fabrication**

Pour s'assurer de n'oublier aucune étape cruciale, aucun élément important du process, un des outils pouvant être employé est la modélisation du procédé de production sous forme de diagramme.

Ce schéma va permettre de visualiser toutes les grandes étapes du procédé. Il est réalisé avec l'équipe pluridisciplinaire, il s'agit d'une représentation sous forme de diagramme de flux reprenant toutes les étapes du procédé et identifiant clairement les interactions entre chacune d'entre-elles.

Plusieurs versions de ce diagramme peuvent être modélisées : une apportant une vision macroscopique du process dans son ensemble, et d'autres détaillant des activités fondamentales (telles que les étapes de fabrication et de conditionnement du DM) de façon plus détaillée. Un exemple est présenté en partie 3.

Pour établir ce diagramme certaines questions peuvent se révéler pertinentes :

- Quelles sont les étapes principales de mon activité ?
- Comment sont réalisées ces étapes ?
- Quelle est la durée de chaque opération ?
- Par qui sont-elles réalisées ? A quel moment du process ?
- Quels sont les équipements utilisés ?
- A quel moment du process a lieu l'entrée des matières premières ? Des articles de conditionnement ?
- Quels sont les contrôles effectués au cours du procédé (IPC : In Process Control) ?

La construction de ce diagramme doit inclure les étapes comprises dans le champ de l'étude, afin de pouvoir par la suite mettre en évidence les risques qui y sont associés.

Lorsque le diagramme est établi, que les éléments d'entrée et de sortie sont clairement identifiés, une étape de vérification sur le terrain est nécessaire. Elle va permettre de visualiser de façon claire et précise l'enchaînement des différentes opérations.

La connaissance du process peut être améliorée en vérifiant l'exactitude du diagramme auprès du métier concerné.

Une fois que le process de fabrication est clarifié, l'analyse de risque peut être initiée.

❖ **Analyse de risque**

Le point commun à toutes les procédures de marquage CE, indépendamment de la classe du dispositif, est l'évaluation d'une documentation technique incluant les résultats de l'activité de gestion des risques.

L'analyse de risque doit permettre au fabricant d'identifier correctement les dangers inhérents au dispositif et à son procédé de fabrication.

Dans le cas de la stratégie de rationalisation des contrôles, les données récoltées lors de la description du produit, son utilisation prévue, les exigences du patient et la description du procédé de fabrication, sont des atouts majeurs à exploiter. En effet, la collecte de ces données permet de mieux appréhender et comprendre l'origine potentielle des dangers.

Dans une stratégie de rationalisation des contrôles plusieurs types d'analyses de risques peuvent être envisagées telles que les méthodes AMDEC et HACCP décrites au chapitre II.4.

L'objectif est d'identifier les dangers potentiels susceptibles de nuire à la qualité du dispositif puis d'évaluer ces dangers en termes de risques et d'occurrence pour l'utilisateur.

Afin de n'oublier aucun danger applicable, une méthodologie est nécessaire. Souvent, c'est la logique chronologique qui est utilisée : chaque étape du procédé de fabrication précédemment établi est analysée afin de révéler tous les dangers potentiels liés à cette étape.

Selon le type d'analyse de risque sélectionné, la liste des dangers identifiés pourra être formalisée sous la forme d'un tableau.

La recherche des causes possibles d'introduction des risques peut s'opérer en se posant des questions basées sur la méthode des 5M :

- ✓ Matière : le danger peut-il introduit par une matière ou un composant ?
- ✓ Milieu : quel est impact de l'environnement de production sur le produit?

- ✓ Méthode : quels sont les risques induits par la méthode de fabrication ? Le procédé est-il maîtrisé ?
- ✓ Matériel : les équipements sont-ils qualifiés/maîtrisés ou vérifiés régulièrement ?
- ✓ Main d'œuvre : les opérateurs de fabrication et de conditionnement appliquent-ils les consignes en place ? Les règles d'hygiène sont-elles appliquées ?

Une fois cette liste des dangers potentiels dressée, chacun d'entre eux est évalué afin de mettre en évidence ceux étant inacceptables. Un danger inacceptable est un danger qu'il est indispensable d'éliminer ou de ramener à un niveau acceptable pour assurer la délivrance d'un dispositif sûr pour l'utilisateur. Le caractère d'acceptabilité du risque va être jugé au regard de l'indice de criticité obtenu selon un système de cotation dont un exemple a été donné plus haut.

Lors de cette étape, les éventuels moyens de maîtrise des risques sont déterminés et associés au danger identifié. Le recensement des mesures en place va aider à évaluer le risque et ainsi réaliser sa cotation.

Une fois en possession d'une analyse de risque complète et pertinente, le fabricant est à même de poursuivre sa démarche de rationalisation des contrôles car conscient des dangers inhérents à son dispositif et ceux découlant du procédé de fabrication.

La méthodologie d'analyse des dangers a montré que certains risques pouvaient être apportés par les matières premières et les composants eux-mêmes. C'est pourquoi, le dernier prérequis va être de s'assurer que le processus de gestion des fournisseurs et la qualité des intrants sont maîtrisés.

II.2.1.3. Connaissance des fournisseurs

Exigée par la norme ISO 9001, l'évaluation des fournisseurs est un acte de gestion nécessaire pour maîtriser la pérennité de ses approvisionnements.

Dans l'ICH Q10 est précisé que le Système Qualité Pharmaceutique doit s'appliquer au contrôle et à la revue de toutes les activités sous-traitées, ainsi qu'à la qualité des composants achetés. C'est aussi le cas de la norme ISO 13485:2016 qui précise que l'organisme fabricant de DM doit établir des critères d'évaluation et de sélection des fournisseurs.

Un fournisseur est un organisme, une personne ou toute tierce partie externe au fabricant du dispositif, en relation commerciale avec le fabricant et qui procure un produit, un service ou une activité externalisée.

Cette définition inclut donc autant des fournisseurs de matières premières et articles de conditionnement, semi-finis, que des laboratoires externes sollicités pour des activités de prestations analytiques.

Le fabricant doit s'assurer, de par sa responsabilité finale de mise sur le marché d'un dispositif médical, de la mise en place des processus nécessaires pour la maîtrise de ses prestataires externes.

Ainsi, les processus de gestion des risques qualités des fournisseurs doivent inclure :

- L'évaluation de l'aptitude et des compétences du fournisseur à exercer son activité et fournir des composants qui satisfont aux exigences du fabricant.
- La signature d'un contrat qualité entre le fabricant et le fournisseur contenant clairement les exigences légales, réglementaires et opérationnelles adaptées au type composant ou à la prestation fournie.
- La connaissance appropriée sur l'origine et de la qualité des composants et matières premières réceptionnées.
- L'évaluation de l'incidence de la matière ou du composant acheté sur la qualité finale du dispositif médical.

Avant d'envisager un allègement des contrôles sur une matière première, le fabricant doit donc détenir la connaissance suffisante sur le fournisseur de la matière pour maîtriser le risque de réception d'une matière non conforme par rapport à ses exigences qualité.

L'appréciation du risque comprend également l'analyse de l'historique des réclamations, des défauts qualités recensés sur les matières premières ou articles de conditionnement.

L'étude de la documentation incluant les contrats juridiques, les cahiers des charges, les fiches de spécifications, les rapports d'audits, permettra de catégoriser le fournisseur et de visualiser si des moyens supplémentaires de maîtrise du risque doivent être déployés avant la mise en œuvre de certains allègements (mise à jour de la contractualisation par exemple).

Un fois cette étape d'état des lieux sur le produit, le procédé de fabrication et les fournisseurs menée à bien, le responsable du projet dispose des éléments essentiels à la poursuite de l'exercice.

La phase suivante va consister en une analyse de l'historique récolté sur le dispositif et ses composants.

II.2.2. Analyse de l'historique

Un historique se compose d'un ensemble de données collectées sur une période d'étude définie. Il a pour objectif d'évaluer la variabilité d'un paramètre étudié et son évolution au cours du temps. Afin de rationaliser les contrôles sur les matières premières et le produit fini, le fabricant doit analyser l'historique en sa possession pour avoir en main tous les éléments lui permettant par la suite de statuer sur les décisions d'allègement.

II.2.2.1. Historique des matières premières

A chaque lot de matière réceptionnée est associé un bulletin d'analyse (BA ou plus communément CoA issu de l'anglais *Certificat of Analysis*). Ce BA contient ce que le fournisseur certifie sur la matière livrée (contrôles analytiques réalisés sur la matière ou engagement de sa part).

Pour davantage de clarté, sera entendu par *fournisseur* à la fois le fournisseur et le fabricant des matières premières. Le terme *fabricant*, lui, fera référence au fabricant du DM.

L'historique de contrôle d'une matière première va permettre de mettre en évidence l'aptitude du fournisseur à être en mesure de livrer une matière de qualité constante.

Les résultats des contrôles de certains items que le fabricant jugera critiques, tels que le dosage en actifs ou conservateurs, la densité, le pH ou encore la teneur en eau, peuvent être exploités sous forme de carte de contrôle.

La carte de contrôle constitue une représentation graphique dynamique de l'évolution d'un paramètre dans le temps. Elle permet la détection rapide d'une valeur hors tendance. Elle implique la définition de limites de contrôles inférieures et supérieures sur la période définie afin de détecter une variation de tendance.

Pour réaliser cette carte de contrôle on y positionne les éléments suivants :

- résultats obtenus pour les différents lots de la période étudiée,
- moyenne des résultats,
- écart-type entre les résultats,
- normes de conformité inférieure et supérieure,
- limites de contrôle.

Les limites de contrôles s'établissent via l'historique de données et se calculent à l'aide de la moyenne et de l'écart type σ . Elles sont calculées avec la formule suivante :

$$\text{Limites de contrôles} = \text{moyenne des résultats} \pm 3 \sigma$$

La carte de contrôle est ensuite analysée par la visualisation de la répartition des valeurs par rapport aux limites de contrôles et aux normes de conformité.

- les valeurs situées hors des limites de contrôles sont des valeurs « hors tendance »,
- les valeurs en dehors des normes de conformités sont résultats non conformes.

Les cartes de contrôles s'inscrivent dans une démarche de maîtrise statistique des procédés (MSP) et permettent de juger de la répétabilité des résultats entre les différents lots produits.

Les résultats obtenus par le fournisseur peuvent aussi être comparés avec les résultats obtenus par le fabricant lors du contrôle à réception à la matière. C'est justement ce type de contrôle qu'il peut être intéressant de rationaliser.

L'analyse de l'historique va permettre de mettre en évidence des biais analytiques par rapport au fournisseur ou au contraire, une adéquation entre son BA et celui du fabricant. Cette comparaison doit être opérée pour chaque item du BA du fabricant dans le cas où il effectue le contrôle. Pour comparer les valeurs, on peut par exemple calculer le coefficient de variation (CV) entre les deux valeurs obtenues pour le même lot.

Le CV est obtenu avec la formule suivante : $CV = \frac{\text{écart-type}}{\text{moyenne}} * 100$

Le résultat est généralement jugé similaire entre les deux valeurs si le CV est inférieur ou égal à 2 %. Cette valeur peut varier en fonction des normes internes du fabricant.

L'ensemble des données collectées pour l'historique de chaque matière ou composant entrant dans la formulation du dispositif va permettre par la suite de justifier l'allègement de contrôles.

II.2.2.2. Historique des produits fabriqués

A l'instar des matières premières, un historique des contrôles analytiques sur les intermédiaires de fabrication et sur le produit fini va permettre de mettre en évidence la variabilité des résultats entre les différents lots de dispositifs fabriqués sur une période d'étude.

L'analyse de l'historique évalue la variation entre les items déjà analysés sur les matières premières puis à nouveau contrôlés sur le produit fini. Cette étape sert à détecter les contrôles ne nécessitant pas de double vérification et pouvant être rationalisés.

L'historique du produit inclut également les éventuels résultats hors spécifications (RHS ou plus communément OOS issu de l'anglais *Out Of Specifications*) ayant été détectés. Il est important de les recenser car ils vont impacter la décision finale d'allègement. Un OOS non confirmé récurrent ou une difficulté particulière à réaliser une analyse en interne peut par exemple justifier la décision d'externalisation ou de reprise du résultat fournisseur pour ladite analyse.

Parmi les autres éléments pertinents, les déviations ayant eu un impact sur le dispositif lors de sa fabrication, de son conditionnement ou son contrôle sont à analyser. Une déviation est une situation où l'on se trouve en écart par rapport à la réglementation ou à une spécification interne. L'analyse des déviations et de leur récurrence permet de mettre en évidence des failles ou des dérives dans les procédés. Ces éventuelles dérives peuvent faire l'objet d'une enquête complémentaire qui aura un poids dans l'argumentaire sur les décisions d'allègements.

Enfin, recenser les réclamations relatives au dispositif reçues des utilisateurs présente l'avantage de mettre en lumière les problématiques rencontrées par les utilisateurs. Il s'agit par exemple de dysfonctionnements mécaniques, allégations d'inefficacité ou insatisfaction vis-à-vis des attendus.

II.2.3. Choix de l'allègement

L'allègement de contrôles est une décision prise au sein de l'équipe pluridisciplinaire. Elle va généralement inclure :

- le responsable du projet qui apporte ses connaissances sur le produit, le procédé de fabrication et l'analyse de risques réalisée,
- l'expert Contrôle Qualité qui détient la connaissance sur la pertinence des contrôles analytiques mais aussi sur les contraintes qu'ils impliquent et les moyens humains et matériels dont il dispose,
- l'expert Assurance Qualité qui s'assure que les choix opérés n'auront pas d'impact sur la qualité du dispositif et son aptitude à satisfaire aux exigences de l'utilisateur,
- l'expert Affaires Réglementaires qui détient la connaissance sur la réglementation en vigueur et s'assure que les décisions prises satisferont aux exigences applicables au DM.

L'allègement de contrôles se fait au regard de plusieurs éléments et se détermine en répondant à diverses questions :

- ✓ La valeur ajoutée du contrôle : l'analyse est-elle pertinente ? Quelles informations le test apporte-t-il ? Sont-elles indispensables pour cette matière et/ou pour ce dispositif ? Ce contrôle est-il réalisé également à un autre moment (MP, SF, PF, en cours de production) ?
- ✓ La complexité de l'analyse : les conditions matérielles et environnementales sont-elles favorables à la réalisation de l'analyse ? Vaut-elle l'investissement en termes de coûts d'analyse et de main d'œuvre ?
- ✓ La formation des techniciens : le personnel détient-il les compétences et connaissances nécessaires à la réalisation du contrôle ?

Ces questions se posent pour chaque item contrôlé et aboutissent à une prise de décision sur le type de rationalisation souhaité pour chaque matière première, intermédiaire de fabrication ou produit fini :

- La première option est le passage en sous-traitance où le fabricant va avoir recours aux services d'un prestataire analytique à qui il va déléguer la réalisation d'une analyse. Cette option peut s'envisager lorsque que la complexité de l'analyse est avérée et que le fabricant a attribué une cotation favorable à ce sous-traitant au regard des résultats obtenus, de ses pratiques et de la contractualisation en place.
- La deuxième option est l'internalisation du contrôle envisageable pour l'analyse d'un item critique au regard de l'analyse des dangers ou des exigences vis-à-vis de l'utilisateur. La réalisation de ce contrôle par le fabricant implique d'avoir à disposition la main d'œuvre qualifiée et les réactifs nécessaires à l'analyse dans les conditions optimales.
- La troisième option est l'analyse selon un plan de contrôles qui peut être instauré pour suivre certains items selon une planification définie. Il s'agit par exemple de contrôler un lot fabriqué sur dix en réalisant des analyses pour lesquelles une reprise du résultat fournisseur avait été décidée pour le contrôle de routine.
- La quatrième option est la suppression du contrôle s'il n'apporte aucune réelle valeur ajoutée. Une suppression doit être argumentée au regard de l'analyse de risque et justifiée par la maîtrise du procédé ou le maintien d'autres analyses apportant une information équivalente.

- Dans le cas d'une matière première, la reprise du résultat obtenu par le fournisseur peut également s'envisager. Ce choix ne peut s'opérer qu'en ayant une confiance solide en son fournisseur et au regard de la contractualisation établie et de l'historique de contrôle analysé sur la matière.

Il apparaît donc clairement que pour chaque décision d'allègement, un ensemble de prérequis est nécessaire, ce qui souligne le caractère indispensable du travail de collecte de données et d'état des lieux réalisé en amont.

Dans le cas du produit fini, la stratégie vise à prendre pour acquis ce qui est déjà validé. C'est à dire ne pas reconstruire tous les items déjà analysés sur les matières premières et donc procéder à la suppression des doubles contrôles. Cela ne peut s'envisager uniquement que si on a su prouver que la maîtrise de la fabrication ne remettait pas en question la caractéristique contrôlée et que cette dernière était maîtrisée.

Les décisions de rationalisation peuvent être formalisées sous forme de tableau « *Avant / Après* » qui reprend les modalités contrôles existantes pour chaque analyse et celles à l'issue de l'allègement.

En somme, les décisions d'allègement de contrôles se prennent au regard de la valeur ajoutée de l'analyse, des contraintes qu'elle impose et des moyens financiers et humains dont dispose le fabricant. Chaque rationalisation adoptée doit faire l'objet d'une justification argumentée et formalisée par l'équipe du projet en s'appuyant sur toute l'étude préliminaire réalisée et les connaissances engrangées en amont sur le produit, les composants, le procédé et les fournisseurs.

II.3. MODALITES DE MISE EN ŒUVRE D'UN ALLEGEMENT DE CONTROLES

Une fois que la stratégie de rationalisation est clairement définie et que toutes les décisions ont été justifiées et formalisés, l'allègement de contrôles peut être mis en œuvre. La stratégie doit être encadrée par un ensemble d'outils qui seront décrits au cours des paragraphes suivants.

II.3.1. Documentation

Selon la philosophie pharmaceutique, toute rationalisation doit être justifiée et encadrée. Elle doit être formalisée avec la rédaction de documents permettant d'apporter la preuve de sa maîtrise. Cela permet également de laisser une trace à l'attention des futurs collaborateurs. En effet, la perte de la connaissance de l'historique sur un produit dû au départ de l'entreprise des personnes ayant travaillé sur le sujet est un risque pour le futur et une perte de productivité.

Voici une proposition d'architecture documentaire pouvant être utilisée pour tracer le travail effectué.

En premier lieu, après élaboration et rédaction, l'analyse de risque doit être approuvée par l'équipe projet. Le but de ce document est de prouver la maîtrise du procédé, la connaissance du produit et la gestion des risques identifiés. Ce document pourra être également présenté aux ON ou autorités, il s'agit de l'analyse de risques réglementaire que tout fabricant doit posséder lorsqu'il fabrique un DM.

Dans un deuxième temps, un « rapport de rationalisation des contrôles » pourra être rédigé. Il contiendra le résumé des décisions prises et les argumentations associées. Il devra être approuvé avant la mise en œuvre des allègements.

De plus, la mise en œuvre d'allègement de contrôles va avoir un impact sur la documentation permettant la réalisation des analyses.

Il s'agit tout d'abord de la modification des monographies de contrôle. Une monographie est un document regroupant les éléments permettant de réaliser des contrôles analytiques et l'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle optimal de la qualité du produit analysé.

Le second type de document devant être mis à jour suite à l'allègement est le bulletin d'analyse. Les bulletins d'analyse sont des documents d'enregistrement et de traçabilité des résultats des contrôles effectués. Un BA va de pair avec la monographie de contrôle et doit

contenir tous les items analysés ou pour lesquels un résultat est attendu, qu'il s'agisse d'un résultat d'une analyse réalisée en interne ou issu d'un certificat d'analyse du fournisseur ou d'un prestataire analytique. Chaque lot de produit va avoir un BA qui lui est propre.

Pour une gestion optimale des documents impactés par l'allègement de contrôles, le fabricant se doit de posséder un système documentaire robuste.

Le processus de gestion du système documentaire a pour objectif de créer, mettre à jour et maîtriser la documentation. Il est adapté aux activités réalisées et à la réglementation en vigueur. Cela sous-entend qu'il puisse permettre le *versioning*, une visibilité sur l'historique des mises à jour et l'identification claires des approbateurs.

Le fabricant doit s'assurer que son système documentaire est à jour en fonction des pratiques opérées, de l'état de l'art et de la réglementation. Pour ce faire, il peut s'équiper d'un système de gestion électronique documentaire (GED).

Le BA peut également être informatisé et donc inclut dans un progiciel de gestion intégrée (ERP issu de l'anglais *Enterprise Resource Planning*) qui doit également permettre le *versioning* et l'indentification de l'approbation.

II.3.2. Maîtrise du changement

La mise en œuvre de l'ensemble des conclusions de la rationalisation de contrôle est tracée via un une maîtrise du changement.

Un changement est défini comme toute modification planifiée d'une organisation, d'un système, d'un produit, d'un procédé ou de documents associés.

Une maîtrise du changement doit permettre, en évaluant les impacts et les risques d'une modification, d'initier un plan d'actions qui garantit la maîtrise du système. Toutes les actions de changement y sont donc rassemblées (plan d'allègement, modification des monographies et bulletins d'analyses et enregistrement du premier lot impacté).

Le premier lot impacté par l'allègement de contrôles sera ainsi enregistré ainsi que toutes les actions qui sont menées.

Le changement sera également documenté avec les impacts engendrés par la mise en œuvre de l'allègement : analyses des impacts sur le produit et des impacts réglementaires. La maîtrise du changement permet d'évaluer les conséquences induites après mise en œuvre de l'allègement de contrôles, et donc d'en apprécier l'efficacité et les effets délétères éventuels.

Pour ce faire, la maîtrise du changement peut être gérée et suivie à l'aide d'un outil informatique de management de la qualité (tels que Qualios, Trackwise ou encore Qualishare) comme il est d'usage dans l'industrie pharmaceutique.

II.3.3. Formation

Le responsable du service Contrôle Qualité a pour responsabilité de recueillir les besoins en formation au sein de son équipe. Il s'assure que chaque collaborateur dispose de la formation initiale, de l'expérience et des qualifications requises à l'exercice de ses fonctions.

Les techniciens chargés de la réalisation des analyses doivent prendre connaissance des documents modifiés suite à l'allègement de contrôles. Cette prise de connaissance peut se faire grâce à l'outil de gestion documentaire sur lequel le collaborateur signe électroniquement un accusé de prise de connaissance du document.

Informé le personnel sur la stratégie développée est indispensable, ceci permet un retour descendant sur le projet qui a été mis en œuvre. Mais surtout, il est crucial que ceux qui appliquent l'allègement, en particulier les techniciens d'analyses comprennent quelle a été la démarche souhaitée et ses raisons, afin qu'ils n'aient pas dans l'idée que leur travail antérieur était inutile. Cette communication permettra aussi de les sensibiliser sur l'attention nécessaire à la réalisation des contrôles restants.

Informé les collaborateurs tend à les impliquer dans les projets et développer la culture de l'entreprise. La communication sur le projet peut se faire sous forme de poster affiché dans l'entreprise dans un lieu stratégique visible de tous.

II.3.4. Revue du système

La stratégie mise en œuvre doit être revue régulièrement pour s'assurer qu'elle est toujours maîtrisée. Divers processus de management de la qualité permettent cette revue.

Si des impacts délétères sont constatés sur le dispositif lors des différentes étapes de production et de contrôle, les anomalies sont suivies via le processus de gestion des déviations. Les anomalies rencontrées sont alors évaluées selon leur impact sur le produit, l'utilisateur et la réglementation et vont permettre par la suite d'alimenter l'analyse de risques. La décision d'un retour en arrière par rapport à l'allègement du contrôle devra être prise via le processus de gestion de la déviation et de ses impacts.

Des effets néfastes peuvent être remontés via des réclamations venant des utilisateurs ou de professionnels de santé. Ces impacts sur la qualité du dispositif sont à prendre en compte et servent à alimenter l'analyse de risque. Celle-ci doit être revue et mise à jour si des

modifications ont lieu sur les procédés, les composants et matières premières (par exemple lors d'un changement de fournisseur).

La revue de l'analyse de risques immédiatement après la prise de décisions sur l'allègement de contrôles doit permettre d'évaluer l'impact sur la maîtrise du procédé. Celle-ci peut se faire via une action de la maîtrise du changement décrite précédemment.

Un des outils principaux de maîtrise de la qualité est la Revue Qualité Produit (RQP). Il s'agit d'un document permettant une revue des données principales relatives à un DM concernant la production, le contrôle qualité, la réglementation et l'assurance qualité. L'objectif de la RQP est l'évaluation de la robustesse du procédé de production, des paramètres critiques de production et des axes d'amélioration possible. Ainsi, l'analyse de la RQP du dispositif doit être conduite de manière régulière et permettre l'identification des points d'amélioration à mettre en œuvre et ainsi alimenter la revue du système d'allègement en place.

La revue du système doit être prévue et réalisée régulièrement pour s'assurer que la maîtrise est toujours efficace et qu'il n'y a pas de dérive au cours du temps.

L'efficacité du système est donc suivie via les processus de gestion des anomalies, suivi des réclamations, audits internes et maîtrise du changement. De plus, une révision de la stratégie peut être planifiée selon un délai fixé lors de la mise en place initiale (par exemple tous les deux ou trois ans) et peut impliquer la réalisation de contrôles exceptionnels.

Bien que présentant de nombreux avantages pour les industriels, une démarche de rationalisation des contrôles se révèle être un processus long et fastidieux à mettre en place. Néanmoins, si la démarche est initiée par l'entreprise, c'est que l'investissement sera rentable.

Elle nécessite en amont un profond travail d'analyse et des connaissances solides sur le produit, le procédé de fabrication et les tierces parties impliquées. Ce n'est qu'une fois cet exercice préliminaire achevé qu'il est possible de s'engager dans la mise en œuvre d'allègement de contrôles.

Toutefois, cette étude ne s'est intéressée jusque-là qu'à l'aspect théorique de cette approche. La pratique illustrant la théorie, il sera opportun de pouvoir apprécier l'application de cette stratégie sur un cas concret d'analyse de risque et de rationalisation des contrôles sur un dispositif médical.

III. PARTIE III

CAS D'APPLICATION A UN DISPOSITIF MEDICAL

Cette troisième partie se veut être la transposition de la théorie de la stratégie de rationalisation des contrôles présentée au chapitre précédent, à la pratique appliquée à un dispositif médical.

Par soucis d'exactitude et de rigueur, ce cas concret n'a pas été inventé de toutes pièces. Cette démarche a été mise en œuvre dans un cadre professionnel sur un dispositif médical fabriqué et conditionné au sein d'une industrie pharmaceutique.

Néanmoins, pour des raisons de confidentialité et d'aide à la lecture, le nom de certaines matières, les quantités, et l'identification des fournisseurs ont été modifiés et/ou supprimés.

III.1. CONTEXTE

Cette première partie décrit le contexte d'application de cette stratégie de rationalisation des contrôles analytiques sur un dispositif médical sous forme de spray utilisé comme substitut salivaire. Cette stratégie a été initiée au sein d'un site de production pharmaceutique appartenant au groupe Pierre Fabre et à l'entité Pierre Fabre Médicament.

III.1.1. Le site de fabrication

Cette stratégie d'allègement de contrôles a donc été développée et mise en œuvre au sein d'un site de production pharmaceutique où sont fabriqués médicaments, compléments alimentaires, cosmétiques et dispositifs médicaux.

Le site dispose d'un laboratoire de contrôle qualité interne où sont contrôlés les différents produits fabriqués, relevant des divers statuts.

La spécificité du site réside dans la fabrication et le conditionnement de petites tailles de lots : polyvalence, adaptabilité et réactivité sont donc ses atouts majeurs.

Le site produisant différentes classes de produits finis, il est soumis à plusieurs référentiels réglementaires :

- Code de la Santé Publique (CSP)
- Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
- Règlement 2017/245 et norme ISO 14385 pour les dispositifs médicaux
- Bonnes pratiques de fabrication cosmétiques et ISO 22716.

Il est par conséquent également soumis à différentes autorités telles que :

- A.N.S.M. : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, qui est chargée entre autres, d'inspecter les sites de production pharmaceutiques et de délivrer une autorisation d'ouverture d'établissement.
- A.F.S.S.A. : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments dont le contrôle s'exerce dans le cadre de la production de compléments alimentaires.
- D.G.C.C.R.F. : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

Cet établissement répond donc aux normes qualité nationales, européennes et internationales garantissant le respect de l'hygiène, de la sécurité et de l'environnement ; et permettant une production satisfaisant aux exigences qualité et réglementaires.

III.1.2. Le dispositif médical

Une sécheresse buccale (xérostomie) prolongée peut avoir des effets néfastes sur la qualité de vie et la cavité buccale. Elle doit être prise en charge de façon à éliminer les causes éventuelles, à soulager les symptômes et à prévenir l'apparition de caries.

Différents produits de parapharmacie, en particulier des dispositifs médicaux, jouant le rôle de substituts salivaires, de lubrifiants ou d'humidifiants peuvent être proposés pour combattre une sécrétion salivaire insuffisante. A base d'ingrédients tels que des esters de glycérol, de la carboxyméthylcellulose, de la povidone ou de l'acide hyaluronique, ils se présentent sous forme de gels, de sprays, de solutions pour bains de bouche ou encore de gommes à mâcher. Ils peuvent apporter un soulagement pendant une courte période. (30)

Le dispositif étudié est Elgydium Clinic Xeroleave® un substitut salivaire sous forme de spray lubrifiant destiné au soulagement de la xérostomie associée à des hyposialies ou asialies (absence ou manque de salive) qu'elles soient d'origine médicamenteuse ou radiothérapeutique. (31) Ce dispositif médical est fabriqué, conditionné, et contrôlé et libéré par le site de production.

Au regard de la population ciblée par ce DM, dans la suite de ce document le terme d'*utilisateur* applicable à tous les DM de façon générale sera remplacé par *patient*, plus adapté au dispositif étudié.

De plus, pour rendre la lecture plus agréable, le nom sera contracté et le produit sera nommé ECX dans les paragraphes suivants.

III.1.3. Initiation de la démarche

L'enjeu principal pour lequel cette stratégie a été initiée est commun à tous les fabricants, il s'agit de l'enjeu économique, explicité en partie II de cette thèse.

De façon plus spécifique, sur le site, le service Assurance Qualité est favorable à la rationalisation des contrôles profitable aux gains de l'entreprise tant que le maintien de la qualité au juste niveau est garanti et que la sécurité du patient n'est pas remise en question.

Sur le site, cette stratégie a été initiée car à l'origine le produit a été industrialisé selon le processus utilisé pour les médicaments, avec le contrôle des matières premières par défaut défini selon les critères de la PE.

L'analyse de risque choisie dans cette stratégie de rationalisation des contrôles des dispositifs médicaux est une HACCP. L'HACCP est basée sur l'anticipation des risques et la

prévention par la mise en place de moyens de maîtrise plutôt que sur l'inspection et le contrôle du produit fini.

Ce type d'analyse a été privilégié car il inclut dans ses principes de base la connaissance du produit, des composants et du procédé de fabrication, principes faisant partie intégrante des prérequis fondamentaux de la démarche d'allègement de contrôle présentée en partie II.

III.2. ANALYSE DE RISQUE HACCP

L'HACCP est une méthode d'analyse des dangers pour déterminer les points critiques d'un procédé afin d'identifier et de mettre en place les actions préventives nécessaires à leur maîtrise.

Issue du domaine agro-alimentaire, elle repose sur 7 principes :

- Procéder à une analyse des dangers.
- Déterminer les points critiques pour la maîtrise (CCP).
- Fixer le ou les seuil(s) critique(s).
- Mettre en place un système de surveillance permettant de maîtriser les CCP.
- Déterminer les mesures correctives à prendre lorsque la surveillance révèle qu'un CCP donné n'est pas maîtrisé.
- Appliquer des procédures de vérification afin de confirmer que le système HACCP fonctionne efficacement.
- Constituer un dossier dans lequel figureront toutes les procédures et tous les relevés concernant ces principes et leur mise en application. (32)

Outre les étapes communes à différentes analyses de risques telles que la connaissance du procédé, du produit, des matières et des fournisseurs présentées précédemment, l'HACCP se base sur les programmes de prérequis (PrP issu de l'anglais Pre-requisite Program).

Les PrP sont des conditions et activités de base appliquées aux infrastructures, au personnel et à l'environnement de travail, nécessaires pour maintenir les conditions d'hygiène requises.

Dans le rapport HACCP, il s'agit donc de lister l'ensemble des procédures applicables au DM étudié se rapportant à chacun des 12 PRP définis selon la charte Synadiet :

- PRP1 : Conception et entretien des locaux et équipements
- PRP2 : Lutte contre les nuisibles
- PRP3 : Gestion des déchets
- PRP4 : Nettoyage / désinfection des locaux et équipements
- PRP5 : Maitrise des températures des locaux de stockage
- PRP6 : Maitrise de la Qualité de l'air
- PRP7 : Maitrise de la Qualité de l'eau
- PRP8 : Santé et Hygiène du personnel
- PRP9 : Formation du personnel
- PRP10 : Maitrise des fournisseurs et sous-traitants / Gestion des achats
- PRP11 : Gestion du stock et numérotation des lots
- PRP12 : Gestion du Transport

La liste des documents inclus dans ces PRP est disponible en annexe 3.

L'étude HACCP s'articule en 12 étapes présentées dans le tableau suivant :

ETAPES	PHASES	PROCEDURE HACCP
1	Phases préliminaires	Constituer l'équipe HACCP
2		Décrire le produit
3		Déterminer les usages attendus
4		Elaborer le diagramme de fabrication
5		Vérifier l'exactitude du diagramme sur le terrain
6	Analyse des dangers	Identifier les dangers et moyens de maîtrise
7	Caractérisation des points critiques	Identifier les points critiques de contrôle CCP
8		Etablir les limites critiques
9	Surveillance du système	Etablir un système de surveillance des CCP
10		Etablir des actions correctives pour les CCP
11		Vérifier et valider le système
12	Vérification de la performance du système	Etablir un système d'enregistrement et de documentation

Tableau 3 : Etapes de l'HACCP

Ces différentes étapes sont décrites dans les paragraphes qui suivent.

III.2.1. Champ de l'étude et constitution de l'équipe

Définir le champ de l'étude permet de cibler clairement le produit et le procédé de fabrication qui seront étudiés.

Cette étude HACCP ne concerne que ECX et son procédé de production. L'étude s'étend de la réception des matières premières et articles de conditionnement jusqu'à la libération du lot de produits finis, en passant par la fabrication, le conditionnement et l'expédition du produit fini au centre de distribution du groupe. La distribution du produit aux patients n'est pas gérée par cette analyse.

Pour mener à bien le projet, il est nécessaire d'y associer les ressources humaines nécessaires. En effet, pour un travail efficace et pertinent, l'équipe doit être composée des métiers intervenants dans les différentes étapes de la vie industrielle du produit. Les membres de l'équipe détiennent donc les connaissances, le savoir-faire et les qualités requises propres au périmètre de leur métier.

Ainsi, l'équipe projet, pluridisciplinaire, a été constituée de la façon suivante :

FONCTION	JUSTIFICATION DE COMPETENCES
Chargée Assurance Qualité	Chef de projet Connaissance du cadre réglementaire et normatif des dispositifs médicaux Bonnes Pratiques de Fabrication
Chargée Assurance Qualité	Ingénieur en génie biologique Garant de la méthode Bonnes Pratiques de Fabrication
Responsable Contrôle Qualité	Pharmacien Procédés d'analyses physico chimiques et microbiologiques Bonnes Pratiques de Laboratoire
Responsable Assurance Qualité	Pharmacien Dangers spécifiques aux produits étudiés Bonnes Pratiques de Fabrication
Chef de secteur fabrication	Dangers spécifiques aux produits étudiés Connaissances techniques des matières premières, des procédés de fabrication, du semi-fini
Chefs de secteur conditionnement	Dangers spécifiques aux produits étudiés Connaissances des procédés de conditionnement, du produit fini

Tableau 4 : Constitution de l'équipe HACCP

Ayant choisi de rédiger cette thèse sur ce sujet, il m'a été confié le rôle de chef de projet.

Lors de la première réunion de travail, une information a été apportée à tous afin de rappeler les principes de l'HACCP.

III.2.2. Connaissance du produit

L'étape suivante est de bien connaître son produit. L'objectif est de collecter un maximum d'informations pertinentes telles que sa description, les allégations du packaging, les informations d'utilisation et les historiques de contrôle du produit et des matières premières.

III.2.2.1. Description du produit

Le produit ECX est un dispositif médical de classe I marqué CE en 2015.

Il s'agit d'un substitut salivaire sous forme de spray. Il contribue au soulagement de la sécheresse buccale (xérostomie) associée à un manque ou absence de salive (hyposialie ou asialie) d'origine médicamenteuse ou radiothérapeutique et de la sécheresse buccale du sujet âgé.

Le produit est composé de 13 matières, seul l'allègement de certaines d'entre elles sera détaillé dans les paragraphes suivants.

La formule du produit est présentée dans le tableau suivant :

MATIERE	QUANTITE
Matière Première X	XXXXX
GLYCEROL	450000 g
GOMME XANTHANE	5000 g
Matière Première X	XXXXX
Matière Première X	XXXXX
ALCOOL BENZYLIQUE	9000 g
Matière Première X	XXXXX
Matière Première X	XXXXX
Matière Première X	XXXXX
SORBATE DE POTASSIUM	5400 g
Matière Première X	XXXXX
Matière Première X	XXXXX
EAU PURIFIEE	785900 g
Poids net théorique	XXXXX

Tableau 5 : Formule du mélange

III.2.2.2. Informations d'utilisation

Les informations à l'attention du patient permettant l'utilisation attendue du dispositif sont issues de la notice se trouvant dans l'étui. (31)

En quels cas l'utiliser ?

ECX est un substitut salivaire sous forme de spray lubrifiant. Il est destiné au soulagement de la sécheresse buccale (xérostomie) associée à un manque ou absence de salive (hyposialie ou asialie) d'origine médicamenteuse ou radiothérapeutique et de la sécheresse buccale du sujet âgé.

La formulation ECX Spray est adaptée aux bouches sèches. Elle respecte le milieu buccal afin de préserver une bonne santé bucco-dentaire :

- pH physiologique (proche du pH de la salive),
- sans SLS (lauryl sulfate de sodium),
- sans alcool,
- sans sucre,
- contient du xylitol qui contribue à la protection contre la déminéralisation,
- goût neutre et agréable (sans arôme artificiel, sans colorant).

Comment agit-il ?

ECX remplace temporairement la salive. Le **Mouth Lubricating Complex**[®] (brevet déposé) issu de la recherche Pierre Fabre recouvre l'ensemble de la muqueuse buccale formant un film lubrifiant et humectant. Son efficacité est démontrée cliniquement.

Ce dispositif :

- soulage immédiatement et durablement les inconforts liés à la sécheresse buccale,
- lubrifie durablement,
- protège les muqueuses contre les agressions.

Comment l'utiliser ?

Lors de la première utilisation, amorcer la pompe en appuyant plusieurs fois sur le bouton poussoir jusqu'au premier jet.

Pour chaque application : 1 pulvérisation à l'intérieur de chaque joue et 1 pulvérisation sur la langue. A utiliser aussi souvent que nécessaire dans la limite de 8 applications par jour.

A utiliser dans les 2 mois après la première utilisation.

Contre-indications

- Ne pas utiliser en cas d'allergie à l'un des composants
- Ne pas utiliser chez l'enfant.

III.2.2.3. Exigences et attendus

Les exigences vis-à-vis du produit ont été recensées dans un tableau, ce travail a été réalisé concernant les attendus sur les matières premières, les articles de conditionnement, le semi-fini et le produit fini. Cet état des lieux sera ainsi une première base pour envisager les dangers pouvant exister par rapport au produit et au patient au moment de l'étape de l'analyse des dangers.

Cette liste est disponible en Annexe 4.

III.2.2.4. Historique de contrôle sur les matières premières

L'analyse de l'historique sur les matières premières et les fournisseurs associés, doit être réalisée sur chaque matière, dans ce cas précis sur les 12 matières réceptionnées (l'eau purifiée est produite sur place). C'est un prérequis essentiel à la prise de décisions d'allègement de contrôles.

Tous les contrôles ont initialement été mis en place selon les critères de la PE. L'ensemble des items est contrôlé par le fabricant à réception de la matière, à l'exception de l'analyse du spectre d'absorption dans l'infrarouge qui est sous-traitée pour cause de manque de matériel.

III.2.2.4.2. Gomme xanthane

<u>ITEM CONTROLÉ</u>	<u>NORMES</u>	<u>ANALYSE REALISEE</u> <u>PAR</u>	<u>HISTORIQUE DE CONTRÔLE</u> <i>Lots 0001 à 0006</i>
1. CARACTERES			
- Poudre blanche ou blanc-jaune, à écoulement fluide	Conforme	Fabricant	Conforme
- Solubilités :			
▪ Eau	Soluble	Fabricant	Conforme
▪ Solvants organiques	Pratiquement insoluble	Fabricant	Conforme
2. IDENTIFICATION			
- Spectre IR	Conforme	Analyse sous traitée	Conforme
3. ESSAI			
- pH	6,0 à 8,0	Fabricant	Conforme
- 2-Propanol	≤ 750 ppm	Résultat fournisseur	Conforme
- CCM autres polysides	Positive	Fabricant	Conforme
- Perte à la dessiccation	≤ 15,0 %	Fabricant	Conforme
- Cendres totales	6,5 à 16,0 %	Fabricant	Conforme
- Viscosité	1200 à 1600 cP	Résultat fournisseur	Conforme
4. DOSAGE			
- Teneur en groupes pyruvoyles par spectrophotométrie UV/Visible (sur substance desséchée)	≥ 1,5 % (m/m)	Fabricant	Conforme
5. CONTAMINATION MICROBIENNE			
- DGAT	≤ 10 ³ UFC / g	Fabricant	Conforme
- DMLT	≤ 10 ² UFC / g	Fabricant	Conforme

Tableau 7 : Historique des contrôles analytiques de la gomme xanthane

Le fournisseur a été audité pour la dernière fois en septembre 2019, la conclusion de l'audit est très satisfaisante. Une fiche de spécifications à jour entre le fournisseur et le fabricant ainsi qu'un cahier des charges sont contractualisés.

Pour cette matière, plusieurs résultats sont déjà repris du bulletin d'analyse du fournisseur.

III.2.2.5. Historique de contrôle sur le produit fini

L'historique de contrôle sur le produit fini a été étudié sur l'ensemble des lots fabriqués ces cinq dernières années, soit sur une trentaine de lots. Sur le produit fini sont contrôlés par le laboratoire de contrôle qualité du site les caractères organoleptiques, le dosage des conservateurs par HPLC, la masse délivrée par pulvérisation, le pH et la contamination microbiologique.

Pour quatre de ces analyses, des cartes de contrôles ont été établies afin d'analyser l'évolution des résultats et être en mesure d'identifier les contrôles pouvant être allégés par la suite.

III.2.2.5.1. Contrôle de la masse délivrée par pulvérisation

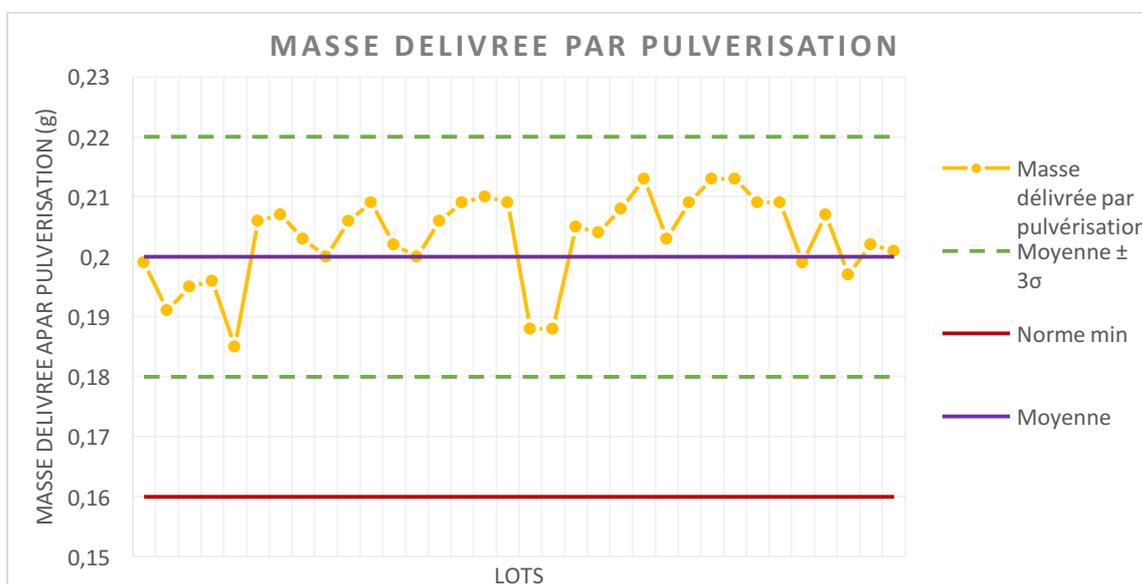


Figure 11 : Carte de contrôle de la masse délivrée par pulvérisation

Les masses délivrées par pulvérisation sont toutes comprises entre -3 sigma et +3 sigma par rapport à la moyenne des résultats. Les résultats obtenus ne sont jamais inférieurs à la valeur cible minimale de 0.160 g La masse délivrée par pulvérisation est donc maîtrisée par le développement du packaging et le choix des articles de conditionnement primaire.

III.2.2.5.2. Contrôle du pH

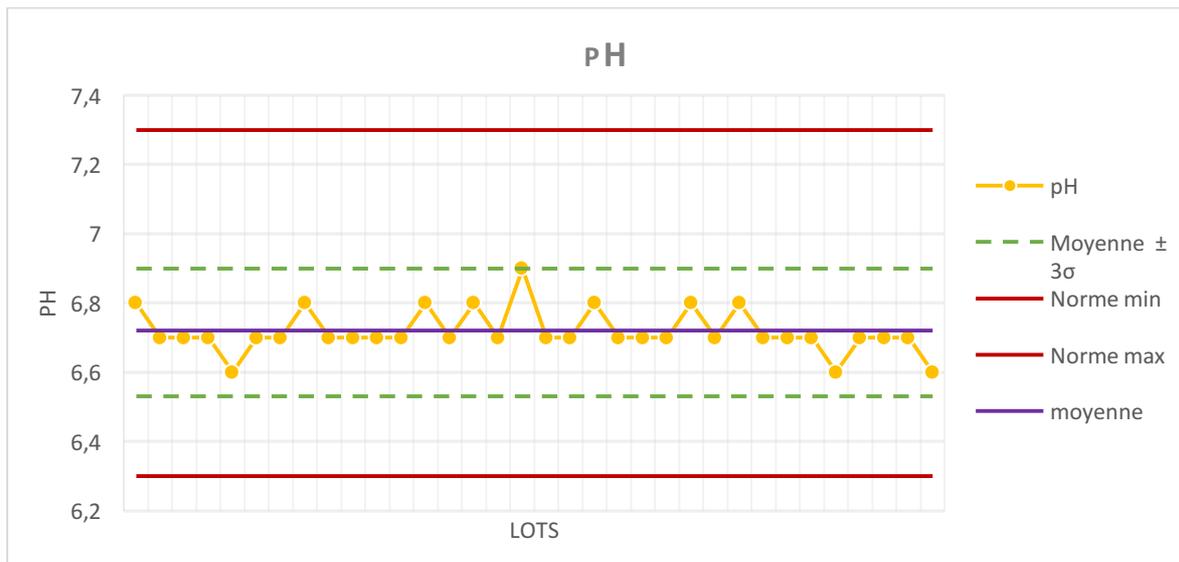


Figure 12 : Carte de contrôle du pH

Sur l'analyse de l'ensemble de lots produits les résultats du pH sont tous compris à entre +3 écarts types et -3 écarts type par rapport à la moyenne des résultats. De plus les résultats sont très stables et toujours dans les normes. Le pH du mélange est donc maîtrisé par la formule du produit et la qualité des matières premières.

III.2.2.5.3. Analyse de la carte de contrôle de la teneur en alcool benzylique

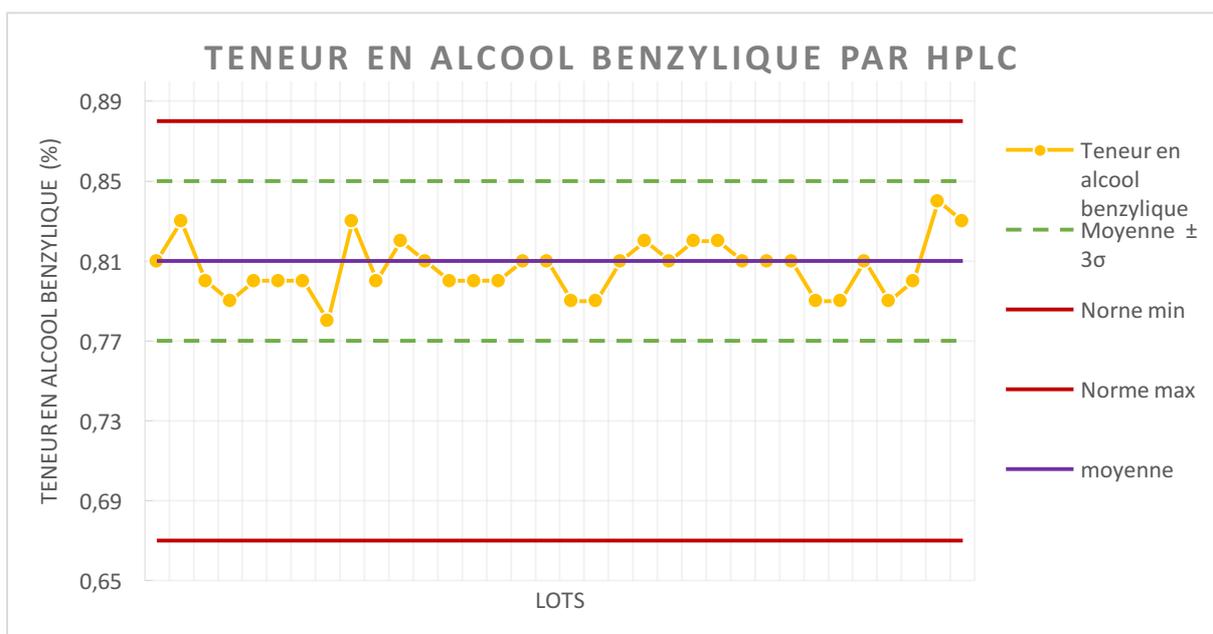


Figure 13 : Carte de contrôle de la teneur en alcool benzylique

L'alcool benzylique est un des conservateurs du produit. Sur l'analyse de l'ensemble de lots produits les résultats de la teneur en alcool benzylique sont tous compris à entre +3 écarts types et -3 écarts type par rapport à la moyenne des résultats. De plus les résultats sont très stables et toujours dans les normes. La teneur en alcool benzylique dans le mélange est donc maîtrisée par la fabrication du produit.

III.2.2.5.4. Analyse de la carte de contrôle de la teneur en sorbate de potassium

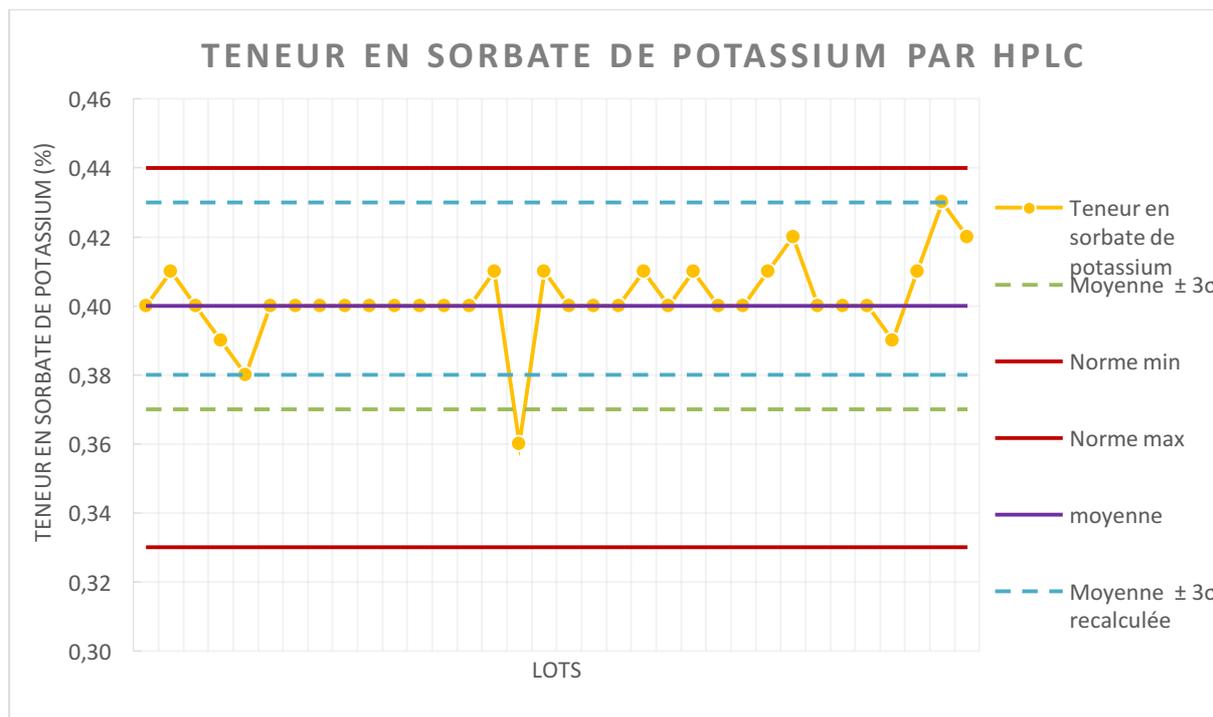


Figure 14 : Carte de contrôle de la teneur en sorbate de potassium

Le sorbate de potassium est un des conservateurs du produit. La norme supérieure et la moyenne + 3 écarts types sont confondues et l'ensemble des résultats est compris à l'intérieur des normes spécifiées. Sur l'analyse de l'ensemble de lots produits tous les résultats de la teneur en sorbate de potassium sauf un sont compris à entre +3 écarts types et -3 écarts type par rapport à la moyenne des résultats. Il se trouve que ce résultat hors tendance est dû à un problème d'injection très faible au niveau de l'HPLC lors de l'analyse de ce lot. Cependant, le résultat étant conforme, il n'a pas été invalidé et a été pris comme résultat à libération. Cet écart n'est donc pas représentatif de la fabrication du produit. Sans prendre en compte ce point, la valeur de la moyenne ± 3 écart-types a été recalculée et encadre tous les résultats (en bleu sur le graphique). La teneur en sorbate de potassium dans le mélange est donc maîtrisée par la fabrication du produit.

L'analyse des dosages en conservateurs, du pH et de la masse de produit délivrée a montré une stabilité des résultats sur la période d'étude (plus de trente lots fabriqués sur cinq ans). Depuis le début de la production de ce dispositif médical aucune non-conformité n'a eu lieu. De plus, l'étui et la notice ne font mention d'aucune allégation en termes de teneur en conservateurs et pH du mélange.

Cette analyse servira d'argumentaire pour les décisions d'allègement de contrôles.

III.2.3. Connaissance du procédé de fabrication

Afin de pouvoir identifier par la suite tous les dangers, il est crucial d'avoir une vision claire du circuit de production du DM délimité dans le champ de l'étude HACCP, c'est à dire de la réception des composants jusqu'à la libération des lots de produits finis.

La description méthodique des activités, de l'environnement, des équipements et du personnel impliqué permettra par la suite d'évaluer l'influence de ces différents éléments dans l'apparition des dangers.

Etant donné sa forme galénique, la fabrication d'ECX consiste en une succession d'étapes de pré-mélanges, d'agitations puis de transfert. Pour des raisons de confidentialité, le diagramme détaillé de l'étape de fabrication ne sera pas présenté dans ce document. Ce diagramme du procédé de fabrication a été vérifié sur le terrain par le chef de projet lors de la fabrication.

La fabrication du mélange liquide, à cause du nombre et des caractéristiques intrinsèques des matières mises en œuvre et des particularités du procédé (ordre d'introduction des matières, vitesses et durées d'agitation) est un procédé qualifié de complexe.

Après fabrication et stockage du mélange, vient la phase de conditionnement. Cette étape ne présente pas de complexité particulière.

Afin de mener à bien l'analyse de risque, le diagramme général de production recensant l'enchaînement des étapes de la réception des composants jusqu'à la libération du produit fini a été étudié.

Il est représenté sous forme de diagramme de flux dans le schéma qui suit :

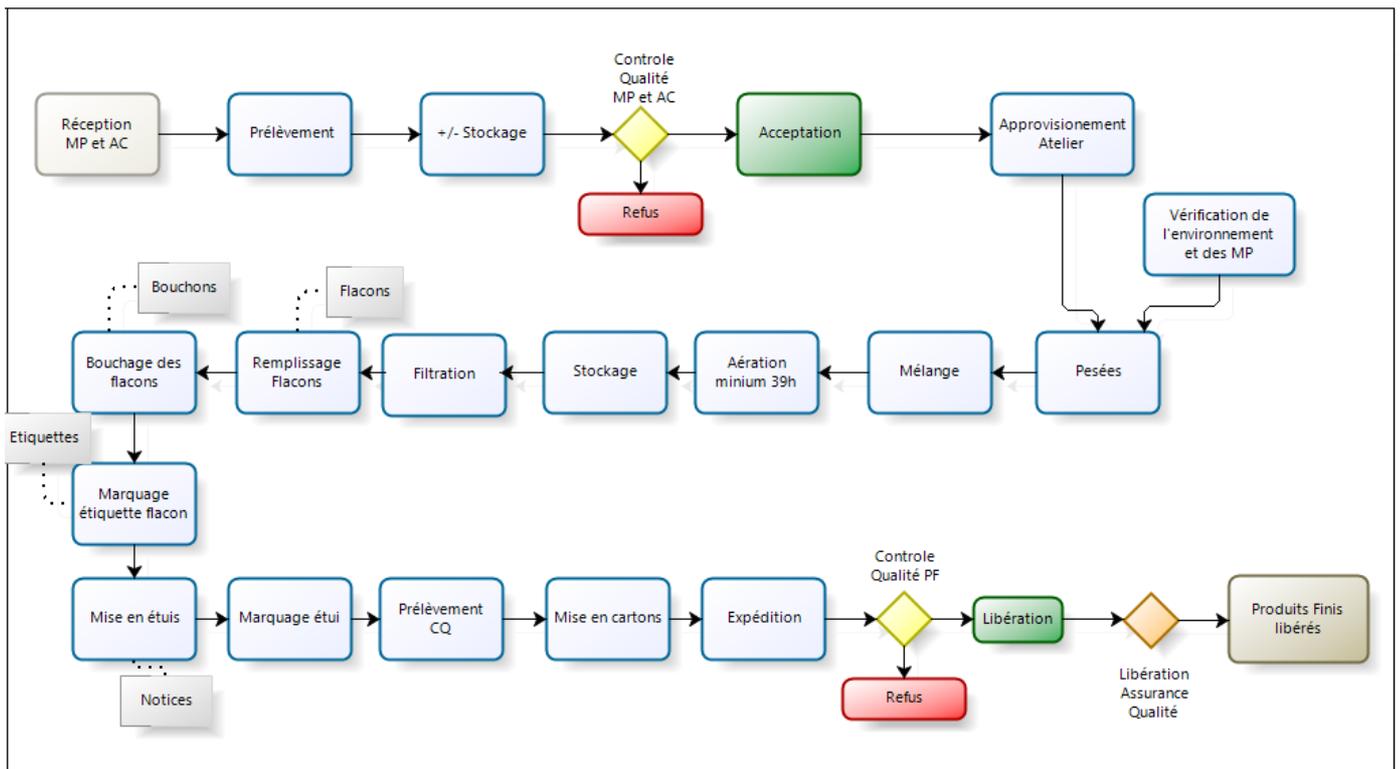


Figure 15 : Diagramme de production d'ECX

C'est ce diagramme macroscopique de l'enchaînement des étapes de production qui servira de fil conducteur pour l'analyse des dangers.

III.2.4. Analyse des dangers

A cette étape, il s'agit d'identifier les dangers potentiels auxquels on peut s'attendre à chacune des étapes en prenant en compte les intrants (matières premières, articles de conditionnement...), le procédé et les utilités entrant en contact avec le produit lors de la fabrication.

Un danger est défini comme un agent biologique, physique ou chimique, ou un état du produit qui pourrait avoir une incidence négative sur le patient ayant recours au dispositif.

Dans l'analyse, les dangers sont classés selon leur catégorie :

- Dangers chimiques
- Dangers physiques
- Dangers biologiques

Afin d'être exhaustifs dans la liste des dangers repérés, il a également été décidé de rechercher les dangers suivants :

- Dangers de présence d'allergènes
- Dangers réglementaires.

L'objectif est dans un premier temps d'identifier à chaque étape du diagramme de fabrication les dangers pouvant impacter le dispositif, et dans un second temps de les évaluer en termes de gravité pour le patient, de probabilité d'occurrence et de détectabilité possible avant libération des lots.

Chaque étape du procédé de production est décortiquée afin d'en dégager les dangers éventuels. Pour dresser une liste exhaustive des dangers relatifs au DM et à son procédé de fabrication, toutes les données collectées au cours des étapes précédentes ont été exploitées, ces étapes permettent de mieux dégager les causes et origines des dangers identifiés.

A chaque danger listé, les PrP qui lui sont applicables lui sont associés. Les mesures de maîtrises ou réduction du risque déjà en place dans le procédé étudié, mais non comprises dans les PrP, sont également recensées.

Si le danger est complètement maîtrisé par un ou plusieurs PrP en place, l'analyse s'arrête à ce stade. Sinon, l'acceptabilité de ce dernier doit être évaluée. La liste des PrP et les exemples de documents qu'ils comprennent est disponible en annexe 3.

Pour juger du caractère « acceptable » ou « inacceptable » d'un danger, une grille de cotation selon la gravité, la détectabilité et la fréquence du danger est utilisée. Elle est disponible en annexe 5.

Un danger inacceptable doit impérativement être maîtrisé. Si le danger est inacceptable et qu'aucune mesure n'est en place, il est judicieux de déterminer à cette étape les actions à mettre en place ainsi que les responsables et le délai de réalisation permettant de ramener le danger à un niveau acceptable. Une surveillance et une revue devront être instaurées pour s'assurer que la maîtrise du danger se déroule correctement. Ceci sera décrit dans les étapes suivantes de l'HACCP.

Ci-dessous sont présentés certains de ces dangers issus de la grille d'analyse HACCP, relevant de différentes étapes du procédé de fabrication, avec pour chaque danger identifié, les PrP applicables si le danger est géré par ces PrP, le calcul de l'indice de risque et les mesures de maîtrise associées.

Item	Etape du procédé / processus	5M	Danger potentiel	Cause du danger potentiel	Classe de Danger						PrP	Mesure de maîtrise	G	P	D	GxPxD	Acceptable / Non Acceptable	
					Sécurité Sanitaire ou Exigence Qualité	Chimique	Physique	Biologique	Allergène	Sécurité tox cité								Risque réglementaire
1	Transport MP	Matière	Dégradation des matières premières	Excursion température / Conditions de stockage pendant le transport (chocs etc...)	Exigence qualité	X	X					Non	Vérification de l'intégrité du contenant à réception et refus des contenants si ils sont détériorés. Réalisation de prélèvement et de contrôles des matières premières avant libération pour mise en œuvre.	3	1	2	6	Acceptable
6	Contrôle MP	Matière	Acceptation et mise en oeuvre d'une matière non conforme aux spécifications établies	Fournisseur / Transport / Stockage	Sécurité sanitaire	X		X		X	X	Non	Analyses réalisées sur prélèvements des produits reçus, par le CQ. Etape de libération des MP avant de pouvoir les déstocker et les utiliser en production. Si non-conformité : refus ou acceptation par dérogation avec analyse du risque	4	2	1	8	Acceptable au vu des moyens de maîtrise
15	Pesée	Méthode	Pesée de la mauvaise matière	Erreur d'inattention de l'opérateur, erreur d'identification de la MP	Exigence qualité	X			X			Non	Contrôle identification référence par ERP, réconciliation des matières pesées et déclarées, relecture du dossier de fabrication avant conditionnement, Pesée des matières une par une, relecture du dossier par l'assurance qualité.	4	1	2	8	Acceptable au vu des moyens de maîtrise
24	Fabrication	Méthode	Mélange non homogène	Durée ou vitesse d'agitation non respectée, dysfonctionnement, arrêt de l'agitateur	Exigence qualité	X						Non	Report sur le dossier de lot des durées et vitesses d'agitation, Vérification visuelle de l'homogénéité du mélange par l'opérateur, Maîtrise du procédé de mélange, Report sur le dossier de lot du contrôle de l'homogénéité par l'opérateur Procédé de fabrication validé	3	1	2	6	Acceptable
30	Fabrication	Matière	Perte de matière lors du transfert du contenant de MP pesée vers la cuve de mélange	Main d'œuvre, méthode, viscosité de la matière	Sécurité sanitaire	X						Non	Les parois des contenants des matières qui restent accrochées sont racées avec une spatule pour minimiser la perte de matière, Double pesée après transfert dans la cuve pour vérifier la quantité introduite	3	2	2	12	Acceptable
37	Conditionnement	Méthode	Mentions variables éronnées	Dysfonctionnement de l'équipement, erreur de paramétrage par l'opérateur	Sécurité sanitaire						X	Non	Réglage des mentions variables selon l'ordre de production. Vérification des mentions lors des contrôles au démarrage et horaires. Double contrôle au démarrage. Contrôle des articles de conditionnement lors de la relecture du dossier de lot par la production et l'assurance qualité.	3	2	2	12	Acceptable
48	Conditionnement	Méthode	Fiacon non étiqueté	Etiquette non déposée par l'équipement	Sécurité sanitaire	X					X	Non	Etiqueteuse qualifiée Contrôle présence étiquette 100 % par caméra avec éjection des flacons non étiquetés IPC horaire pour tester l'éjection des flacons non étiquetés	4	1	1	4	Acceptable au vu des moyens de maîtrise
50	Conditionnement	Matériel	Produit abimé	Dysfonctionnement de l'étuyeuse	Exigence qualité		X					Non	Ejection des flacons abimés Contrôles à 100% des étuis avant mise en caisse par l'opérateur en bout de ligne	3	2	2	12	Acceptable

Tableau 9 : Extrait de la grille d'analyse des dangers

A l'issue de cette analyse, 57 dangers ont été identifiés au cours des différentes étapes de production d'ECX allant de la réception des composants jusqu'à la libération du produit fini. Parmi ces dangers, 43 ne sont pas maîtrisés par les programmes de prérequis, mais tous sont évalués comme étant acceptables selon la cotation effectuée d'après la grille présentée et en tenant compte des mesures de maîtrise en place, supplémentaires aux PrP.

III.2.5. Détermination des points critiques pour la maîtrise

Lors de l'étape précédente la recherche des dangers n'a pas révélé de dangers potentiels pour lesquels aucun moyen de maîtrise n'est en place et devant absolument être instauré.

Néanmoins, selon les principes de l'HACCP l'étape suivante consiste à déterminer à quels stades de la production il est impératif de surveiller la maîtrise correcte du danger. Ces étapes ou opérations nécessitant une surveillance accrue sont nommés points critiques pour la maîtrise du danger (CCP issu de l'anglais Critical Control Point).

Pour aider à la détermination des CPP, un arbre de décision proposé par le Codex Alimentarius est utilisé. Cet outil consiste en une série de questions conçues pour apprécier si une surveillance est requise afin d'assurer la maîtrise du danger identifié comme étant inacceptable à une étape donnée.

Ci-après l'arbre de décision applicable aux dangers issus du procédé, utilisé dans la méthode HACCP (32) :

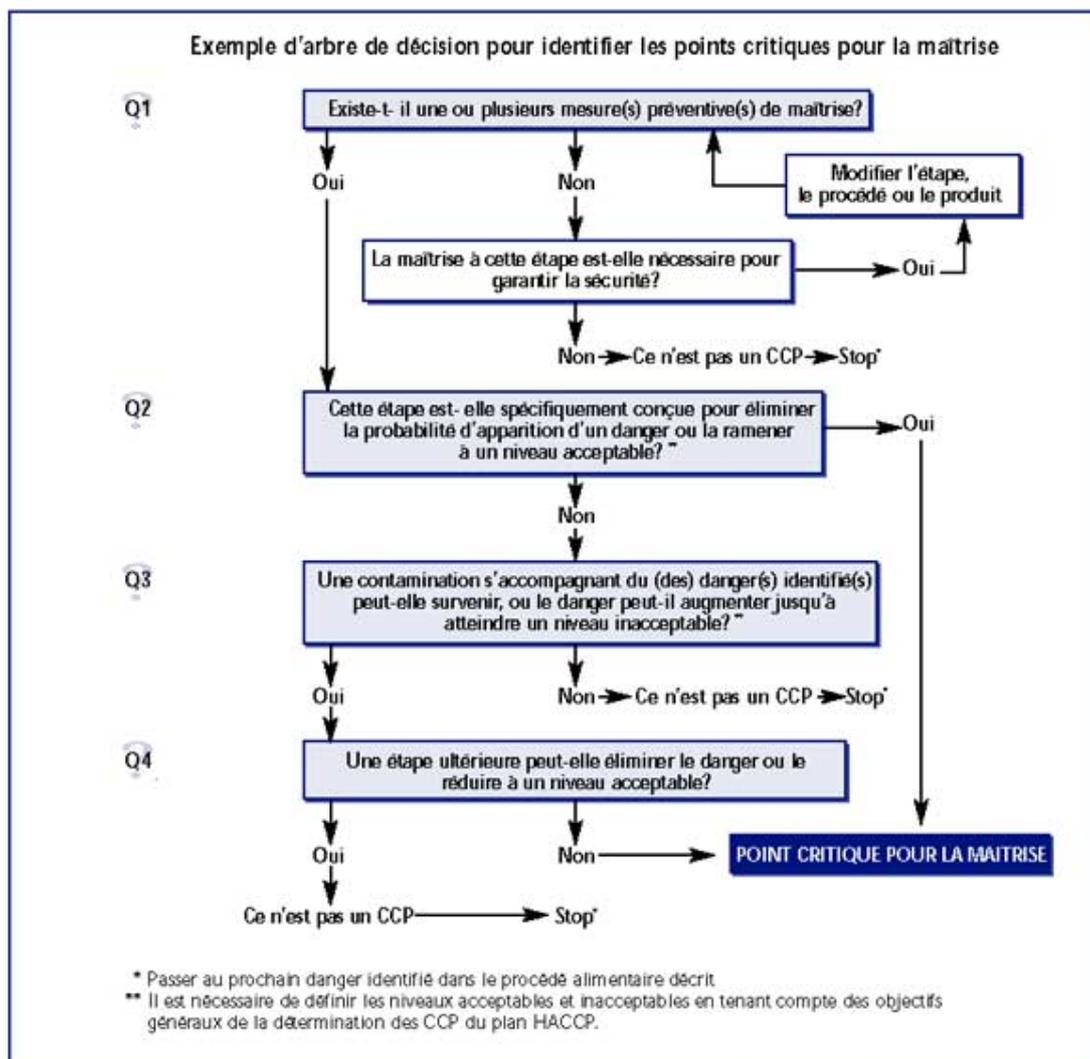


Figure 16 : Arbre de décision pour la détermination des CCP

Une fois les CCP identifiés, pour chaque point critique, un ou plusieurs paramètres à surveiller ainsi que les limites acceptables sont à déterminer. Il s'agit de définir les méthodes de surveillance et mettre en place la documentation adaptée (procédures, instructions, fiche d'enregistrement, etc.). La technique de surveillance doit être correctement sélectionnée et être en adéquation avec le CCP en question.

De plus, lorsque la surveillance révèle un franchissement des limites critiques il est crucial que des actions correctives aient préalablement été clairement établies en amont et indiquées aux opérateurs ou au métier responsable du périmètre impacté.

En ce sens, à cette étape il est question d'établir un tableau des CCP, des méthodes de surveillance et limites critiques associées ainsi que actions correctives devant être mises en œuvre.

III.2.6. Vérification de la performance du système

Sans une vérification régulière de la mise en œuvre correcte et de l'efficacité du système HACCP ce dernier peut vite perdre de sa pertinence. Ainsi, l'analyse HACCP réalisée devra être revue et vérifiée lors de toute modification pouvant avoir une répercussion sur la qualité du DM.

Le système pourra par exemple être révisé si un remaniement de la réglementation a lieu, les procédés de fabrication subissent des modifications, des nouveaux équipements sont installés ou encore si des actions de surveillance des points critiques mettent en évidence des dérives ou manquements.

III.2.7. Applicabilité de l'HACCP au contexte

Etant un site de fabrication pharmaceutique, les contrôles *in process* en place, le système documentaire ainsi que les règles existantes sont adaptés à la production de médicaments. Sur le site, les dispositifs médicaux sont produits de façon similaire aux médicaments.

C'est pourquoi l'analyse des dangers sur ECX n'a pas révélé l'existence de points critiques pour la maîtrise, le procédé étant maîtrisé sur l'ensemble de ces étapes par l'application d'un ensemble d'exigences relatives à un site de production de médicaments.

La question de l'intérêt de l'HACCP appliquée à cette démarche sur un DM peut donc se poser. Néanmoins, ce type d'analyse de risque a permis un profond travail de recherche des dangers basé sur ce qui est fondamental pour le patient, et non sur le process industriel du fabricant. L'analyse a révélé les paramètres critiques auxquels il faudra prêter attention lors de la suppression de certains contrôles analytiques. A savoir, le risque de contamination microbiologique à différentes étapes du procédé de production, la mise en œuvre des MP correspondant à la formule permettant la performance du produit et le respect des différentes phases de fabrication, garantissant l'homogénéité du mélange.

La méthode HACCP possède également dans ses étapes une phase préliminaire apportant une connaissance approfondie sur le produit, ses matières, son procédé de fabrication et les tierces parties impliquées, collecte s'avérant déterminante avant d'initier une stratégie de rationalisation des contrôles.

III.3. RATIONALISATION DES CONTROLES

L'allègement de contrôle n'est possible que lorsque toutes les étapes préliminaires ont été réalisées et que les prérequis nécessaires sont à disposition.

Une fois en possession de l'analyse de risque et des historiques de contrôles, l'équipe du projet, ou au minimum les experts contrôle qualité et assurance qualité, se réunissent pour la prise de décision d'allègement de contrôles.

A cette étape, chaque produit contrôlé est passé en revue afin de débattre et statuer sur ce qui peut être supprimé à l'avenir par rapport à la monographie de contrôle initiale. Ces décisions se prennent sur les matières premières, le semi-fini et le produit fini selon le cas de figure.

Concernant ECX, seules les matières premières et le produit fini sont contrôlés, ainsi, les décisions d'allègements seront argumentées pour les deux matières étudiées précédemment ainsi que pour le produit fini.

III.3.1. Contrôle des matières premières

Les matières analysées lors des étapes précédentes, glycérol et gomme xanthane, sont reçues de ces fournisseurs depuis respectivement 4 et 5 ans. Sur ces deux matières, les historiques et l'évaluation du fournisseur sont satisfaisants et peuvent servir de support à la rationalisation des contrôles.

III.3.1.1.1. Caractères et identification

Les contrôles à réception des caractères organoleptiques (odeur, aspect, couleur...) sont essentiels pour s'assurer de l'identité du produit qui a été livré. Ils sont donc à conserver.

Les solubilités dans l'eau et dans les solvants organiques peuvent être supprimées : elles n'apportent pas de réelle valeur ajoutée et elles sont facultatives selon la PE. En effet, le procédé de fabrication a été validé et sa robustesse est assurée, donc tant que la matière mise en œuvre correspond à la formulation, des défauts de dissolution ne devraient pas se présenter.

La spectroscopie infrarouge est très répandue dans la recherche académique et l'industrie en tant que technique simple et sûre de mesure, de contrôle de qualité et de mesure dynamique. Il est essentiel de s'assurer de l'identité de la matière réceptionnée, cette analyse est donc à conserver.

III.3.1.1.2. Essais

De nombreuses analyses existent au sein de cette catégorie de contrôles (cendres totales, solvants résiduels, densité apparente, granulométrie, radioactivité, perte à la dessiccation etc.).

Pour les deux matières, l'analyse de l'historique sur chaque item a montré une concordance entre les résultats obtenus par le fournisseur et ceux obtenus par le fabricant.

Dans le cas de la gomme xanthane, certains des résultats des essais sont déjà issus du BA du fournisseur. Les autres essais réalisés n'impactant pas la qualité du mélange final peuvent être repris du fournisseur.

Dans le cas du glycérol, il a été décidé que les résultats des essais figurant sur le BA du fournisseur seront repris. Concernant les métaux lourds, cet essai sera supprimé de l'analyse car il ne figure plus à la monographie PE du glycérol.

Néanmoins, concernant les essais de perte à la dessiccation et de teneur en eau, les analyses seront maintenues même si l'historique du fabricant concorde avec celui du fournisseur. En effet, ces contrôles permettent de mettre en évidence une éventuelle altération de la matière lors du transport, il est donc crucial de les réaliser à réception de la MP.

III.3.1.1.3. Dosage

L'analyse de l'historique pour les deux matières en terme de dosage en traceurs a montré une concordance entre les résultats obtenus par le fournisseur et ceux obtenus par le fabricant.

De plus, aucune allégation de teneur en actif n'est présente sur le produit fini. Sa performance est due à son action mécanique obtenue grâce à la combinaison entre les différentes matières de la formule.

Ainsi, les résultats obtenus par le fournisseur pour le dosage des traceurs seront donc repris sur le BA de chaque MP sans analyse supplémentaire.

III.3.1.1.4. Microbiologie

La formule d'ECX contient des excipients sous forme liquide, solide, des extraits et des poudres naturelles. La nature de ces matières implique que des composants peuvent être plus ou moins chargés en micro-organismes en fonction des lots reçus.

De plus, le danger de mise en œuvre d'une matière première contaminée microbiologiquement est ressorti lors de l'analyse de risque HACCP avec une gravité forte au vu de l'impact sur le patient.

Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et dénombrement des levures/moisissures totales (DMLT) sont effectués selon la monographie PE. Ainsi, pour toutes les matières déjà contrôlées microbiologiquement, cette analyse sera maintenue avant leur mise en œuvre, même si elle est également réalisée par le fournisseur.

Les MP pour lesquelles le contrôle microbiologique n'est pas réalisé ont été jugées initialement comme n'étant pas des matières à risque. Cette analyse ne sera pas ajoutée sur ces matières étant donné que la microbiologie sera contrôlée sur le produit fini. Si une matière non analysée s'avère non conforme microbiologiquement, cette non-conformité sera systématiquement détectée avant libération du PF.

III.3.1.1.5. Bilan d'allègement des contrôles sur les MP

Au total, sur les deux matières étudiées six contrôles peuvent être supprimés et une vingtaine d'items seront repris des bulletins d'analyses délivrés par le fournisseur de MP.

Les tableaux suivants résument les décisions d'allègements sur les deux matières étudiées :

ITEM CONTROLÉ	AVANT	APRES
1. CARACTERES		
- Poudre blanche ou blanc-jaune, à écoulement fluide.	Fabricant	Fabricant
- Solubilités :		
▪ Dans l'eau	Fabricant	Suppression
▪ Dans les solvants organiques	Fabricant	
2. IDENTIFICATION		
- Spectre d'absorption dans l'infrarouge	Analyse sous traitée par le fabricant	Analyse sous traitée par le fabricant
3. ESSAI		
- pH	Fabricant	Résultat fournisseur
- 2-Propanol	Résultat fournisseur	Résultat fournisseur
- CCM autres polyosides	Fabricant	Résultat fournisseur
- Perte à la dessiccation	Fabricant	Fabricant
- Cendres totales	Fabricant	Résultat fournisseur
- Viscosité	Résultat fournisseur	Résultat fournisseur
4. DOSAGE		
- Teneur en groupes pyruvoyles par spectrophotométrie UV/Visible (sur substance desséchée)	Fabricant	Résultat fournisseur
5. CONTAMINATION MICROBIENNE		
- DGAT	Fabricant	Fabricant
- DMLT	Fabricant	Fabricant

Tableau 10 : Décisions d'allègement de contrôles sur la gomme xanthane

ITEM CONTROLÉ	AVANT	APRES	
1. CARACTERES			
- Liquide sirupeux, onctueux au toucher, incolore ou sensiblement incolore, limpide, très hygroscopique.	Fabricant	Fabricant	
- Solubilité dans l'eau et à l'éthanol à 96 %	Fabricant	Suppression	
- Solubilité dans l'acétone	Fabricant		
- Solubilité dans les huiles grasses et huiles essentielles	Fabricant		
2. IDENTIFICATION			
- Indice de réfraction	Fabricant	Fabricant	
- Spectre d'absorption dans l'infrarouge	Analyse sous traitée par le fabricant	Analyse sous traitée par le fabricant	
3. ESSAI			
- Aspect de la solution	Fabricant	Résultat fournisseur	
- Aspect de la solution	Fabricant		
- Acidité ou alcalinité	Fabricant		
- Aldéhydes	Fabricant		
- Composés halogénés	Fabricant		
- Esters	Fabricant		
- Impureté A (Diéthylèneglycol)	Fabricant		
- Chaque impureté autre que impureté A dont $t_R < \text{Glycérol}$	Fabricant		
- Somme des impuretés avec $t_R > \text{Glycérol}$	Fabricant		
- Sucres non décelables	Fabricant		
- Chlorures	Fabricant		
- Métaux lourds	Fabricant		Suppression
- Teneur en eau	Fabricant		Fabricant
- Cendres sulfuriques	Fabricant		Résultat fournisseur
4. DOSAGE			
- Calculé sur substance desséchée	Fabricant	Résultat fournisseur	
5. CONTAMINATION MICROBIENNE			
- DGAT	Fabricant	Fabricant	
- DMLT	Fabricant	Fabricant	
- Germes spécifiques	Fabricant	Fabricant	

Tableau 11 : Décisions d'allègements de contrôles sur le glycérol

III.3.2. Contrôle du produit fini

L'analyse de risque HACCP menée précédemment permet d'avoir une vision claire sur l'historique de contrôle du produit, les attendus en termes de qualité et de sécurité vis-à-vis du patient et les dangers pouvant survenir au cours des étapes successives du processus de production du DM.

L'historique de contrôle sur la trentaine de lots analysés et les cartes de contrôles réalisées sur les différents items contrôlés servent de support pour les décisions d'allègement sur le produit fini.

III.3.2.1. Masse délivrée par pulvérisation

La masse de produit délivrée par pulvérisation est un item important car elle est un des garants de la performance du produit. La dose délivrée doit être celle attendue pour être en adéquation avec les indications de posologie annoncées sur la notice du DM.

L'analyse de la carte de contrôle de l'historique a montré que ce paramètre était maîtrisé. Il l'est en partie par le développement du packaging et d'autre part grâce à la qualification du fournisseur d'articles de conditionnement qui a toujours fourni des composants de qualité stable.

Ce contrôle peut donc être supprimé. Cette décision pourra être révisée, par exemple en cas de changement de fournisseur.

III.3.2.2. Contrôle du pH

L'historique de contrôle du pH a montré une nette stabilité dans le temps. Au regard de la carte de contrôle cette analyse pourrait être supprimée.

Néanmoins, il s'agit actuellement du seul contrôle réalisé sur le produit fini se faisant le reflet de la qualité du mélange global. Cette analyse sera donc conservée afin de pouvoir continuer à observer les tendances et avoir une indication sur la qualité du produit fini.

III.3.2.3. Dosage des conservateurs

Les historiques obtenus pour le dosage de l'alcool benzylique et du sorbate de potassium, les deux principaux conservateurs du mélange, ont démontré une maîtrise de ces contrôles et ce sur tous les lots fabriqués.

L'étude des cartes de contrôle des teneurs en alcool benzylique et sorbate de potassium est donc un autre argument en faveur de la suppression de ces deux dosages. Les teneurs en conservateurs sont maîtrisées par la formulation du produit et la robustesse du procédé de fabrication qui garantit les quantités de matières mises en œuvre.

De plus, sur le packaging est préconisé une durée de conservation courte (2 mois après ouverture), ECX n'est donc pas un produit destiné à être conservé par le patient sur du long terme.

Au regard de ces différents éléments, les contrôles de teneur en conservateurs pourront donc être supprimés.

III.3.2.4. Contamination microbiologique

Lors de l'analyse de risque HACCP, le danger de contamination microbiologique du produit fini a été évalué avec une gravité forte au vu de l'impact sur le patient. Ce danger est apparu à plusieurs reprises dans la grille d'analyse avec plusieurs causes envisageables, tant matérielles, qu'humaines ou dues à l'environnement de fabrication. Le principal moyen de maîtrise du risque identifié est en l'occurrence le contrôle de la contamination microbiologique sur le produit fini avant libération des lots.

De surcroît, certaines matières premières jugées comme n'étant pas à risque ne sont pas analysées microbiologiquement à réception.

Enfin, le public ciblé par ECX comprend entre autres des patients souffrant de cancers et traités par radiothérapie, populations qui sont donc déjà fragilisées.

Pour l'ensemble de ces raisons, il paraît essentiel de maintenir ce contrôle sur le produit fini. Seront donc toujours réalisés sur le PF les DGAT et DMLT ainsi que la recherche de certaines bactéries pathogènes.

III.3.2.5. Densité

A l'heure actuelle, le contrôle de la densité n'est pas réalisé sur le produit fini. Néanmoins, il semble judicieux de le mettre en place, se faisant le reflet de la qualité du mélange dans son intégralité.

Ce contrôle était auparavant effectué sur le semi-fini afin de fournir des informations pour le calibrage des pompes lors du conditionnement primaire. Des données de densité sont donc disponibles.

Grâce à cette analyse, un oubli d'introduction de matière ou une erreur sur la matière mise en œuvre pourrait être détecté(e) par le biais d'une densité hors tendance.

Ce contrôle sera donc instauré avec un choix de normes reposant sur les données historiques détenues.

III.3.3. Mise en œuvre

Au cours du projet, deux rapports auront été rédigés : un rapport d'analyse de risque détaillant l'ensemble de l'étude HACCP ainsi que la grille des dangers associée, et un

rapport de rationalisation des contrôles contenant l'ensemble de l'argumentaire d'allègement de contrôles sur les matières premières et le produit fini.

A l'issue de la prise de décision d'allègements, 24 documents, monographies et bulletins d'analyse, seront modifiés sur l'outil de gestion électronique documentaire.

Comme souligné en partie II de ce document, l'entretien du système est primordial pour s'assurer que la maîtrise est toujours efficace et qu'il n'y a pas de dérive au cours du temps.

C'est pourquoi l'efficacité du système sera suivie à l'aide des processus de gestion des anomalies, suivi des réclamations patients, audits internes et maîtrise du changement. Il est prévu que la stratégie d'allègement élaborée soit révisée de façon planifiée tous les deux ans.

III.3.4. Impacts financier et humain

Dans le tableau suivant sont présentés les coûts des contrôles analytiques sur les deux matières étudiées, avant et après décisions d'allègement de contrôles :

	GLYCEROL			GOMME XANTHANE		
	Analyses par le fabricant	Temps MO	Coût total	Analyses par le fabricant	Temps MO	Coût total
AVANT	22	1045 min	2834 €	10	705 min	2024 €
APRES	6	195 min	610 €	4	80 min	389 €

Tableau 12 : Comparatif avant/après des coûts de contrôle qualité par lot de MP

Les durées d'analyses sont exprimées en temps de main d'œuvre (MO). Les coûts totaux prennent en compte d'une part les analyses réalisées par le fabricant et d'autre part celles étant externalisées, réalisées par un prestataire analytique. Ils ont été calculés de manière macroscopique et ne prennent pas en compte le coût des réactifs et l'amortissement des équipements.

Sur le glycérol et la gomme xanthane on observe respectivement des gains de 78,5 % et de 80,77 % sur le coût des analyses.

Si on extrapole ces résultats aux 10 autres matières contenues dans la formule, en choisissant un coût moyen initial d'analyses de 2500 € par lot de MP et un gain moyen de 80 % après allègement de contrôles, on peut espérer une économie de 24 000 euros par sur le

contrôle de ces matières premières. Ce résultat est minimisé car les matières sont réceptionnées une à deux fois par an.

Sur la base d'un coût horaire d'un chargé AQ à 40 €/h et un travail réalisé sur 4 semaines (uniquement sur ce projet), l'investissement est de 6 400 €. Cet investissement sera donc rentabilisé au bout de quatre matières premières réceptionnées.

L'intérêt économique motivant la mise en place d'une telle démarche de rationalisation des contrôles analytiques est donc clairement justifiable au regard des gains réalisés.

Un autre projet similaire d'allègement de contrôles mené sur une gamme entière de compléments alimentaires a permis de supprimer le recrutement en intérim d'un technicien de contrôle qualité sur l'année.

Néanmoins, le développement de cette stratégie peut également avoir des retombées négatives sur les techniciens de contrôle qualité et la perception de leur travail comme étant diminué, et sur le manque de variété des analyses restantes (retours formulés par les techniciens du site suite à la mise en place du premier projet de rationalisation des contrôles évoqué ci-dessus).

Cet élément justifie d'autant plus la nécessité de communiquer sur le projet, d'expliquer la démarche souhaitée et ses enjeux. Ceci dans l'objectif que les collaborateurs n'aient pas dans l'idée que leur travail antérieur était inutile et qu'ils prennent conscience de l'intérêt de la stratégie à l'échelle de l'entreprise. Cette communication permet aussi de les sensibiliser à l'importance des contrôles maintenus.

Conclusion

La législation des dispositifs médicaux était jusqu'ici assez peu contraignante mais favorable à l'innovation puisque les conditions de mises sur le marché étaient relativement aisées. Cependant, l'Union Européenne a été confrontée à des scandales sanitaires et à l'apparition de risques en terme de santé publique qui ont poussé le législateur à faire évoluer les contraintes vers une nouvelle réglementation qui se rapproche des contraintes de l'industrie du médicament.

Le nouveau Règlement 2017/245 fixe ainsi des règles et exigences plus élevées en matière de sécurité et de performance des dispositifs médicaux, de matériovigilance mais aussi de traçabilité.

Néanmoins, cette refonte de la réglementation n'est pas une entrave au développement d'une stratégie visant à rationaliser les contrôles sur les dispositifs médicaux. En effet, la marge de manœuvre octroyée au fabricant vis-à-vis du contrôle qualité de ces dispositifs, lui permet de placer la qualité au juste niveau en rationalisant les efforts de contrôles et en maîtrisant la qualité aux étapes clés du procédé de fabrication.

Comme démontré tout au long de cette thèse, cette démarche n'est envisageable sans un profond travail d'analyse et des connaissances solides sur le produit, le procédé de fabrication et les tierces parties impliquées. Elle se révèle être un processus fastidieux et ambitieux à mettre en place mais présente bien des intérêts pour le fabricant, qu'il s'agisse de gains financiers *a posteriori* ou du caractère stimulant d'un tel challenge pour les collaborateurs au sein de l'équipe projet.

En somme, initier une stratégie de rationalisation des contrôles n'est pas en contradiction avec les notions de sécurité et de garantie de la performance pour le patient tant que le concept de maîtrise du risque qualité est suivi comme ligne directrice tout au long du processus.

Cette thèse s'applique, par choix, aux allègements de contrôles analytiques. Cependant, le principe de rationalisation peut aisément trouver sa place au sein d'autres processus tels que les contrôles en cours de production (IPC), le système documentaire ou encore le processus support encadrant la mise à disposition du produit au patient (flux de relecture et de libération du dossier de lot). Le but réside toujours en l'optimisation du processus en ne gardant que les éléments essentiels et à valeur ajoutée. C'est une démarche qui peut régulièrement être réappliquée : les systèmes ont en effet tendance à se complexifier pour s'adapter au réarrangement continu des organisations.

Références bibliographiques

1. «Implant files»: 10 questions pour comprendre l'affaire des implants médicaux [Internet]. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/article/-implant-files-10-questions-pour-comprendre-l-affaire-des-implants-medicaux/>
2. EUR-Lex - 31993L0042 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 169 du 12/07/1993 p. 0001 - 0043; édition spéciale finnoise: chapitre 13 tome 24 p. 0085 ; édition spéciale suédoise: chapitre 13 tome 24 p. 0085 ; [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:FR:HTML>
3. Livret Dispositifs Médicaux 2018 [Internet]. calameo.com. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0006105423defc68e433c>
4. Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro>
5. Technologies biomédicales - Article - Classification des dispositifs médicaux [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.technologies-biomedicales.com/index.php?mod=articles&ac=commentaires&id=10>
6. S95B AGPMA, Iso/Tc 210/Wg 1, Iso/Tc 210/Jwg 1, Règlementation I 210/WG 6 E, SMQ, LinkedIn G des R et S après commercialisation. I, IIa, IIb, III: Les classes de dispositifs médicaux [Internet]. Qualitiso. 2014 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/classification-europeenne-dispositifs-medicaux/>
7. DM classes IIa, IIb, III et DMIA - Communication et liste - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-classes-IIa-IIb-III-et-DMIA-Communication-et-liste/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-classes-IIa-IIb-III-et-DMIA-Communication-et-liste/(offset)/5)
8. Graciet A. MedTechs : un marché français très innovant [Internet]. Annuaire #HealthTech. 2018 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <https://reseau-healthtech.fr/MedTechs-un-marche-francais-tres-innovant.html>
9. La nouvelle approche appliquée au secteur des dispositifs médicaux [Le Marquage CE des dispositifs médicaux] [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: http://pharmacie.univ-lille.fr/coursenligne/marquagece/co/1_1_1_NouvelleApprocheDM.html
10. S95B AGPMA, Iso/Tc 210/Wg 1, Iso/Tc 210/Jwg 1, Règlementation I 210/WG 6 E, SMQ, LinkedIn G des R et S après commercialisation. Règlement 2017/745 - Annexe XVI - dispositifs non médicaux [Internet]. Qualitiso. 2016 [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/classification-europeenne-dispositifs-medicaux/>

2019]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/dispositifs-esthetique-reglement-dispositifs-medicaux/>

11. Eurasante%CC%81-Veille-n35.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.eurasante.com/download/Eurasant%C3%A9%20Veille/Eurasante%25CC%2581-Veille-n35.pdf>
12. eurasanteveille-reglement-europeen-Version-WEB.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.eurasante.com/download/Eurasant%C3%A9%20Veille/eurasanteveill e-reglement-europeen-Version-WEB.pdf>
13. Quelles exigences pour le responsable de la conformité réglementaire ? [Internet]. DeviceMed.fr. 2016 [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/quelles-exigences-pour-le-responsable-de-la-conformite-reglementaire/7527>
14. Snitem Europharmat Le GUIDE [Internet]. calameo.com. [cité 23 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/000610542eb10e277ccb3>
15. S95B AGPMA, Iso/Tc 210/Wg 1, Iso/Tc 210/Jwg 1, Règlementation I 210/WG 6 E, SMQ, LinkedIn G des R et S après commercialisation. Classification des DM dans le nouveau règlement : les changements [Internet]. Qualitiso. 2017 [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/modifications-classification-dm-reglement-europeen/>
16. Acteurs de l'évaluation de conformité [Le Marquage CE des dispositifs médicaux] [Internet]. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: http://pharmacie.univ-lille.fr/coursenligne/marquagece/co/5_4_Acteurs.html
17. Scandale « Implant Files » : des organismes de certification aux médecins, la défaillance à tous les étages | Le Quotidien du médecin [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/scandale-implant-files-des-organismes-de-certification-aux-medecins-la-defaillance-tous-les-etages>
18. Règlementation des dispositifs médicaux [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/reglementation-des-dispositifs-medicaux>
19. Qu'est ce que la matériovigilance? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Qu-est-ce-que-la-materiovigilance/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Qu-est-ce-que-la-materiovigilance/(offset)/0)
20. L'évaluation des incidents par l'ANSM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/L-evaluation-des-incident-par-l-ANSM/\(offset\)/3](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/L-evaluation-des-incident-par-l-ANSM/(offset)/3)

21. Tarabah F. La réglementation européenne des dispositifs médicaux: approche historique et technique. La Plaine Saint-Denis: Afnor; 2008.
22. 14:00-17:00. ISO 13485:2016 [Internet]. ISO. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur:
<http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/05/97/59752.html>
23. BAZIN H. Management de la qualité:La révision 2016 de l'ISO 13485 [Internet]. bazin-conseil.fr. 2016 [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: <http://bazin-conseil.fr/ISO-13485-version-2016.html>
24. 14:00-17:00. ISO 14971 [Internet]. ISO. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur:
<http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/07/27/72704.html>
25. Guides MEDDEVs [Le Marquage CE des dispositifs médicaux] [Internet]. [cité 30 nov 2019]. Disponible sur: http://pharmacie.univ-lille.fr/coursenligne/marquagece/co/1_4_GuidesMEDDEVs.html
26. Principaux textes de référence [Le Marquage CE des dispositifs médicaux] [Internet]. [cité 30 nov 2019]. Disponible sur: http://pharmacie.univ-lille.fr/coursenligne/marquagece/co/1_2_TextesReference.html
27. Définitions : rationalisation - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/rationalisation/66645>
28. GIL. La Rationalisation comme Mécanisme de défense [Internet]. LE CONFLIT. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.leconflit.com/article-la-rationalisation-comme-mecanisme-de-defense-86816868.html>
29. ICH Q9, Quality Risk Management - PDF [Internet]. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/5724169-Ich-q9-quality-risk-management.html>
30. Bouche sèche - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 1 janv 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/bouche-dents/bouche-seche.html>
31. VIDAL - ELGYDIUM CLINIC XEROLEAVE spray bucc [Internet]. [cité 1 janv 2020]. Disponible sur:
https://www.vidal.fr/parapharmacie/183875/elgydium_clinic_xeroleave_spray_bucc/
32. annexe_6_etapes_haccp_mars_2015.pdf [Internet]. [cité 1 janv 2020]. Disponible sur:
http://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/annexe_6_etapes_haccp_mars_2015.pdf

Annexes

Annexe 1. Applicabilité des procédures de marquage CE	116
Annexe 1.1. DM de classe I	116
Annexe 1.2. DM de classe I spéciaux	116
Annexe 1.3. DM de classe Iia	117
Annexe 1.4. DM de classe Iib	117
Annexe 1.5. DM de classe III	118
Annexe 2. Calendrier de mise en place de l'UDI	119
Annexe 3. Liste des PRP	120
Annexe 4. Liste des exigences vis-à-vis du produit.....	121
Annexe 5. Grille de cotation.....	123

Annexe 1. Applicabilité des procédures de marquage CE

Annexe 1.1. DM de classe I

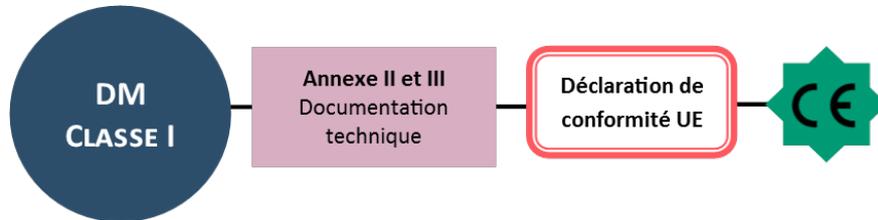


Figure 17 : Schéma de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe I

Pour l'obtention du marquage CE dans le cas d'un DM de classe I, l'intervention d'un Organisme Notifié n'est pas nécessaire. Le fabricant s'assure d'établir la document technique et la déclaration de conformité UE.

Annexe 1.2. DM de classe I spéciaux

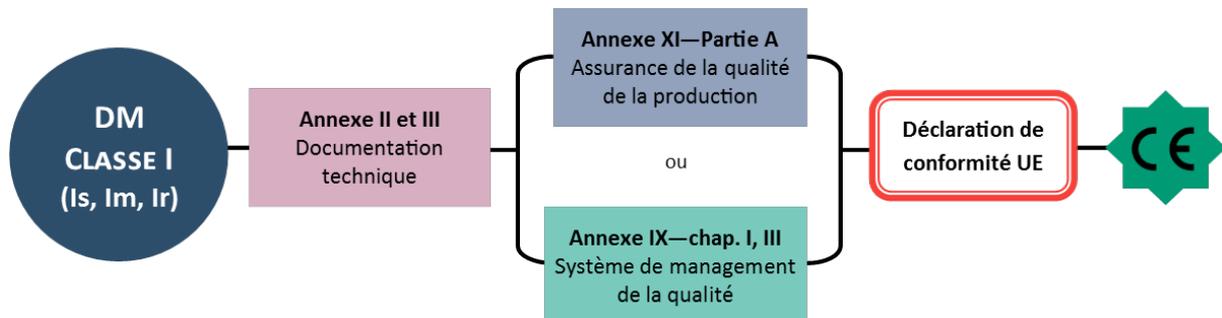


Figure 18 : Schéma de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe I spéciaux

Les dispositifs de classe I concernés sont les dispositifs stériles (Is), intégrant une fonction de mesure (Im), ou les instruments chirurgicaux réutilisables (Ir).

Dans le cas de ces dispositifs, l'évaluation du SMQ se limite au caractère « spécial » du DM.

Annexe 1.3. DM de classe Iia

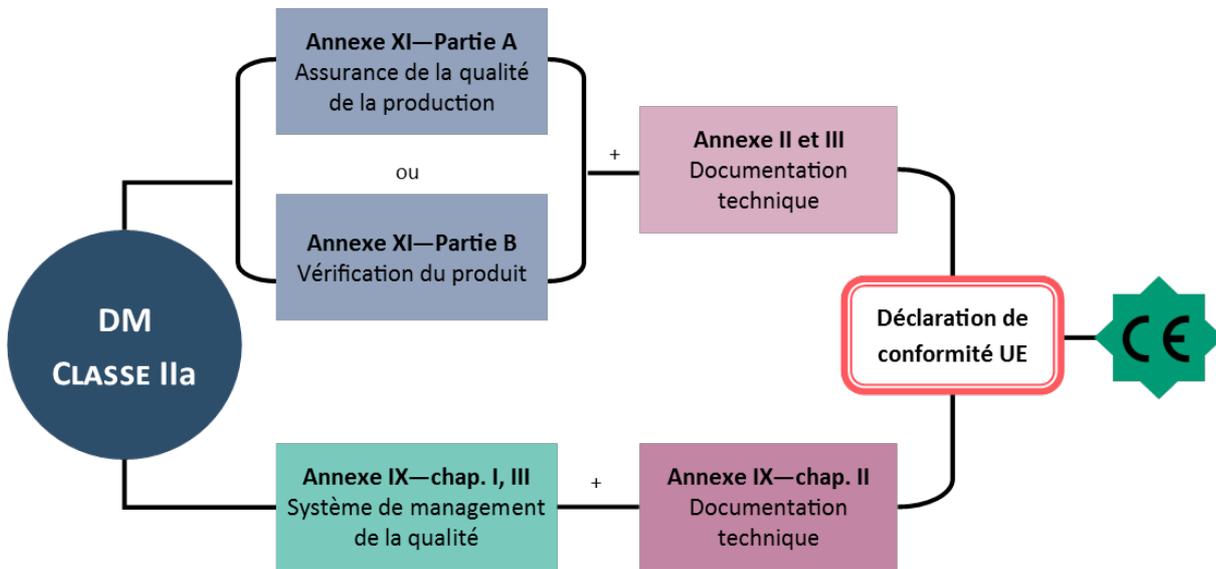


Figure 19 : Schéma de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe Iia

Pour l'obtention du marquage CE dans le cas d'un DM de classe Iia, l'intervention d'un Organisme Notifié est obligatoire.

Annexe 1.4. DM de classe IIb

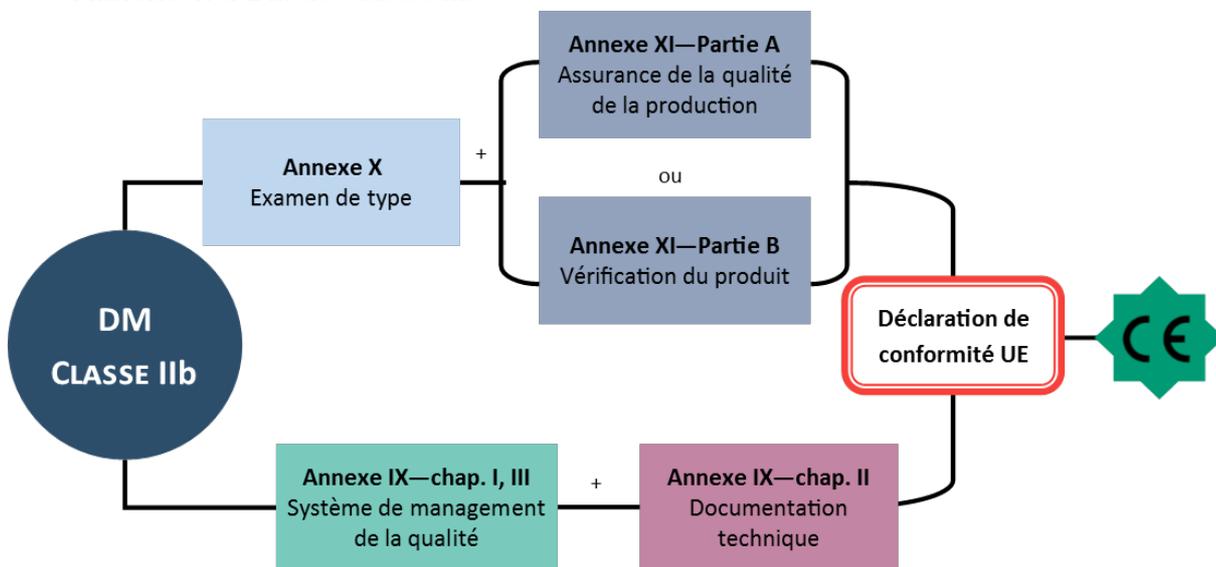


Figure 20 : Schéma de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe IIb

Pour l'obtention du marquage CE dans le cas d'un DM de classe IIb, l'intervention d'un Organisme Notifié est obligatoire.

Annexe 1.5. DM de classe III

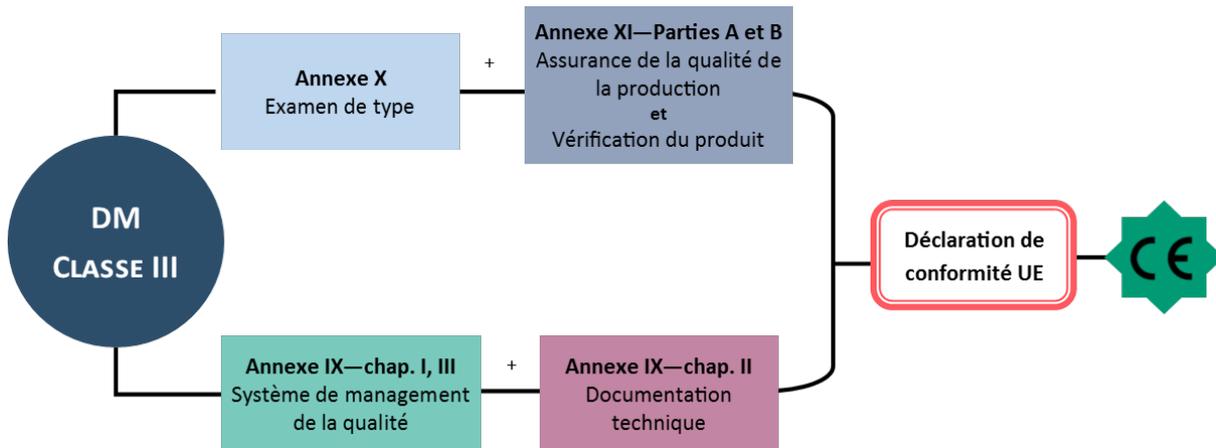


Figure 21 : Schéma de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe III

Pour l'obtention du marquage CE dans le cas d'un DM de classe III, l'intervention d'un Organisme Notifié est obligatoire.

Ces schémas sont non-exhaustifs, pour certains types de dispositifs spécifiques, des dispositions particulières s'appliquent.

Annexe 2. Calendrier de mise en place de l'UDI

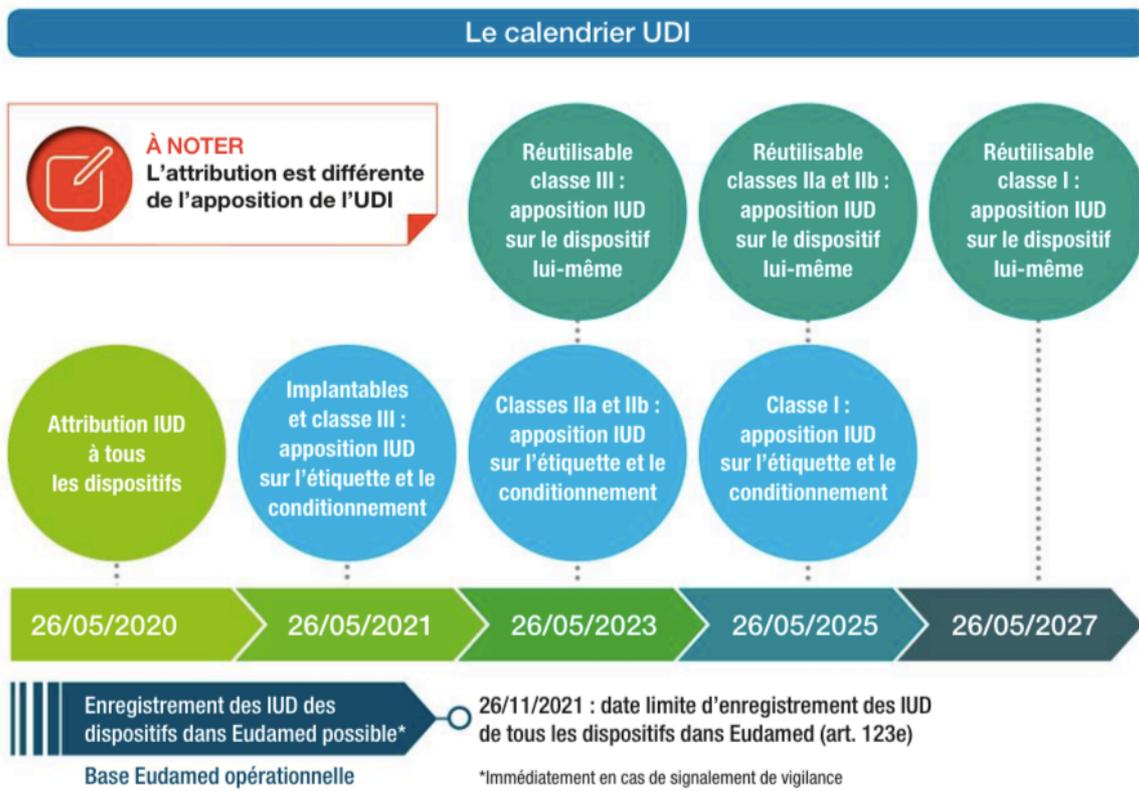


Figure 22 : Calendrier de mise en place de l'UDI (14)

Annexe 3. Liste des PRP

PROGRAMME DE PREREQUIS	EXEMPLES DE DOCUMENTS INCLUS
PRP1- Entretien des locaux et équipements	Nettoyage des locaux de production Protocole de validation du nettoyage de fond des locaux de production Gestion des locaux informatiques Qualification des équipements, systèmes et locaux du site de production Validation des procédés de nettoyage du matériel de production Nettoyage des équipements de la salle de microbiologie Gestion de la métrologie Gestion qualification et suivi des balances Procédure de suivi d'appareillage
PRP2-Lutte contre les nuisibles	Procédure de lutte contre les nuisibles
PRP3-Gestion des déchets	Gestion des déchets
PRP4-Nettoyage désinfection	Nettoyage des locaux de production Nettoyage de routine du matériel et du local de fabrication Gestion des produits de nettoyages utilisés sur le site de Cahors Protocole de validation du nettoyage du matériel de fabrication
PRP5-Maitrise des températures des locaux de stockage	Principes de contrôle des températures, pression et hygrométrie Cartographie des zones de stockage
PRP6-Maitrise de la Qualité de l'air	Principes de contrôle des températures, pression et hygrométrie Qualification, suivi et vérification des centrales de traitement d'air
PRP7-Maitrise de la Qualité de l'eau	Contrôle des fluides eau potable et air comprimé Suivi et qualification des stations de production d'eau purifiée
PRP8- Santé et Hygiène du personnel	Règles d'habillement et d'hygiène
PRP9-Formation du personnel	Gestion des formations Suivi des formations du personnel Fiche de formation au poste
PRP10 Gestion des achats	Gestion des fournisseurs, sous-traitants et prestataires Gestion des anomalies qualité composants et réclamations fournisseur Gestion des audits Processus Homologation fabricant AC Maîtriser les risques qualité des fournisseurs de composants
PRP11 Gestion du stock	Réception au magasin Stockage et flux de composants dans l'usine Inventaire Tournant Expédition des produits finis Etiquetage en production Libération des produits finis circuit documentaire Libération des produits finis sur les centres de distribution Acceptations, libérations et refus dans l'ERP
PRP12 Gestion du Transport	Expédition des produits finis Cahier des charges avec le transporteur (Produits Finis)

Tableau 13 : Liste des PRP

Annexe 4. Liste des exigences vis-à-vis du produit

Exigence portant sur	EXIGENCE	RAISON	COMMENT	QUI
MP	Caractères organoleptiques conformes	Mettre en œuvre la bonne MP Garantir la qualité du PF	Contrôle des matières premières	Fournisseur / fabricant à réception
	Identification des MP conforme	Mettre en œuvre la bonne MP	Identification selon PE CQ	Fournisseur / prestataire / fabricant
	Conforme concernant les contaminations microbiologiques	Protection du patient	Contrôle de la contamination microbienne dans les matières à risques	Fabricant à réception
AC	Produit protégé des contaminants et de l'environnement extérieur	Protection du patient	Conditionnement du mélange dans un flacon blanc opaque, lui-même placé dans un étui	Site de fabrication (conducteur de ligne)
	Notices comportant les informations nécessaires à l'utilisation	Obligation réglementaire Utilisation par le patient dans conditions prévues	Notice complète contrôlée à réception	Développement / CQ fabricant
	Mentions obligatoires présentes sur flacon et étui	Obligation réglementaire Utilisation par le patient dans conditions prévues	Contrôle des AC	Fournisseur / fabricant à réception
	Délivrance de la bonne quantité de produit	Performances du DM	Développement du packaging Contrôle sur le PF	Développement packaging / CQ fabricant
	Preuve d'inviolabilité avant utilisation par le consommateur	Garantir qualité / état neuf du dispositif	Pompe non amorcée	CQ fabricant
Semi-fini	Pas de contamination particulaire du mélange lors du process de fabrication	Protection du patient	Formation des opérateurs, travail au sein d'une Zone à Atmosphère Contrôlée, Règle d'habillage	Fabricant (opérateurs de fabrication, conducteur de ligne)
	Pas de contamination microbiologique lors du process de fabrication	Protection du patient	Formation des opérateurs, travail au sein d'une Zone à Atmosphère Contrôlée, Règle d'hygiène et d'habillage Validation du nettoyage des locaux et matériels	Fabricant (opérateurs de fabrication, conducteur de ligne)
	Pas de contamination croisée avec un autre produit non indiqué sur l'emballage (allergène, etc)	Réglementaire Protection du patient	Procédures de vide de ligne, nettoyage, identification, maîtrise de la qualité en fabrication et sur ligne de conditionnement	Fabricant (opérateurs de fabrication, conducteur de ligne)
	Pas de contamination chimique lors du process de fabrication (produits de nettoyage par exemple)	Protection du patient	Procédé de nettoyage standardisés et validés, formation des opérateurs	Fabricant (opérateurs de fabrication, conducteur de ligne)
	Mélange homogène	Performance du produit	Process de fabrication validé Contrôle visuel du mélange par opérateur de fabrication	Fabricant (opérateurs de fabrication, conducteur de ligne)

Exigence portant sur	EXIGENCE	RAISON	COMMENT	QUI
Produit Fini	Produit correctement identifié, et de manière durable	Obligation réglementaire Protection du patient	Identification du flacon avec une étiquette propre à chaque produit. Etui propre au produit. Contrôle à réception des impressions des étiquettes et étuis conformément au BAT validé. Fonctionnement avec un ERP. Contrôles horaires de la présence et cohérence de ces articles. Caméra de contrôle présence étiquette	Fabricant (contrôleur AC, animateur conditionnement)
	Information sur la date de péremption	Obligation réglementaire Protection du patient	Date de péremption inscrite sur l'étiquette apposée sur le pilulier, et sur l'étui. Contrôle horaire de la présence et de la véracité de ces informations	Fabricant (animateur de conditionnement)
	Présence informations sur les conditions de stockage et conservation	Obligation réglementaire Protection du patient	Contrôle à réception des impressions des étiquettes et étuis conformément au BAT validé	Fabricant (CQ)
	Présence de la notice	Protection du patient	IPC présence notice	Fabricant (animateur de conditionnement)
	Information permettant la traçabilité du produit vendu	Obligation réglementaire Protection du patient	Numéro de lot inscrit sur l'étiquette apposée sur le pilulier, et sur l'étui. Contrôle horaire de la présence et de la véracité de ces informations	Fabricant (animateur de conditionnement)
	Présence du flacon dans l'étui	Obligation réglementaire	Contrôle mécanique à 100% de la présence d'un pilulier dans l'étui. Contrôles horaires de produits et des installations de contrôle décrites.	Fabricant (conducteur de ligne, animateur de conditionnement)
	Présence du volume annoncé de produit dans le flacon	Obligation réglementaire	IPC horaire	Fabricant
	Produit de qualité répond aux performances annoncées	Obligation réglementaire Protection du patient	Efficacité démontrée cliniquement.	Recherche & Développement
	Produit bien présenté, sans défaut	Politique qualité interne	Procédure de gestion des déviations et défauts	Fabricant
	Conformité CE et évaluation de la performance	Obligation réglementaire	Développement	Recherche & Développement / Affaires Réglementaires
	Présence marquage CE	Obligation réglementaire	Contrôle à réception	Fabricant
	Identification du fabricant	Obligation réglementaire	Contrôle à réception des impressions des étiquettes et étuis conformément au BAT validé	Fabricant
	Produit protégé et identifié pendant le transport	Politique d'organisation et qualité interne	Produits placés dans des caisses cartons identifiées, elles-mêmes montées sur des palettes identifiées.	Fabricant (animateur de conditionnement, magasiniers)

Tableau 14 : Liste des exigences vis-à-vis du produit

Annexe 5. Grille de cotation

Gravité		Fréquence d'apparition				Déteçtabilité			
Note	Correspondance	Note	Correspondance			Note	Correspondance		
1	Pas d'impact produit / consommateur	1	Le danger est inexistant ou exceptionnel. Non rencontré sur le site			1	Déteçtable à 100%		
2	Impact qualité produit majeur sans impact pour le consommateur	2	Le danger est rare (de l'ordre de 1%)			2	Sera déteçté mais quelques erreurs peuvent subsister		
3	Impact majeur sur le produit / impact mineur sur le consommateur	3	Le danger représente 1/3 des lots			3	Danger difficile à déteçter		
4	Impact sur le consommateur pouvant aller jusqu'à Allergie / mort du consommateur	4	Le danger est presque sur tous les lots			4	Danger non déteçtable par les mesures en place		

Détermination du niveau de risque: Indice = G * F * D																
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fréquence	1				2				3				4				Gravité
Déteçtabilité	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
1	1	2	3	4	2	4	6	8	3	6	9	12	4	8	12	16	1
2	2	4	6	8	4	8	12	16	6	12	18	24	8	16	24	32	2
3	3	6	9	12	6	12	18	24	9	18	27	36	12	24	36	48	3
4	4	8	12	16	8	16	24	32	12	24	36	48	16	32	48	64	4

	Niveau de Risque	Indice de Risque		Action
Inacceptable	Fort	Indice >= à ou Gravité = 4	32	Actions immédiates
	Moyen	Indice >= à	18	Actions à planifier en priorité
Acceptable	Faible	Indice >= à	9	Actions à planifier non prioritaire
	Négligeable	Indice < à	9	Actions facultatives

Figure 23 : Grille de cotation des dangers

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Rationalisation du contrôle qualité des dispositifs médicaux dans l'industrie pharmaceutique

L'année 2020 verra s'appliquer un nouveau cadre réglementaire relatif aux dispositifs médicaux (DM) afin entre autres, de garantir la sécurité sanitaire et de renforcer la surveillance après mise sur le marché. Cette révision aura un impact majeur sur l'ensemble des acteurs intervenant dans la mise sur le marché des dispositifs médicaux en Union Européenne. Néanmoins, la liberté octroyée aux industriels est encore significative. Ainsi, il est tout à fait envisageable pour un fabricant pharmaceutique de DM de rationaliser les contrôles analytiques sur ces produits, tout en garantissant la qualité et la sécurité vis-à-vis du patient et le respect du cadre réglementaire. En effet, quand une industrie pharmaceutique se lance dans la fabrication de ces dispositifs, on observe une prédisposition naturelle à développer le contrôle qualité des DM sur les contraintes applicables au médicament. Le développement d'une stratégie de rationalisation peut s'envisager en collectant un maximum d'informations concernant le dispositif étudié, les matières premières et le procédé de fabrication et en s'appuyant sur l'analyse de risque exigée par la réglementation. Cette dernière permet d'identifier correctement les dangers inhérents au dispositif et à son procédé de fabrication et de mettre en évidence les paramètres critiques à surveiller. Les décisions d'allègement de contrôles sur les matières premières et le produit fini sont ensuite argumentées au regard de toute l'étude préliminaire réalisée, par une équipe pluridisciplinaire réunissant des experts assurance qualité et contrôle qualité. Les différents outils et processus impliqués dans cette stratégie sont illustrés dans cette thèse à l'aide d'un cas concret d'application de la démarche aux contrôles analytiques d'un DM indiqué dans le soulagement de l'hyposialie.

Mots-clés : dispositif médical, Règlement 2017/245, industrie pharmaceutique, contrôle qualité, analyses physico-chimiques, rationalisation des contrôles, analyse de risque, HACCP

Streamlining quality control of medical devices in the pharmaceutical industry

2020 will see the implementation of a new regulatory environment for medical devices (MD) to, among other things, ensure health safety and strengthen post-market surveillance. This revision will impact significantly on all actors involved in the launch of medical devices on the market in the European Union. Nevertheless, the freedom granted to manufacturers is still significant. Thus, it is entirely conceivable for a MD pharmaceutical manufacturer to streamline the analytical controls on these products, while guaranteeing quality and safety for the patient and compliance with the regulatory environment. Indeed, when a pharmaceutical industry starts manufacturing these devices, there is a natural predisposition to develop the quality control of MDs on the constraints applicable to the medicine. The development of a rationalization strategy can be envisaged by collecting as much information as possible regarding the device studied, the raw materials and the manufacturing process and by relying on the risk analysis required by regulations. This risk analysis enables the hazards associated with the device and its manufacturing process to be correctly identified and the highlighted critical parameters to be monitored. The decision to streamline controls on raw materials and the finished product are then justified in the light of the entire preliminary study carried out by a multidisciplinary team of quality assurance and quality control experts. The different tools and processes involved in this strategy are illustrated in this thesis with the help of a concrete example of application of the approach to the analytical controls of a MD indicated in hyposiala relief.

Keywords: medical device, MDR 2017/245, pharmaceutical industry, quality control, physicochemical analysis, control rationalization, risk analysis, HACCP

