

THESE  
pour le  
DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
par  
CELINE CROGUENNEC

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2008*

**ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA MISE EN PLACE  
D'UN SYSTEME QUALITE DANS UNE ENTREPRISE DU  
DISPOSITIF MEDICAL**

Président : M. Christian MERLE, Professeur

Membres du jury : M. Frédéric DEHAUT, v

M. Denis BARRITAULT,

SOMMAIRE DES FIGURES .....	4
SOMMAIRE DES TABLEAUX.....	5
GLOSSAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	9
I-PRESENTATION DE L'ENTREPRISE ET DE SES PRODUITS .....	11
1.1 L'entreprise .....	11
1.1.1 Historique .....	11
1.1.2 Activités .....	14
1.1.3 Organisation de l'entreprise OTR3.....	18
1.2 Les produits .....	22
1.2.1 Description des pathologies .....	23
1.2.1.1 L'ulcère de cornée .....	23
1.2.1.2 L'ulcère cutané .....	27
1.2.2 Mode d'action des RGTAs .....	29
1.2.3 Description des deux dispositifs médicaux .....	30
1.2.3.1 Eléments communs des deux dispositifs médicaux .....	30
1.2.3.2 CACICOL20.....	32
1.2.3.3 CACIPLIQ20 .....	32
II – EXIGENCES REGLEMENTAIRES POUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX, CAS DE L'ENTREPRISE OTR3 .....	34
2.1 Directive 93/42/CE du conseil du 14 JUIN 1993 relative aux dispositifs medicaux ...	34
2.1.1 Domaine d'application .....	34
2.1.2 Dispositif médical destiné à des investigations cliniques .....	36
2.1.3 Définitions (selon l'article 1 de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux).....	36
2.1.4 Mise sur le marché et exigences essentielles .....	37
2.1.5 Informations devant accompagner les dispositifs médicaux .....	39
2.1.6 Mise sur le marché .....	40
2.1.7 Classement des dispositifs médicaux .....	40
2.2 Le marquage CE.....	42
2.2.1 Exigences essentielles .....	43
2.2.2 Obtention du marquage CE.....	43
2.2.3 Maintien du marquage CE.....	45
2.2.4 Organismes notifiés.....	46
2.2.5 Application au cas d'OTR3.....	46
2.3 La directive 2001/20/CE relative a l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments a usage humain .....	47
2.3.1 Généralités .....	47
2.3.2 Définitions.....	48
2.3.3 Conditions pour la réalisation d'un essai clinique.....	51
2.3.4 Le comité d'éthique .....	52
2.3.5 Rôle de l'AFSSAPS.....	53
2.3.6 Déroulement d'un essai clinique .....	53
2.3.7 Modifications liées à la transposition en droit interne de la directive 2001/20/CE relative à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain .....	54
2.4 La commercialisation des dispositifs médicaux .....	57
2.4.1 Tarification et Code de la Sécurité Sociale .....	57
2.4.2 Amélioration du service médical rendu .....	58
2.4.3 Rôle du CEPP et du CEPS .....	59
2.4.4 Influence du marquage CE sur le développement commercial.....	60
2.5 La matériovigilance .....	61
2.5.1 Principes généraux.....	61
2.5.2 Le contrôle du marché.....	62

2.5.3	Matériorigilance et essais cliniques .....	63
2.5.4	Commission nationale de la matériorigilance .....	64
III	– LA MISE EN PLACE DE L'ASSURANCE QUALITE DANS L'ENTREPRISE OTR3 .....	65
3.1	Principes généraux de la qualite .....	65
3.1.1	Principes fondateurs du management par la qualité .....	65
3.1.2	Les éléments du manuel qualité suivant la norme ISO 9001 [29] .....	66
3.1.3	Définitions.....	69
3.1.4	La norme ISO 9001 : Système de management de la qualité [29] .....	73
3.1.5	La norme NF EN ISO 13485 relative aux dispositifs médicaux [32].....	78
3.1.5.1	Domaine d'application .....	78
3.1.5.2	Définitions .....	79
3.1.5.3	Différences entre la norme ISO 13485 et la norme ISO 9001 .....	80
3.1.6	Les Bonnes Pratiques de Fabrication [33] .....	80
3.1.6.1	Gestion de la qualité .....	81
3.1.6.2	Le personnel .....	82
3.1.6.3	Locaux et matériel .....	82
3.1.6.4	Documentation.....	83
3.1.6.5	Production.....	83
3.1.6.6	Contrôle de la qualité.....	84
3.1.6.7	Fabrication et analyse en sous-traitance .....	84
3.1.6.8	Réclamations et rappels de médicaments.....	85
3.1.6.9	Auto-inspection .....	85
3.2	Application pratique de la mise en place de la qualite chez OTR3.....	85
3.2.1	Présentation du système qualité .....	86
3.2.2	La démarche de mise en place de la qualité.....	86
3.2.2.1	Le développement du système de management de la qualité .....	86
3.2.2.2	La mise en place du système de management de la qualité.....	87
3.2.2.3	La maintenance du système de management de la qualité .....	92
IV	– PERSPECTIVES POUR OTR3 .....	94
4.1	Réalisation d'essais cliniques à l'étranger .....	94
4.2	Commercialisation des dispositifs médicaux aux Etats-Unis .....	95
4.3	Ouverture d'un établissement pharmaceutique .....	97
	CONCLUSION .....	99
	ANNEXES .....	100
	BIBLIOGRAPHIE.....	116

## SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1 : Organigramme hiérarchique de l'entreprise OTR3 .....	19
Figure 2 : Schéma simplifié de la structure d'un œil humain .....	25
Figure 3 : Coupe de la cornée .....	26
Figure 4 : Coupe de la peau .....	28
Figure 5 : Structure d'un fragment de la molécule de dextran .....	31
Figure 6 : Photo du CACICOL20 .....	32
Figure 7 : Photo du CACIPLIQ20 .....	33
Figure 8 : Méthodes d'obtention du marquage CE.....	44
Figure 9 : Dépôt d'une demande d'essai clinique .....	54
Figure 10 : Amélioration du Service Rendu.....	58
Figure 11 : Modalités d'inscription sur la LPP .....	60
Figure 12 : Système qualité vu en interne.....	71
Figure 13 : Pyramide documentaire( ISO 9000).....	72
Figure 14 : Système de management de la qualité.....	74
Figure 15 : PDCA (Plan, Do, Check, Act) .....	75
Figure 16 : Organigramme fonctionnel d'OTR3 .....	87

## SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Références du manuel qualité.....	88
---	----

## GLOSSAIRE

AELE :	Agence Européenne de Libre Echange
AFNOR :	Agence Française de Normalisation
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANVAR :	Agence Nationale de Valorisation de la Recherche
ASR :	Amélioration du Service Rendu
BID :	Bénéfice Individuel Direct
BPC :	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCPPRB :	Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales
CDRH :	Center for Devices and Radiological Health
CEN :	Comité Européen de Normalisation
CEPP :	Commission d'Evaluation des Produits et Prestations
CEPS :	Comité Economique des Produits de Santé
CFR :	Code of Federal Regulations
CNRS :	Centre National de la Recherche Scientifique
CPP :	Comité de Protection des Personnes
CRRET :	Croissance Cellulaire, Régénération et Réparation Tissulaire
CS :	Chondroïtine Sulfate
CSP :	Code de la Santé Publique
DAF :	Direction Administrative et Financière
DGCCRF :	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DM :	Dispositif Médical

EEE :	Espace Economique Européen
ERT :	Equipe de Recherche Technologique
FDA :	Food and Drug Administration
GAG :	Glycosaminoglycannes
GCP :	Good Clinical Practices
GHS :	Groupe Homogène de Séjour
GMP :	Good Manufacturing Practices
HA :	Acide Hyaluronique
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBGF :	Heparin Binding Growth Factor
HS :	Héparanes Sulfates
ICH :	International Conference of Harmonisation
ISO :	Organisation Internationale de Normalisation
JEI :	Jeune Entreprise Innovante
LPP :	Liste des Produits et Prestations
MAQ :	Manuel d'Assurance Qualité
MDR :	Medical Device Reporting
MMPs :	Metalloprotéases Matricielles
OTR3 :	Organes, Tissus, Régénération, Réparation et Remplacement
PDCA :	Plan, Do, Check, Act
PDG :	Président Directeur Général
PM :	Poids Moléculaire
PME :	Petites et Moyennes Entreprises
RAQ :	Responsable Assurance Qualité
RGTA :	ReGeneraTing Agents

SBID : Sans Bénéfice Individuel Direct

UMR : Unité Mixte de Recherche

## INTRODUCTION

J'ai réalisé mon stage d'application industrielle au cours de la cinquième année de mes études de pharmacie, chez OTR3 (Organes, Tissus, Régénération et Remplacement), jeune entreprise ayant pour but de développer des produits thérapeutiques (dispositifs médicaux, médicaments, cosmétiques,...) à partir des Regenerating Agents (RGTA).

L'originalité du projet mené par cette jeune entreprise et des produits en développement m'a conduit à réaliser ma thèse sur la mise en place de leur système d'assurance qualité. Cette mise en place a pour but l'obtention du marquage CE afin de permettre la commercialisation des dispositifs médicaux actuellement en développement.

Tout d'abord, une présentation des RGTA [1] [2] me semble utile.

Les RGTA, décrits dans la littérature [3] [4] font partie des premières molécules à agir sur les protéines matricielles en augmentant la vitesse et la qualité de la réparation tissulaire et dans certains cas, conduisant à une véritable régénération tissulaire.

Les RGTA protègent sélectivement les cytokines endogènes contre les dégradations protéolytiques. Les héparanes sulfates via des interactions spécifiques stockent les protéines de la communication dans la matrice extracellulaire. Lors d'une agression ou d'une lésion tissulaire, les HS sont dégradés et libèrent ces facteurs pouvant être dégradés par des protéases. Les RGTA en se substituant aux HS naturels protègent les cytokines et ont un effet sur la réparation de la lésion. A ce jour, trois structures moléculaires de RGTA ont été identifiées avec des effets préférentiels pour le traitement des lésions cutanées ou osseuses.

Les applications de cette classe de molécules sont nombreuses :

- régénération tissulaire lors de tout phénomène de cicatrisation de tissu et d'organes,
- stimulation de la régénération tissulaire,

- régulation de la biosynthèse des collagènes (agents antifibrotiques),
- potentialisation in vitro des activités biologiques des HBGF (Heparin Binding Growth Factor) et protection contre la dégradation protéolytique.

Ces molécules représentent une nouvelle classe d'agents thérapeutiques se plaçant sur le marché de la régénération matricielle, marché nouveau et en augmentation. Ce type de médecine a pour but de compenser les maladies liées à la dégénérescence, à la disparition des populations cellulaires. Les compétiteurs de ces molécules sont la thérapie cellulaire et la thérapie génique. Cependant, ces technologies sont plus lourdes, plus onéreuses et une incertitude demeure sur le devenir de ces gènes ou cellules injectées.

Aujourd'hui, OTR3 a l'autorisation de commercialiser les RGTAs sous la forme de dispositifs médicaux dans 2 indications : le traitement des ulcères de cornée et le traitement des ulcères cutanés.

La mise en place d'un système qualité est donc devenue un objectif majeur pour l'entreprise.

Dans un premier temps, l'entreprise, les produits en développement et les exigences réglementaires relatives aux dispositifs médicaux seront présentés. Cette partie a pour but de montrer les particularités d'OTR3 et de ses produits.

Dans un deuxième temps, la mise en place du système qualité chez OTR3 sera développée. Les exigences réglementaires et les normes de référence seront étudiées ainsi que l'application pratique dans l'entreprise.

En dernier lieu, quelques perspectives s'offrant à OTR3 seront détaillées. En effet, la multiplicité des effets des RGTAs offre de nombreuses possibilités de développement de produits. Je traiterai plus particulièrement de la commercialisation des dispositifs médicaux aux Etats-Unis, de la réalisation d'essais cliniques concernant les dispositifs médicaux hors du territoire français et de la possibilité d'ouverture d'un établissement pharmaceutique afin de commercialiser des médicaments à base de RGTAs.

# I-PRESENTATION DE L'ENTREPRISE ET DE SES PRODUITS

## 1.1 L'ENTREPRISE

### 1.1.1 Historique

OTR3 « Organes, Tissus, Régénération, Réparation et Remplacement » est une société fondée en 2000, lauréate du Concours National de Création d'Entreprise en 1999 lors de sa première édition dans la catégorie « création-développement ». Ce concours organisé par le Ministère Chargé de la Culture et de la Recherche avec le soutien du Fonds Social Européen [5] et l'ANVAR [6], permet aux entreprises lauréates d'être créditées d'un budget de 30 millions d'euros à se partager entre elles et de bénéficier du statut de « Jeune Entreprise Innovante ». Depuis sa création, ce concours a permis la création de 600 entreprises dont une centaine en incubateur public. A ce jour, 94% de ces entreprises sont encore en activité. Cette opération a permis de changer le regard des chercheurs vis-à-vis de la création d'entreprise et de fournir un dispositif puissant de soutien à l'innovation. Elle permet également de mettre en réseau la communauté des lauréats et d'offrir un accès facilité aux organismes de conseil et de financement ainsi que de rencontrer des investisseurs.

Créée par Jean-Pierre Caruelle et Denis Barritault, professeurs à l'université de Paris 12 Val de Marne, cette société au statut de « Jeune Entreprise Innovante » (jusqu'en juillet 2007) a pour mission de développer les RGTA (Regenerating Agents) comme agents de la réparation tissulaire. Ce statut de JEI a été créé par le Ministère des Finances en 2004. Il concerne les petites ou moyennes entreprises de moins de 8 ans qui engagent des dépenses de recherche-développement représentant au moins 15% de leurs charges. Pour bénéficier de ce statut, les entreprises doivent remplir les conditions suivantes :

- être une PME au sens communautaire (respect de critères d'effectifs, de chiffre d'affaires, ou de total du bilan c'est-à-dire des entreprises qui, au titre de l'exercice ou de la période d'imposition pour laquelle elles prétendent au statut spécial ont employé moins de 250 personnes et réalisé un chiffre d'affaires inférieur à 40 millions d'euros ou disposé d'un total de bilan inférieur à 27 millions d'euros),
- l'entreprise doit être âgée de moins de 8 ans,

- le volume minimal des dépenses de recherche doit à clôture de chaque exercice au titre duquel elle veut bénéficier du statut de JEI représenter au moins 15% des charges totales engagées au titre de ce même exercice,
- la JEI doit être une entreprise indépendante, la condition de détention du capital doit être respectée tout au long de l'exercice au titre duquel l'entreprise souhaite bénéficier de ce statut. La moitié au moins de capital de la JEI doit être détenu par les actionnaires suivants : personnes physiques, société répondant à la définition des PME et détenue elle-même à 50% au moins par des personnes physiques, associations ou fondations reconnues d'utilité publique à caractère scientifique, établissement de recherche et d'enseignement et leurs filiales, structures d'investissement limitativement énumérées (sociétés de capital-risque, fonds commun de placement à risque, sociétés de développement régional, sociétés financières d'innovation, sociétés unipersonnelles d'investissement à risque),
- la JEI doit être réellement nouvelle.

Les avantages accordés sont constitués d'allègements de l'impôt sur les bénéfices et de l'imposition forfaitaire annuelle.

L'innovation est une nécessité vitale pour toutes les entreprises qui affrontent la concurrence. Le critère scientifique caractérisant une JEI est la présence d'un projet de recherche développement pouvant être d'un des types suivants :

- projet à caractère de recherche fondamentale, analyse des propriétés, des structures des phénomènes physiques et naturels, en vue d'organiser, au moyen de schémas explicatifs ou de théories interprétatives, les faits dégagés de cette analyse,
- projet de recherche appliquée qui vise à discerner les applications possibles des résultats d'une recherche fondamentale ou à trouver des solutions nouvelles permettant à l'entreprise d'atteindre un objectif déterminé à l'avance (le résultat d'une recherche appliquée consiste en un modèle probatoire d'un produit, d'un service, d'une méthodologie ou d'un processus),
- projet de développement expérimental effectué, au moyen de prototypes ou d'installations pilotes dans le but de réunir toutes les informations nécessaires à la prise de décisions techniques en vue de la production de

nouveaux matériaux, dispositifs, produits, procédés, systèmes, services en vue de leur amélioration substantielle. Le prototype a pour but de vérifier expérimentalement des hypothèses de recherche, de lever des doutes et des incertitudes scientifiques et techniques, sans la préoccupation de représenter le produit dans son état industriel final et éligible.

Les progrès accomplis, les résultats obtenus et l'originalité de la solution retenue en termes de caractéristiques et de performances techniques peuvent constituer des indicateurs d'une recherche-développement.

La technologie du RGTA est le fruit de la recherche de Denis Barritault et de Jean Pierre Caruelle menée au sein du CRRET (Croissance cellulaire, Régénération et REparation Tissulaire) (UMR CNRS) et d'une douzaine de collaborations internationales reconnue par 57 publications scientifiques qui décrivent les propriétés des RGTA dans divers modèles in vitro et in vivo. Le CRRET est une unité de recherche CNRS travaillant sur la croissance cellulaire, la réparation et la régénération tissulaire. Les différents sujets étudiés sont : l'étude des mécanismes régulateurs de la croissance et de la différenciation des cellules, l'étude des mécanismes impliqués dans la régulation de l'homéostasie cellulaire et la relation entre facteurs protéiques de régulation (facteurs de croissance, chimiokines, cytokines, enzymes, etc. ...) et les composants de la matrice, l'étude des structures et des rôles des glycosaminoglycannes. Les thèmes de recherche sont :

- le rôle des protéines de régulation dans l'angiogénèse normale et pathologique,
- le rôle des glycosaminoglycannes et de leurs biomimétiques dans la réparation tissulaire,
- le développement de nouvelles méthodes pour la sélection et la préparation d'oligosaccharides bio fonctionnels par impression moléculaire,
- les métalloprotéases matricielles (MMPs) et interactions épithélio-stomacales lors de la cicatrisation, l'angiogénèse et l'invasion tumorale.

Initialement gérée par Emmanuel Petit, ingénieur chimiste et employé d'OTR3, la société est depuis juin 2004 dirigée par Denis Barritault qui a pour cela quitté ses fonctions universitaires et le laboratoire CRRET qu'il a créé et dirigé pendant 18 ans.

Pour exploiter au mieux le potentiel des RGTA, Denis Barritault a cherché à s'entourer de collaborateurs-conseils avisés dans le développement de produits thérapeutiques (toxicologie, pharmacologie, affaires réglementaires) et de sociétés (gestionnaires et business development). Une douzaine de spécialistes compose les conseils de gestion et scientifique.

La technologie des RGTA continue d'être développée et étudiée au sein du CRRET, UMR CNRS, OTR3 ayant passé une convention avec l'Université de Paris 12 et le CNRS afin de poursuivre ses recherches en partenariat (équipe ERT) et d'assurer ses propres travaux de développement en louant une surface au sein du laboratoire.

### *1.1.2 Activités*

OTR3 a pour activité le développement des RGTA comme agents de la réparation tissulaire. Les RGTA sont des biopolymères, mimétiques d'héparane sulfate, qui remplacent les sucres détruits lors d'une lésion, favorisant et stimulant l'efficacité et la qualité de la régénération tissulaire. Plusieurs molécules de la famille des RGTA ont été synthétisées et testées dans différents modèles avec succès (régénération du tissu osseux, cardiaque, musculaire, neuronal...). Cette nouvelle classe de molécules s'attaque par une approche originale au nouveau domaine médical qu'est la régénération matricielle. La technologie des RGTA devrait aider à la détection et au traitement des pathologies chroniques et inflammatoires, nombreuses dans les populations vieillissantes.

OTR3 :

- Organise la recherche et le développement en partenariat avec les laboratoires universitaires

La recherche académique est à l'origine chaque année, de plus de 150 brevets à orientation thérapeutique. Or, une faible proportion fait l'objet d'un début de développement. Souvent, une dizaine d'années séparent le dépôt du premier brevet de la commercialisation d'un produit pharmaceutique. La probabilité de succès à partir d'un stade d'invention est d'environ 1%.

- Prend en charge la responsabilité des essais cliniques en tant que promoteur et fabricant

Pour les dispositifs destinés à des investigations cliniques, le fabricant établi dans la Communauté Européenne informe les Etats membres dans lesquels les investigations doivent être conduites. [7]

A cette fin, le fabricant doit rédiger une déclaration comprenant les informations suivantes :

- les données permettant d'identifier le dispositif en question,
- le plan des investigations, comprenant notamment l'objectif, la justification scientifique, technique ou médicale, la portée et le nombre de dispositifs concernés,
- l'avis délivré par le comité éthique concerné et l'indication des aspects sur lesquels porte cet avis,
- le nom du médecin ou d'une autre personne autorisée ainsi que de l'institution chargée des investigations,
- le lieu où se déroulent les investigations, la date à laquelle elles commencent et leur durée probable,
- une déclaration établissant que le dispositif est conforme aux exigences essentielles, à l'exception des aspects faisant l'objet des investigations et que, quant à ces aspects, toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité du patient.

De plus, le fabricant s'engage à tenir à la disposition des autorités nationales compétentes :

- une description générale du produit,
- les dessins de conception, les méthodes de fabrication envisagées,
- les descriptions et explications nécessaires pour comprendre les dessins et schémas susmentionnés et le fonctionnement du produit,
- les résultats de l'analyse des risques ainsi qu'une liste des normes nationales, les monographies de la pharmacopée européenne appliquées entièrement ou partiellement, et une

description des solutions adoptées pour satisfaire aux exigences essentielles de la présente directive lorsque les normes citées précédemment n'ont pas été appliquées,

- les résultats des calculs de conception et des inspections et essais techniques, etc., qui ont été effectués.

Le fabricant autorise l'évaluation ou, le cas échéant, la vérification de l'efficacité de ces mesures.

Les informations contenues dans les déclarations décrites ci-dessus doivent être conservées pendant au moins 5 ans

- Organise la production des produits en liaison avec les sous-traitants

Le sous-traitant appelé façonnier, est du point de vue juridique, celui qui intervient comme sous-traitant pour la fabrication de la spécialité pharmaceutique ou du dispositif médical, au profit de l'exploitant, qui à son tour se chargera de la commercialisation.

Lors de la phase préparatoire, le façonnier et le laboratoire mettent en commun leurs brevets, leur savoir-faire voire leurs secrets de fabrication. Le façonnier s'assure que l'ensemble de ses connaissances et de ses techniques de fabrication est protégé. L'exploitant, titulaire des droits sur la substance active, doit confier au façonnier des données protégées pour les besoins de l'exécution du contrat envisagé.

Les accords de confidentialité rappellent l'état du patrimoine industriel de chacune des parties et le niveau de protection que les parties entendent lui donner.

Le contrat de sous-traitance définit les conditions dans lesquelles l'exploitant confie au sous-traitant la fabrication de la spécialité, il précise les conditions dans lesquelles le donneur d'ordres peut inspecter les moyens de fabrication du façonnier.

- Organise la commercialisation des produits

La directive 93/42/CE du Conseil du 14 juin 1993 [8] relative aux dispositifs médicaux indique dans son article 2 que les Etats membres prennent toutes les dispositions nécessaires pour que les dispositifs ne puissent être mis sur le marché et mis en service que s'ils ne compromettent pas la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs, et le cas échéant, d'autres personnes, lorsqu'ils sont correctement installés, entretenus et utilisés conformément à leur destination.

De plus, elle indique que les Etats membres ne font pas obstacle sur leur territoire, à la mise sur le marché et à la mise en service des dispositifs portant le marquage CE indiquant qu'ils ont été soumis à une évaluation de leur conformité.

- S'assure que la qualité des produits est conforme aux standards de la qualité français et européens

Le dispositif médical répond aux standards de la qualité français et européens lorsqu'il obtient le marquage CE. Ce marquage assure la conformité aux Directives Européennes transposées en Droits Nationaux. Il a pour but d'assurer la protection du patient et des utilisateurs concernés par les dispositifs médicaux et assure la libre circulation de ces produits en Europe.

Ce marquage s'applique dans l'espace économique européen (EEE). Il assure la conformité à des exigences essentielles contenues dans 2 directives européennes :

- Directive 90/385/CEE du conseil du 20 juin 1990 relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, obligatoire d'application depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1995 [9]
- Directive 93/42/CE du conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, obligatoire d'application depuis le 14 juin 1998 [8]

Ces exigences couvrent tous les aspects concernant la sécurité et la fiabilité d'un dispositif médical :

- conditions d'utilisation, fonctionnalité du dispositif,
- évaluation et acceptabilité des risques,
- évaluation des performances,
- pérennité du dispositif,
- conditions de protection durant le stockage et/ou le transport,
- effets secondaires potentiels,
- propriétés physiques, chimiques, biologiques des composants et/ou matériaux,
- résidus potentiels,
- infections et risques de transmissions infectieuses.

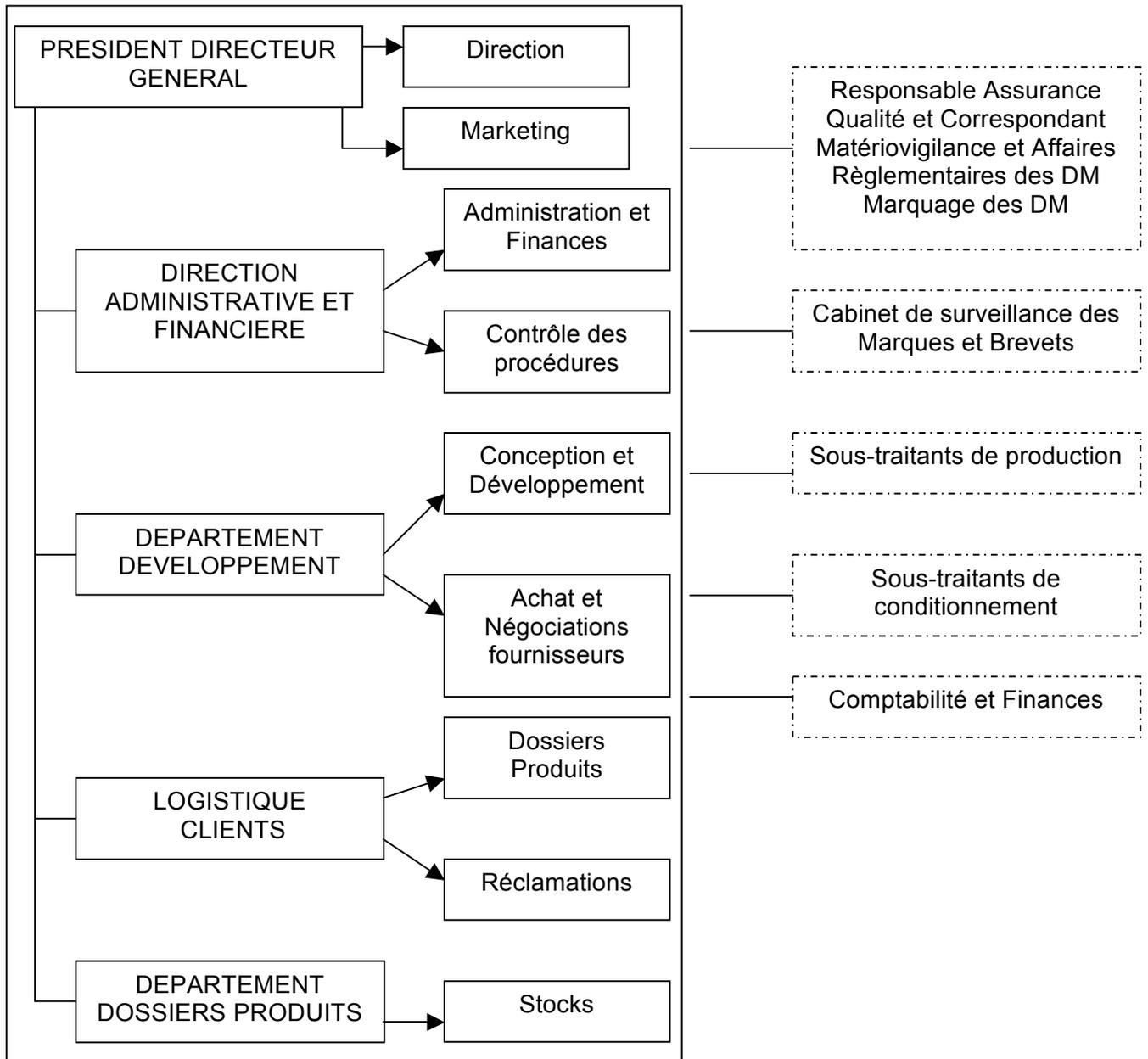
Le marquage CE est attribué par des organismes notifiés européens. Ces organismes notifiés sont supervisés par les Autorités Compétentes (en France, le Ministère de la Santé). Ces Autorités nationales servent de recours lors de litiges entre fabricant et organisme notifié concernant une classification incorrecte des

dispositifs ou l'interprétation de la directive. Elles ont également un droit de regard sur les dossiers techniques.

- Assume la responsabilité de fabricant selon les termes de la directive 93/42/CE [8] pour les produits ayant le statut de dispositif médical. La définition étant : « *personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son propre nom que ces opérations soient effectuées en son propre nom ou par une tierce personne pour son propre compte.* »

### 1.1.3 Organisation de l'entreprise OTR3

Tout d'abord, l'organigramme hiérarchique de l'entreprise OTR3 présenté dans la figure 1 permet de comprendre l'organisation globale d'OTR3.



**Figure 1 : Organigramme hiérarchique de l'entreprise OTR3**

A ce jour, OTR3 est une petite structure et chaque personne remplit plusieurs fonctions.

Les rôles de chaque fonction vont être détaillés plus précisément afin d'apprécier le mode de fonctionnement de l'entreprise.

- Président Directeur Général

Le Président Directeur Général assume les responsabilités de direction et de gestion de l'entreprise mais il intervient également dans les actions suivantes :

- Démarches commerciales et marketing
- Choix du développement de nouveaux produits et participation au processus avec le département développement
- Choix des axes de recherche et de développement de l'entreprise
- Gestion des brevets en relation avec le cabinet de brevet
- Planification de la qualité
- Relation et compte-rendu aux actionnaires

- Direction Administrative et Financière (DAF)

La Direction Administrative et Financière assume notamment les responsabilités liées à l'administration de l'entreprise et au suivi mensuel des comptes d'exploitation et des indicateurs d'activité de l'entreprise.

Elle assure un rôle de contrôle de fonctionnement des processus en réalisant :

- La correspondance avec le cabinet d'expert comptable
- L'analyse du risque financier avant le lancement d'un nouveau produit
- Les opérations liées à la facturation

- Département Développement

Le département développement des nouveaux produits assume notamment les responsabilités suivantes :

- Veille scientifique
- Suivi de toutes les étapes de développement pré-clinique d'un nouveau produit en relation avec le Président Directeur Général
- Lancement des appels d'offres fournisseurs concernant leur spécialité
- Négociations avec les fournisseurs pour l'obtention de remises en fonction des quantités achetées pour les produits qui les concernent.

- Département Dossiers Produits

Ce département assume la gestion des projets et a notamment les responsabilités suivantes :

- Suivi de la qualité des produits
- Relation avec les autorités compétentes
- Relation avec les sous-traitants
- Suivi des essais cliniques
- Relation avec les clients
- Création des catalogues et de la base documentaire d'OTR3
- Négociations avec les fournisseurs pour l'obtention de remises en fonction des quantités achetées pour les produits liés à la fabrication.

- Logistique Clients

Le département logistique clients assume la responsabilité suivante :

- Gestion des stocks

Les différentes tâches dévolues à chaque sous-traitant sont :

- Responsable assurance qualité et correspondant matériovigilance et affaires réglementaires des DM et marquage CE des DM

Dans sa phase initiale, la direction d'OTR3 a confié à un consultant extérieur la responsabilité de la mise en place du système qualité jusqu'à sa certification.

Le consultant a été nommé Responsable Assurance Qualité jusqu'à ce que la structure d'OTR3 permette d'en former un en interne.

Il dispose des moyens et de l'autorité pour :

- Assurer que les processus nécessaires au système de management de la qualité sont établis, mis en œuvre et appliqués en conformité avec les référentiels choisis
- Assurer la maîtrise des documents du système qualité
- Suivre les indicateurs qualité des processus
- Faire réaliser les audits internes

- Rendre compte directement à la direction dans le cadre des Revues de direction du fonctionnement du système de management de la qualité en vue de son amélioration
- Présenter le système qualité lors des audits clients et tierce partie
- Mener éventuellement des audits qualité chez les sous-traitants le nécessitant

Le consultant est également :

- Responsable de la veille réglementaire et normative
  - Rédacteur des dossiers de marquage CE
  - Correspondant Matéiovigilance déclaré auprès de l'AFSSAPS
- Cabinet de surveillance des marques et brevets

Les différents points de la gérance des marques et des brevets sont :

- Recherche d'antériorités
  - Dépôt de marques
  - Suivi des dossiers
  - Renouvellement
  - Surveillance des marques
  - Acquisition et obtention des droits
  - Recherche de brevets et veille technologique
- Sous-traitants de production
  - Sous-traitants de conditionnement
  - Comptabilité-Finances

## 1.2 LES PRODUITS

A ce jour, deux dispositifs médicaux contenant des RGTAs, CACICOL20 et CACIPLIQ20, ont obtenu une autorisation de commercialisation. Ils présentent des

points communs, leur activité résultant de molécules appartenant à la même famille et présentant des propriétés communes.

### 1.2.1 Description des pathologies

#### 1.2.1.1 L'ulcère de cornée

CACICOL20 est destiné au traitement des ulcères de cornée.

Un ulcère de la cornée est dû à une abrasion de la cornée par un corps étranger ou un manque d'hygiène par les lentilles de contact (surtout si port durant la nuit).

Les signes et symptômes sont : douleur, rougeur, brûlure de l'œil, taie blanche sur la cornée, larmoiement important, photophobie.

L'épidémiologie de cette maladie est élevée. Elle est en recrudescence depuis plusieurs années par l'accroissement des facteurs favorisants : port des lentilles, utilisation des immunosuppresseurs...

Les étiologies de la maladie sont :

- viraux : herpes virus simplex, adénovirus, herpes zoster virus...
- bactériens : pseudomonas, staphylocoques...
- mycosique
- immunologique
- post-traumatique
- trophique
- par exposition traumatique
- kératoconjonctivite sèche

La cornée, élément de l'œil présenté dans la figure 3, est une pellicule transparente, faite essentiellement de collagène, d'eau et de cellules qui est le prolongement en avant de la sclérotique, dont elle ne diffère que par la transparence. Elle a la forme d'une ellipse de 12 mm d'axe horizontal et de 11 mm d'axe vertical, son épaisseur est d'environ 600 µm au centre et 800 µm en périphérie. Elle est baignée en avant par les larmes, en arrière elle entre en contact avec l'humeur aqueuse.

Elle intègre différents types cellulaires qui s'intègrent dans des espaces appelés matrice extracellulaire. Les espaces matriciels sont constitués par des protéines dont le collagène et des polymères de sucre appelés glycosaminoglycannes (GAG) dont les principaux constituants sont les héparanes sulfates (HS), les chondroïtines sulfates (CS) et l'acide hyaluronique (HA).

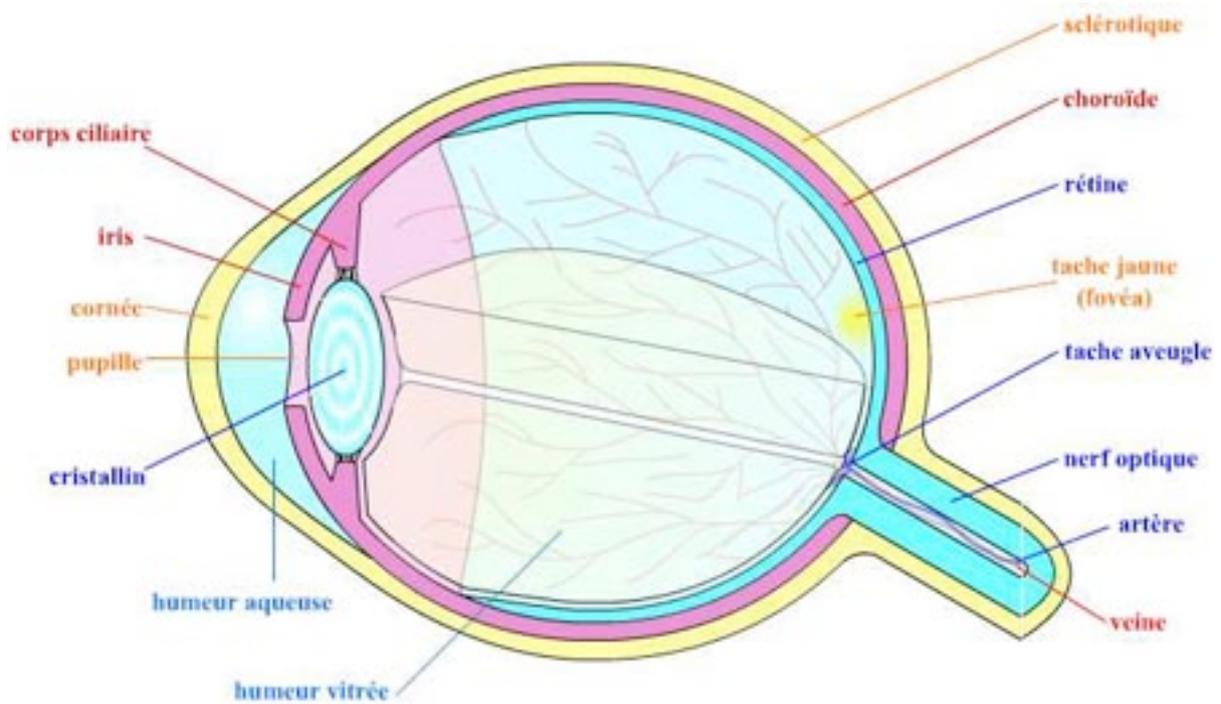
Les glycosaminoglycannes ont trois fonctions :

- mécanique : autoassemblage matriciel,
- hydratante : piègeur de molécules d'eau,
- protection des protéines avec lesquels ils interagissent.

Les protéines présentes dans la matrice et connues pour interagir avec les glycosaminoglycannes peuvent se diviser en trois familles :

- protéines d'attachement et de support de migration des cellules (fibronectine, laminine, ...),
- protéines assurant les propriétés mécaniques des tissus (collagène, élastine...),
- protéines de communication cellulaire (facteurs de croissance, cytokines, chimiokines,...).

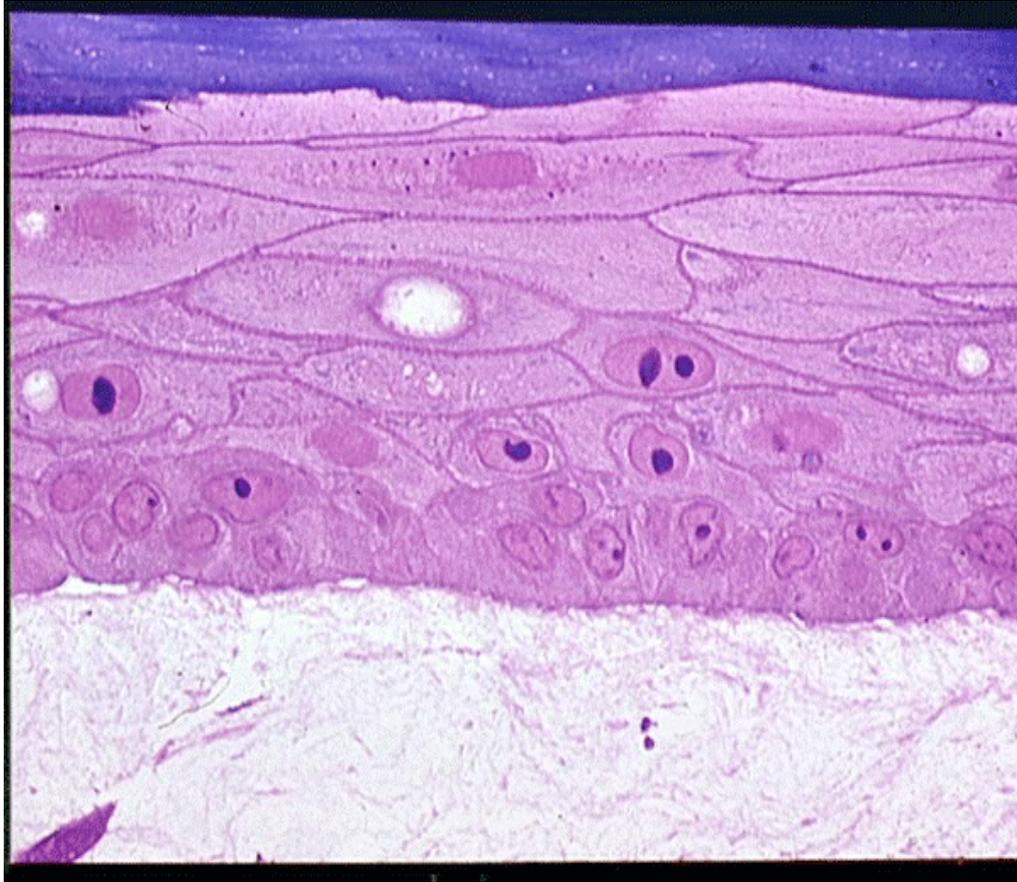
Les interactions de ces 3 familles de protéines avec les glycosaminoglycannes se font sur des sites identifiés comme « GAG binding-sites » décrits sur toutes ces protéines dans une littérature abondante. Les glycosaminoglycannes fixés sur ces sites protègent naturellement et mécaniquement par occupation de ces sites, ces protéines contre une dégradation par protéolyse. La très grande majorité des protéines de communication et des facteurs de croissance est stockée et protégée dans la matrice via leurs interactions avec les glycosaminoglycannes.



**Figure 2 : Schéma simplifié de la structure d'un œil humain [13]**

Les ulcères de cornée sont des altérations des couches matricielles et cellulaires de la cornée, dont une coupe est présentée dans la figure 4, qui s'organisent en plusieurs couches de la surface vers la profondeur.

- 1) La matrice externe riche de première protection formant le film lacrymal, dont la lubrification est entretenue par les larmes et qui est riche en lipides.
- 2) Les couches de cellules épithéliales qui reposent sur une matrice organisée en membrane ou en lame basale
- 3) La membrane de Bowman
- 4) Le stroma constitué notamment des cellules kératocytes enchâssées dans une matrice organisée en lamelles
- 5) La membrane de Descemet
- 6) Les cellules endothéliales organisées en tapis d'une seule couche



**Figure 3 : Coupe de la cornée [14]**

Le processus de réparation de la lésion implique nécessairement une reconstitution de la matière avec une néosynthèse des composants matriciels ainsi que le remplacement des cellules mortes par de nouvelles cellules provenant des populations cellulaires proximales identiques qui se sont multipliées et ont migrées sur le site de la lésion.

Le traitement habituel est symptomatique par les larmes artificielles qui favorisent la cicatrisation ou l'atropine associée à un pansement occlusif et à une antibiothérapie à large spectre.

### 1.2.1.2 L'ulcère cutané

CACIPLIQ20 est destiné au traitement des ulcères cutanés chroniques.

« Un ulcère veineux est défini (accord professionnel) comme une plaie de la jambe :

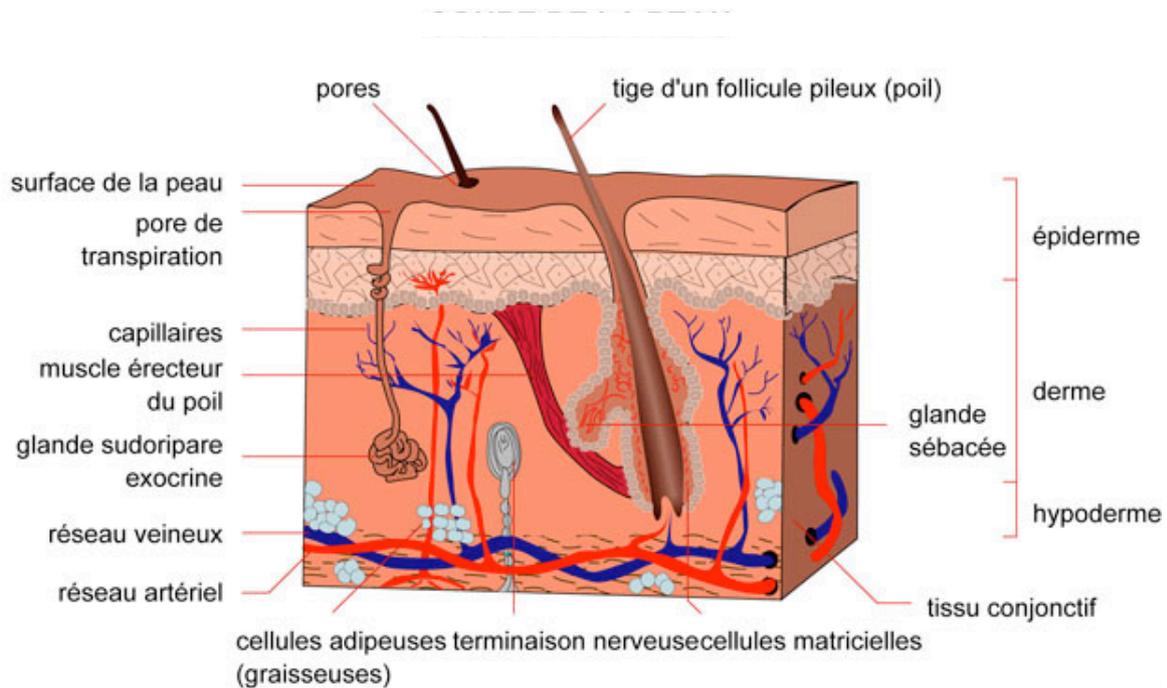
- ne cicatrisant pas depuis plus d'un mois (sauf en cas de récurrence où le diagnostic peut être porté sans attendre ce délai),
- dont la physiologie est une hyperpression veineuse ambulatoire qui peut être secondaire :
  - à des reflux dans les veines superficielles ou profondes,
  - et/ou à une obstruction dans les veines profondes,
  - et/ou à une déficience de la pompe musculaire du mollet.
- pour laquelle il n'existe pas de participation artérielle. » [16]

Cette maladie concerne environ 1% de la population générale, soit environ 600 000 patients en France. Elle touche trois femmes pour un homme. Les facteurs entraînant un accroissement des cas sont entre autres le vieillissement de la population, le développement du traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées et la diminution de l'activité physique.

La peau est un tissu contenant différents types cellulaires qui s'intègrent dans des espaces appelés matrice extracellulaire. Ces espaces matriciels sont essentiellement constitués par des protéines (collagène) et des polymères de sucres appelés glycosaminoglycannes (GAG) dont les principaux sont les Héparanes Sulfate (HS), les Chondroïtines Sulfate (CS) et l'Acide Hyaluronique (HA).

Les ulcères de peau, dont une coupe est présentée dans la figure 5, sont des altérations des couches matricielles et cellulaires allant jusqu'au plancher musculaire et entraînant la destruction des cellules et du tissu matriciel proximal au travers d'enzymes qui dégradent les GAG et les protéines présentes dans la matrice. Ces protéines sont facilement dégradées car elles ne sont plus protégées par les GAG.

Le processus naturel de réparation de la lésion implique nécessairement une reconstitution de la matrice avec une néosynthèse des composants matriciels ainsi que le remplacement des cellules mortes par de nouvelles cellules provenant des populations cellulaires proximales identiques qui se sont multipliées et ont migré sur le site de la lésion.



**Figure 4 : Coupe de la peau [15]**

La prise en charge se fait à différents niveaux :

- générale : prévention du tétanos, des thromboses veineuses profondes (héparinopathie), bon état nutritionnel,
- métabolique : en cas de diabète, équilibration stricte du diabète (traitement hypoglycémiant maintenu si équilibre parfait en présence de plaies superficielles non infectées ou insulinothérapie).

La prise en charge est différente selon le grade de gravité des lésions diabétiques du pied :

- non chirurgical : plaie non infectée et non ischémique de grade I [16], débridement de la plaie, pansement et antiseptique ne devant pas être agressif pour les tissus ni masquer leur aspect (si plaie plantaire, mise en décharge),

- chirurgical infecté : mise à plat rapide et large de tous les tissus touchés, antibiothérapie avec spectre actif sur aérobies et anaérobies et diffusion tissulaire et osseuse élevée,
- chirurgical ischémique : revascularisation, hyperbarie (peu disponible mais recommandé dans certaines indications), amputation tant que bon état général pouvant être associé à un traitement antiagrégant (acide acétylsalicylique, ticlopidine).

Les quatre étapes du traitement d'un ulcère du pied sont :

- décharger la plaie (suppression de l'hyperpression),
- débrider (éliminer les tissus dévitalisés ou infectés, les corps étrangers emprisonnés dans la plaie pour mettre à nu le tissu sain),
- nettoyer (éliminer les débris cellulaires, lavage au sérum salé physiologique sous pression, éviter les antibiotiques locaux),
- recouvrir (le pansement n'induit pas la cicatrisation mais en augmente la vitesse).

### *1.2.2 Mode d'action des RGTAs*

L'OTD70, instillé sur une zone ulcérée de cornée ou de peau va se fixer comme le font les glycosaminoglycannes sur des sites spécifiques localisés sur les protéines matricielles disponibles à la place des glycosaminoglycannes dégradés en raison de l'ulcération. En protégeant mécaniquement de la dégradation les protéines matricielles nécessaires à l'attachement, la migration et à la multiplication des cellules, l'OTD70 agit comme catalyseur et permet à la matrice de se restaurer.

A chaque instillation ou application, l'OTD70 va se fixer spécifiquement sur les sites disponibles des protéines de la zone ulcérée et ne se fixera ni ne pénétrera sur une peau saine.

Par ailleurs, pour ce qui concerne la partie fixée au niveau de l'ulcère, les poids moléculaires élevés des constituants de l'OTD70 rendent insignifiants le taux de pénétration dans les compartiments profonds.

La matrice se reconstituant va permettre aux cellules d'y migrer et de s'y fixer et ainsi favoriser la cicatrisation de l'ulcère ce qui va entraîner une diminution de la douleur. Les traitements suivants, administrés de manière hebdomadaire vont avoir les mêmes effets sur la zone ulcérée en cours de cicatrisation.

### 1.2.3 Description des deux dispositifs médicaux

#### 1.2.3.1 Eléments communs des deux dispositifs médicaux

Les éléments communs des produits sont :

- le dextran :

Le dextran est un polysaccharide complexe, ramifié, constitué de plusieurs glucoses liés par des chaînes de longueurs variables. La chaîne principale est constituée d'une liaison  $\alpha$  1 $\rightarrow$  6 glycosidique entre des molécules de glucose alors que les chaînes de ramification sont constituées de liaison  $\alpha$  1 $\rightarrow$  3. Le dextran est utilisé dans la préparation du lyophilisat afin d'améliorer l'action des RGTAs, notamment en améliorant la fixation des molécules d'eau.

Le dextran est synthétisé à partir de sucrose par « *Leuconostor mesenteroides streptococcus* » et « *Streptococcus mutans* » ainsi que par des bactéries et des levures.

Les différents effets du dextran, concentrations dépendants, sont :

- effet antithrombotique médié par sa liaison aux érythrocytes, aux plaquettes, à l'endothélium vasculaire, augmentant son électronégativité et réduisant l'agrégation érythrocytaire et l'adhésion plaquettaire,
- activation du plasminogène,
- action osmotique (utilisé pour le traitement de l'hypovolémie),
- lubrifiant en administration oculaire.

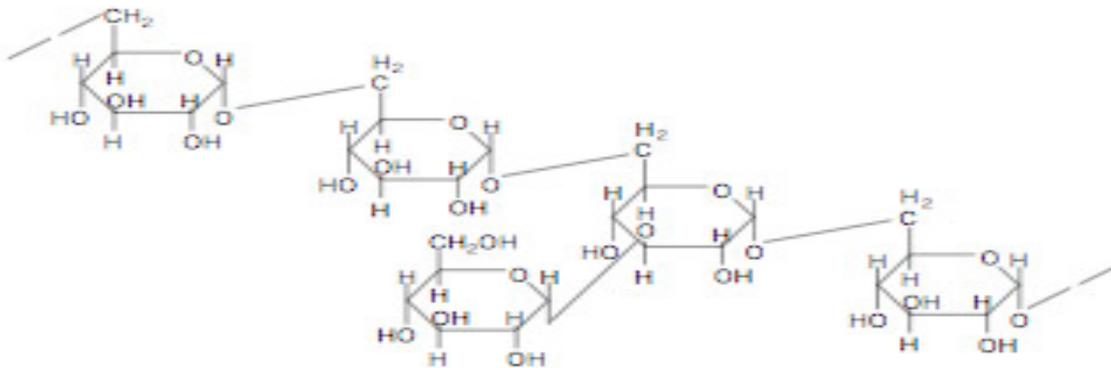
Soixante-dix pour cent du dextran est éliminé par les urines dans les 24 heures après une injection intra-veineuse.

Le dextran est :

- neutre et soluble dans l'eau,
- facilement filtrable,

- biocompatible,
- biodégradable,
- stable pendant une durée supérieure à 5 ans.

Sa structure est décrite dans la figure 5.



**Figure 5 : Structure d'un fragment de la molécule de dextran [12]**

- la stérilité :

Les produits décrits sont stériles, car destinés à être administrés sur des zones ulcérées.

Chaque produit contient des composants stériles c'est-à-dire un environnement libre de micro-organismes. La stérilisation fait partie des procédés spéciaux pour lesquels les résultats ne peuvent pas être entièrement validés par un contrôle final du produit *a posteriori*. Pour cette raison, il convient de veiller à la validation des procédés de stérilisation avant leur mise en application, à la surveillance de leur fonctionnement en routine, ainsi qu'à l'entretien du matériel. Un pilotage continu des opérations et un respect permanent des procédures documentaires sont nécessaires pour assurer la conformité aux exigences spécifiées. La vérification régulière de la stérilité des produits finis est réalisée à différents moments afin de s'assurer de la conservation de l'état stérile des produits.

### 1.2.3.2 CACICOL20

Le dispositif médical se présente sous la forme d'un kit comprenant :

- un flacon bouché serti d'une capsule d'aluminium contenant une solution stérile de SPM20 composée d'une substance protectrice de la matrice (OTD70) et du dextran T40 (PM 40 000 Da)
- 1 flacon compte-gouttes stérile,



**Figure 6 : Photo du CACICOL20**

Lors de l'utilisation du dispositif médical, le flacon est équipé avec un bouchon compte-gouttes stérile pour une instillation oculaire.

### 1.2.3.3 CACIPLIQ20

Le dispositif médical se présente sous la forme d'un kit comprenant :

- un flacon bouché serti d'une capsule d'aluminium contenant une solution stérile de SPM20 composée d'une substance protectrice de la matrice (OTD70) et du dextran T40 (PM 40 000 Da)

- une compresse stérile
- une pince anatomique



**Figure 7 : Photo du CACIPLIQ20**

Lors de l'utilisation du dispositif médical, la solution est versée sur la compresse stérile prête à être appliquée pendant 5 minutes sur l'ulcère.

## II – EXIGENCES REGLEMENTAIRES POUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX, CAS DE L'ENTREPRISE OTR3

Les réglementations relatives aux dispositifs médicaux seront étudiées en premier lieu, puis la directive 2001/20/CE relative aux essais cliniques [17].

### 2.1 DIRECTIVE 93/42/CE DU CONSEIL DU 14 JUIN 1993 RELATIVE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX

La directive 93/42/CE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux [8] a pour objet d'harmoniser les dispositions législatives, réglementaires et administratives en vigueur dans les Etats Membres de l'Union Européenne et de l'Agence Européenne de Libre Echange en ce qui concerne les caractéristiques de sécurité, de protection de la santé ainsi que les performances des dispositifs médicaux. La libre circulation des dispositifs médicaux nécessite également l'harmonisation des dispositions nationales assurant la sécurité et la protection de la santé des patients, des utilisateurs et d'autres personnes en vue de l'utilisation des dispositifs médicaux.

Un des objectifs de cette directive est d'offrir aux patients, aux utilisateurs et aux tiers un niveau de protection élevé et atteindre les performances que leur a assignées le fabricant et de maintenir ou améliorer le niveau de protection atteint dans les Etats Membres.

#### 2.1.1 *Domaine d'application*

La directive s'applique aux dispositifs médicaux et à leurs accessoires. Aux fins de la directive 93/42/CE, les accessoires sont traités comme des dispositifs médicaux à part entière.

Dans la directive 93/42/CE, le dispositif médical est défini comme « *tout instrument, appareil, équipement, matériel ou autre 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 de 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. »*

Les dispositifs étudiés sont des « produits frontières » associant un dispositif médical et une substance pouvant être qualifiée de médicament. Cette association peut être qualifiée de dispositif médical ou de médicament. En effet, d'après le premier article paragraphe quatre de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux, lorsqu'un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament au sens de l'article premier de la directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques [20] et qui peut agir sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif, ce dispositif doit être évalué et autorisé conformément à la directive 65/65/CE ou 93/42/CE. La détermination de la catégorie se fait par le fabricant en fonction de l'action principale voulue et de la destination du dispositif médical.

Le statut de dispositif médical est justifié par le mode d'action de l'OTD70 :

- effet catalyseur de la cicatrisation,
- protecteur de la matrice,
- polymère de « sucre » mimétique de sucre naturel,
- effets mécaniques sans absorption,
- équivalent à l'acide hyaluronique.
- pas d'effet pharmacologique ni immunologique
- pas d'action sur les tissus sains

Le CACICOL20 et le CACIPLIQ20 sont utilisés chez l'homme à des fins de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure (ulcère cornéen ou du

ped), de modification (catalyseur de la cicatrisation). Cette fonction est obtenue par un polymère de sucre mimétique de « sucre naturel », donc n'utilisant pas de moyens pharmacologiques, immunologiques, métaboliques mais dont la fonction peut être assistée par ces moyens. Donc, le CACIPLIQ20 et le CACICOL20 sont considérés comme des dispositifs médicaux.

### *2.1.2 Dispositif médical destiné à des investigations cliniques*

Un dispositif destiné à des investigations cliniques est un dispositif destiné à être mis à la disposition d'un médecin dûment qualifié en vue de faire l'objet des investigations visées à l'annexe X point 2.1 de la directive 93/42/CE [8] relative aux dispositifs médicaux et effectuées dans un environnement clinique humain adéquat. Aux fins de la réalisation des investigations cliniques, est assimilée au médecin dûment qualifié toute autre personne qui, en vertu de ses qualifications professionnelles, est autorisée à effectuer ces investigations.

### *2.1.3 Définitions (selon l'article 1 de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux)*

Le fabricant est « *la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son propre nom, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne* », c'est-à-dire OTR3.

Les obligations de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux qui s'imposent aux fabricants s'appliquent également à la personne physique ou morale qui assemble, conditionne, traite, remet à neuf et/ou étiquette un ou plusieurs produits préfabriqués et/ou leur assigne la destination d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre.

La destination est « *l'utilisation à laquelle le dispositif est destiné d'après les indications fournies par le fabricant dans l'étiquetage, la notice d'instruction et/ou les matériels promotionnels* ».

La mise sur le marché est « *la première mise à disposition à titre onéreux ou gratuit d'un dispositif, autre que celui destiné à des investigations cliniques, en vue de sa distribution et/ou son utilisation sur le marché communautaire qu'il s'agisse d'un dispositif neuf ou remis à neuf.* »

La mise en service est « *le stade auquel un dispositif est prêt à être utilisé pour la première fois sur le marché communautaire conformément à sa destination.* »

#### *2.1.4 Mise sur le marché et exigences essentielles*

Les Etats Membres prennent toutes les dispositions nécessaires pour que les dispositifs ne puissent être mis sur le marché et mis en service que s'ils ne compromettent pas la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et, le cas échéant, d'autres personnes, lorsqu'ils sont correctement installés, entretenus et utilisés conformément à leur utilisation. En France, cette responsabilité est assumée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Les dispositifs doivent satisfaire aux exigences essentielles figurant à l'annexe I de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux qui leur sont applicables en tenant compte de la destination des dispositifs concernés.

Ces exigences, sont les suivantes :

- l'assurance de la qualité des produits vis-à-vis de la sécurité des dispositifs médicaux utilisés dans les conditions normales d'utilisation,
- les solutions choisies par le fabricant dans la conception et la construction des dispositifs doivent se tenir aux principes d'intégration de la sécurité en tenant compte de l'état de la technique généralement reconnu. Pour retenir les solutions les mieux appropriées, le fabricant doit appliquer les principes suivants dans l'ordre indiqué :
  - éliminer ou réduire autant que possible les risques,
  - le cas échéant, prendre les mesures de protection appropriées, y compris des dispositifs d'alarme au besoin, pour les risques qui ne peuvent pas être éliminés,

- informer les utilisateurs des risques résiduels dus à l'insuffisance des mesures de protection adoptées.
- les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à être aptes à remplir les fonctions assignées par le fabricant,
- les caractéristiques citées précédemment ne doivent pas être altérées de façon à compromettre l'état clinique et la sécurité des patients et le cas échéant d'autres personnes pendant la durée de vie des dispositifs suivant les indications du fabricant,
- les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de façon à ce que leurs caractéristiques et leurs performances en vue de leur utilisation prévue ne soient pas altérées au cours du stockage et du transport compte tenu des instructions et des informations fournies par le fabricant,
- tout effet secondaire doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées,
- les dispositifs et leurs procédés de fabrication doivent être conçus de manière à éliminer ou réduire autant que possible le risque d'infection pour le patient, l'utilisateur et les tiers. La conception doit permettre une manipulation facile et, pour autant que nécessaire, minimiser la contamination par le patient ou inversement au cours de l'utilisation,
- les dispositifs qui sont délivrés en état stérile doivent être conçus, fabriqués, et conditionnés dans un emballage non réutilisable et/ou selon des procédures appropriées de façon à ce qu'ils soient stériles lors de leur mise sur le marché et qu'ils maintiennent, dans les conditions prévues de stockage et de transport, cette qualité jusqu'à ce que la protection assurant la stérilisation soit endommagée ou ouverte,
- les dispositifs qui sont délivrés en état stérile doivent avoir été fabriqués et stérilisés selon une méthode appropriée et valide,
- les dispositifs destinés à être stérilisés doivent être fabriqués dans des conditions satisfaisant aux contrôles appropriés.

### 2.1.5 Informations devant accompagner les dispositifs médicaux

Chaque dispositif doit être accompagné des informations nécessaires pour pouvoir être utilisé en toute sécurité et permettre d'identifier le fabricant, en tenant compte de la formation et des connaissances des utilisateurs potentiels. Ces informations sont constituées des indications figurant dans la notice d'instruction. Dans la mesure où cela est possible et approprié, les informations nécessaires pour utiliser le dispositif en toute sécurité doivent figurer sur le dispositif même et/ou l'emballage de chaque unité ou, le cas échéant, sur l'emballage commercial. S'il n'est pas possible d'emballer séparément chaque unité, les informations doivent figurer sur une notice accompagnant un ou plusieurs dispositifs. L'emballage de chaque dispositif doit contenir une notice d'instruction.

L'étiquetage doit comporter les indications suivantes :

- le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant,
- les indications strictement nécessaires à l'utilisateur pour identifier le dispositif et le contenu de l'emballage,
- le cas échéant, la mention « stérile »,
- le cas échéant, le code du lot précédé par la mention « lot »,
- le cas échéant, la date jusqu'à laquelle le dispositif devrait être utilisé, en toute sécurité, exprimée par l'année et le mois,
- le cas échéant, une mention indiquant que le dispositif est destiné à un usage unique,
- s'il s'agit d'un dispositif destiné à des investigations cliniques, la mention « exclusivement pour investigations cliniques »,
- les conditions particulières de stockage,
- les instructions particulières d'utilisation,
- les mises en garde et/ou les précautions à prendre,
- le cas échéant, la méthode de stérilisation.

La notice d'instruction doit comprendre le cas échéant, les indications suivantes :

- les mêmes points que l'étiquetage,
- les effets secondaires indésirables,

- les instructions nécessaires en cas d'endommagement de l'emballage assurant la stérilité et le cas échéant l'indication des méthodes appropriées de restérilisation,
- les indications concernant tout traitement ou tout autre manipulation supplémentaire nécessaire avant que le dispositif puisse être utilisé.

Les annexes 2 et 3 montrent l'exemple d'un étiquetage et d'une notice d'un produit d'OTR3

#### *2.1.6 Mise sur le marché*

Les Etats Membres ne font pas obstacle sur leur territoire à la mise sur le marché et à la mise en service des dispositifs portant un marquage CE (cf. 2.2 Le marquage CE). De plus, ils ne font également pas obstacle à ce que les dispositifs destinés à des investigations cliniques puissent être mis à la disposition des médecins ou des personnes autorisées.

De plus, lorsqu'un Etat membre constate que des dispositifs correctement installés, entretenus et utilisés conformément à leur destination risquent de compromettre la santé et/ou la sécurité des patients, des utilisateurs ou le cas échéant d'autres personnes, il prend toutes mesures utiles provisoires pour retirer ces dispositifs du marché, interdire ou restreindre leur mise sur le marché ou leur mise en service.

Lorsqu'un dispositif non-conforme est muni du marquage CE, l'Etat membre compétent prend à l'encontre de celui qui a apposé le marquage, les mesures appropriées.

#### *2.1.7 Classement des dispositifs médicaux*

Les dispositifs sont répartis en classe I, IIa, IIb, III selon l'annexe IX de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux. En cas de litige entre le fabricant et l'organisme notifié concerné résultant de l'application des règles de classification, les autorités compétentes dont relève cet organisme sont saisies en vue d'une décision.

Le CACIPLIQ20 est un dispositif composé d'une solution stérile associée à une compresse et à une pince stérile. La compresse est appliquée tous les 3 à 4 jours sur la plaie chronique. La durée d'utilisation dépend de la dimension de la plaie traitée et peut s'étendre à plus de 30 jours afin d'obtenir la fermeture complète de la plaie. CACIPLIQ20 peut être considéré comme destinée à un usage à long terme. Le dispositif pénètre dans la matrice extracellulaire du derme via la plaie. Il s'agit d'un dispositif de type chirurgical. Selon la règle 8 de l'annexe IX de la directive 93/42/CE « *tous les dispositifs implantables et les dispositifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés...à avoir un effet biologique ou être absorbés en totalité auxquels cas ils font partie de la classe III* »

Le CACIPLIQ20, dispositif invasif de type chirurgical à longue durée, absorbé par les cellules du derme se positionne comme un dispositif de classe III.

Le CACICOL20 est un dispositif médical composé d'une solution stérile associée à un compte-goutte stérile. Il est recommandé d'administrer une goutte par semaine mais cette posologie peut être augmentée à 2 ou 3 gouttes par semaine. La durée de l'utilisation dépend de la dystrophie cornéenne traitée, et peut s'étendre sur plus de 30 jours afin d'obtenir une amélioration constante de la lésion. CACICOL20 peut être considéré comme destiné à un usage à long terme. Le dispositif pénètre dans a matrice extracellulaire de la couche cornée et du stroma cornéen sans franchir la membrane de Descemet. Il s'agit d'un dispositif invasif, pas de type chirurgical. Selon la règle 4 de l'annexe IX de la directive 93/42/CE « *tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif médical actif font partie de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme...* ». Le CACICOL20, dispositif invasif, à longue durée, en contact avec l'œil, absorbé par les cellules de la cornée se positionne comme un dispositif médical de classe IIb.

Les Etats membres prennent les mesures nécessaires pour que les données portées à leur connaissance, conformément aux dispositions de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux, concernant les incidents mentionnés ci-après et liés à un dispositif des classes I, IIa, IIb ou III soient recensées et évaluées d'une manière centralisée :

- tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques et/ou des performances d'un dispositif ainsi que toute inadéquation de l'étiquetage ou de la notice d'instructions susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné la mort ou une dégradation grave de l'état de santé d'un patient ou d'un utilisateur,
- toute raison d'ordre technique ou médical liée aux caractéristiques ou aux performances d'un dispositif et ayant entraîné le rappel systématique du marché par le fabricant des dispositifs appartenant au même type.

Tout fabricant qui met, en son nom propre, des dispositifs sur le marché doit notifier aux autorités compétentes de l'Etat Membre dans lequel il a son siège social, l'adresse du siège social ainsi que la désignation des dispositifs concernés.

## 2.2 LE MARQUAGE CE

Le marquage CE, obligatoire depuis le 14 juin 1998, est une garantie de sécurité pour les utilisateurs et les consommateurs. Son symbole visuel atteste que le produit est conforme aux exigences essentielles d'une ou plusieurs directives dites « nouvelles approches » adoptées par l'Union Européenne. Il est apposé par le fabricant qui prend la responsabilité de déclarer la conformité de ses produits aux exigences de la directive, dans le cas étudié, la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux. Le fabricant assure la responsabilité de la conception et de la fabrication d'un produit en vue de sa mise sur le marché à titre onéreux ou gratuit. Les autorités de contrôle du marché des différents Etats Membres (en France : douanes, DGCCRF, inspection du travail...) contrôlent les produits sur le marché. Le marquage CE permet la liberté de circulation des produits marqués dans l'Espace Economique Européen. Les aspects relatifs aux sanctions, à l'éthique, ou à la maîtrise des dépenses de santé sont pays dépendants.

### *2.2.1 Exigences essentielles*

Les exigences essentielles définissent des résultats à atteindre ou des risques à traiter mais ne proposent pas de solutions techniques. Les risques à éliminer dans le cas d'un dispositif médical sont :

- la toxicité des matériaux et l'incompatibilité avec les tissus et les cellules biologiques,
- les risques d'infection pour le patient et l'utilisateur,
- les risques liés aux conditions d'environnement raisonnable prévisibles,
- les risques découlant du vieillissement des matériaux utilisés ou de la diminution de la précision d'un mécanisme de contrôle ou de mesure,
- les risques liés à l'émission de rayonnements non intentionnels,
- les risques liés à l'utilisation de sources d'énergie.

Les conditions d'emballage, de stérilisation, les instructions et indications à mentionner sur l'emballage, le contenu de la notice d'instruction permettent aussi de limiter ces risques.

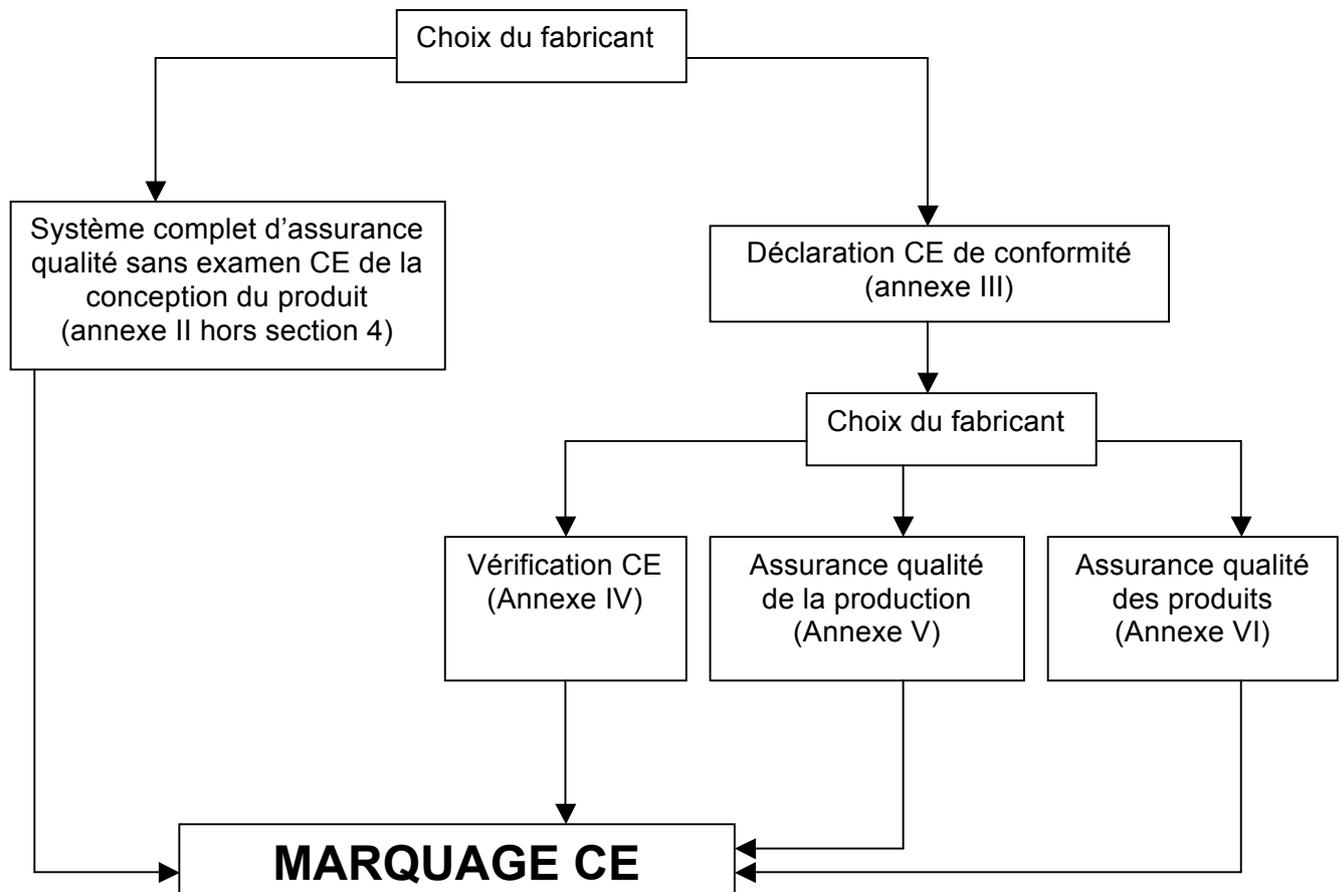
### *2.2.2 Obtention du marquage CE*

Les différentes étapes de l'obtention du marquage CE sont :

- 1) Identification de l'entité fabricant et le cas échéant de son mandataire, de ses sous-traitants, et de ses distributeurs
- 2) Caractérisation des produits concernés
- 3) Détermination de la ou des directive(s) applicable(s)
- 4) Détermination de la classe du produit
- 5) Choix des procédures d'établissement de la conformité
- 6) Rassemblement des données nécessaires
- 7) Procédure de consultation de l'organisme certificateur

Pour faire approuver son système qualité, le fabricant peut auditer ses sous-traitants. Dans le cas d'une sous-traitance de la stérilisation, cet audit est obligatoire ou est basé sur les résultats d'un audit précédent.

Dans le cas d'un dispositif médical des classes IIb et III, les méthodes d'obtention du marquage CE décrites dans la figure 6 sont :



**Figure 8 : Méthodes d'obtention du marquage CE**  
 (Les annexes font référence aux annexes de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux)

1

Le détail des différentes méthodes est le suivant :

- Méthode 1 : Système complet d'assurance de la qualité

Il consiste en l'approbation et la surveillance par l'organisme notifié du système qualité pour la conception, la fabrication et l'inspection finale des produits concernés.

La documentation se présente sous forme de politiques et de procédures écrites relatives à la qualité qui comprend entre autres :

- la description du produit,
- les procédures de contrôle et de vérification de la conception du dispositif médical,
- les techniques d'inspection et d'assurance qualité au niveau de la fabrication,

- les examens et essais, avant, pendant et après la fabrication,
- le projet d'étiquetage et d'instructions d'utilisation,
- les procédures liées aux actions correctives et l'engagement à informer les Autorités Compétentes des incidents.

- Méthode 2 : Déclaration CE de conformité

- Vérification CE

Elle consiste en la vérification de chaque produit ou la réalisation d'un examen statistique

- Assurance qualité de la production

L'approbation et la surveillance par l'organisme notifié, du système d'assurance qualité pour la fabrication et l'inspection finale des produits concernés

- Assurance qualité des produits

Elle consiste en l'approbation et la surveillance du système d'assurance qualité pour l'inspection finale des produits concernés.

### *2.2.3 Maintien du marquage CE*

Les objectifs liés au maintien des conditions de marquage CE sont la maîtrise des modifications du modèle et l'identité de chaque exemplaire ou modèle.

Les modifications au niveau du dispositif médical peuvent concerner :

- la « destination »,
- la conception influant sur les résultats de l'analyse des risques ou des données cliniques,
- la conception influant sur les performances annoncées,
- les instructions d'installation.

L'organisme notifié examine uniquement les conséquences de la modification en termes d'exigences essentielles

#### *2.2.4 Organismes notifiés*

L'organisme notifié responsable du marquage CE doit être compétent du point de vue de la technologie concernée et des fonctions médicales attendues des produits. Cet organisme doit posséder les capacités d'analyse et les capacités administratives afin d'apprécier les exigences administratives même en l'absence de normes. (Annexe 4 : Critères minimaux devant être réunis pour la désignation des organismes à notifier, annexe XI de la directive 93/42/CE)

La certification des produits s'appuie sur un référentiel constitué d'un texte normatif définissant les performances exigibles et d'un règlement précisant les modalités d'obtention de la certification. L'élaboration de ces textes suit un processus réglementé.

En vertu du système de reconnaissance mutuelle des essais et certifications, les industriels peuvent s'adresser à n'importe quel organisme notifié, situé dans l'un des Etats Membres.

Une concertation préalable entre l'industriel et l'organisme notifié permet de prendre en compte des données allant bien au-delà des préoccupations immédiates : caractéristiques et performances, durée de vie du produit, aptitude à l'emploi et satisfaction du consommateur.

Les industriels s'engagent volontairement à fabriquer les produits conformément aux spécifications fixées.

Cet engagement entraîne deux obligations :

- se doter de moyens de contrôle interne et d'assurance de la qualité à toutes les phases de la production,
- se soumettre aux audits inspections réguliers des résultats du contrôle internes.

#### *2.2.5 Application au cas d'OTR3*

Le choix de la procédure utilisée pour le marquage CE dépend de la classe du dispositif médical définie selon l'annexe IX de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux et de la stratégie du fabricant. En effet, le choix de la procédure

agit sur les délais et les coûts pour obtenir les certificats et le fonctionnement de l'entreprise pour assurer la qualité requise.

A partir de la classe II, il est fortement recommandé de mettre en place un système d'assurance qualité et de la faire certifier EN 46 000. Les normes reprennent en tout point les normes ISO 9000 [18] auxquelles des exigences spécifiques concernant les dispositifs médicaux ont été ajoutées.

Les dispositifs médicaux étudiés appartiennent à la classe IIb et III. Les procédures existantes pour obtenir le marquage CE pour ces dispositifs médicaux de classe sont décrites dans le manuel qualité.

## 2.3 LA DIRECTIVE 2001/20/CE RELATIVE A L'APPLICATION DES BONNES PRATIQUES CLINIQUES DANS LA CONDUITE D'ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

### 2.3.1 Généralités

D'après le décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre premier du titre II du livre premier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales [19], la recherche biomédicale sur un dispositif médical consiste en « *tout essai clinique ou investigation clinique visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances associées au dispositif.* »

La directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats Membres relatives à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [17] ne s'applique à priori pas aux dispositifs médicaux. Cependant, dans le souci de l'obtention de la meilleure qualité possible, OTR3 a décidé de suivre cette directive.

Cette directive fixe les dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques, y compris des essais multicentriques, effectués sur des êtres humains et portant sur les médicaments définis à l'article 1<sup>er</sup> de la directive 65/65/CEE

concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques [20], en particulier en ce qui concerne l'application des bonnes pratiques cliniques.

### 2.3.2 Définitions

Les bonnes pratiques cliniques sont un « *ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais cliniques auxquels des êtres humains participent. Le respect de ces bonnes pratiques garantit la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à des essais cliniques, ainsi que la crédibilité des résultats des essais cliniques.* » (Article 1 de la directive 2001/20/CE)

Les définitions de la directive 2001/20/CE, applicables au cas des études cliniques réalisées à ce jour par OTR3, sont :

- Essai clinique : toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité.
- Promoteur : personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique.
- Investigateur : médecin ou personne exerçant une profession agréée dans l'Etat Membre aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site.
- Brochure pour l'investigateur : ensemble des données cliniques ou non concernant le ou les médicaments expérimentaux, et qui sont pertinentes pour l'étude de ce(s) produit(s) chez l'homme.

- Protocole : document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai.
- Participant : personne qui participe à un essai clinique, qu'il reçoive le médicament expérimental ou serve de témoin.
- Consentement éclairé : décision, qui doit être écrite, datée et signée, de participer à un essai clinique, prise de plein gré après avoir été dûment informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques et avoir reçu une documentation appropriée, par une personne capable de donner son consentement ou s'il s'agit d'une personne qui n'est pas en mesure de le faire, par son représentant légal.
- Comité d'éthique : organe indépendant, dans un Etat Membre, composé de professionnels de la santé et de membres non-médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé.
- Inspection : activité menée par une autorité compétente et consistant à procéder à l'examen officiel des documents, installations, enregistrements, systèmes d'assurance qualité et de tout autre élément qui, de l'avis de l'autorité compétente, ont trait à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur le site de l'essai, dans les locaux du promoteur et/ou de l'organisme de recherche sous-traitant ou dans tout autre établissement que l'autorité compétente juge nécessaire d'inspecter.
- Evènement indésirable : toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament et qui n'est pas nécessairement lié à ce traitement.
- Effet indésirable : toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée.
- Evènement indésirable grave ou effet indésirable grave : évènement indésirable ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité

importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

- Effet indésirable inattendu : effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit.

Les dispositifs médicaux destinés à des investigations cliniques sont destinés à être mis à la disposition d'un médecin dûment qualifié en vue de faire l'objet des investigations visées à l'annexe X point 2.1 de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux [2] et effectuées dans un environnement clinique humain adéquat.

D'après l'article L.1121-2 du Code de la Santé Publique [21], aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

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

D'après l'article L.1121-3 du Code de la Santé Publique [21], les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée,
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à des recherches.

Il convient de rappeler que l'intérêt des personnes prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société.

### 2.3.3 Conditions pour la réalisation d'un essai clinique

Les conditions nécessaires à la réalisation d'un essai clinique sont :

- les risques et inconvénients prévisibles doivent avoir été pesés au regard du bénéfice attendu pour le sujet participant à l'essai et pour d'autres patients actuels et futurs. Un essai clinique ne peut commencer que si le comité d'éthique et/ou l'autorité compétente conclut que les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique justifient les risques et ne peut se poursuivre que si le respect de cette exigence est constamment surveillé,
- le sujet participant à l'essai ou lorsque cette personne n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant légal, a eu la possibilité, par le biais d'un entretien préalable avec l'investigateur ou un membre de l'équipe d'investigation, de comprendre les objectifs de l'essai, ses risques et ses inconvénients, ainsi que les conditions dans lesquelles il sera réalisé, et a, en outre, été informé de son droit de se retirer des essais à tout moment,
- le droit du participant au respect de son intégrité physique et mentale tout comme le droit du participant à la vie privée ainsi qu'à la protection des données le concernant selon la directive 95/46/CE [22] est garanti,
- le sujet participant à l'essai ou lorsque cette personne n'est pas en mesure de donner son consentement écrit, son représentant légal, après avoir été informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques de l'essai clinique ; si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut, dans des cas exceptionnels prévus par la législation nationale, donner son consentement oral en présence d'au moins un témoin,
- le participant peut, à tout moment et sans qu'il n'encoure aucun préjudice de ce fait, se retirer de l'essai clinique du fait de la révocation de son consentement éclairé,
- il existe des dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnité couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur.

(Article 2 de la directive 2001/20/CE)

Le participant peut s'il le souhaite obtenir plus d'informations au niveau d'un point de contact défini.

#### 2.3.4 *Le comité d'éthique*

En vue de la mise en œuvre des essais cliniques, les Etats Membres prennent les mesures nécessaires à la mise en place et au fonctionnement de comités d'éthique, en France, le Comité de Protection des Personnes. Le comité d'éthique est tenu d'émettre son avis avant le commencement de tout essai clinique au sujet duquel il a été sollicité. Le comité d'éthique formule son avis en prenant en compte, notamment, les éléments suivants :

- la pertinence de l'essai clinique et de sa conception,
- le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et risque attendus et le bien fondé des conclusions,
- le protocole,
- l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs,
- la brochure pour l'investigateur,
- la qualité des installations,
- l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé,
- les dispositions prévues en vue de la réparation ou de l'indemnisation en cas de dommages ou de décès imputables à l'essai clinique,
- toutes assurances ou indemnités couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur,
- les montants et modalités de rétribution ou d'indemnisation éventuelles des investigateurs et des participants à l'essai clinique et les éléments pertinents de tout contrat prévu entre le promoteur et le site,
- les modalités de recrutement des participants.

Le comité d'éthique dispose d'un délai maximum de 60 jours à compter de la date de réception de la demande en bonne et due forme, pour communiquer son avis motivé au demandeur ainsi qu'à l'autorité compétente de l'Etat Membre concerné. (Article 6 de la directive 2001/20/CE)

### *2.3.5 Rôle de l'AFSSAPS*

L'unité veille et évaluation clinique de l'AFSSAPS [23] est responsable de l'autorisation et du suivi des essais cliniques interventionnels des dispositifs médicaux conduits en France et assure le secrétariat du groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le dispositif médical.

Elle rend des avis sur la réalisation de certains essais cliniques et sur les dossiers d'évènements indésirables graves survenant lors des essais cliniques. Depuis le 27 août 2006, les essais cliniques sont soumis à l'avis des comités de protection des personnes ainsi qu'à une autorisation délivrée par l'AFSSAPS.

### *2.3.6 Déroulement d'un essai clinique*

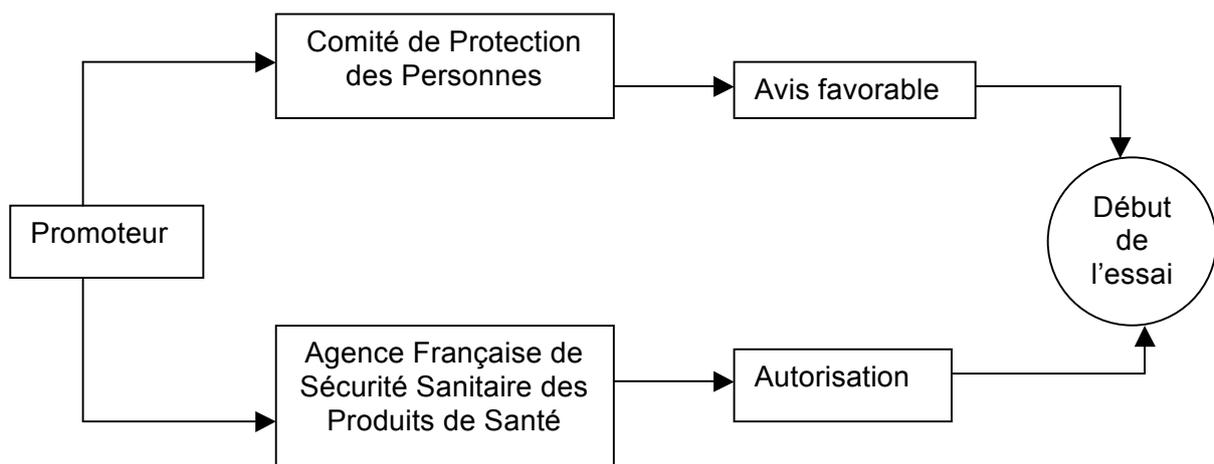
Les Etats Membres prennent les mesures nécessaires pour que le commencement d'un essai clinique s'effectue suivant la procédure décrite ensuite. Le promoteur ne peut commencer un essai clinique qu'après la délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique et pour autant que l'autorité compétente de l'Etat membre concerné n'ait pas signifié au promoteur d'objections motivées. Les procédures visant à la prise de ces décisions peuvent ou non se dérouler en parallèle selon ce que souhaite le promoteur. Avant le commencement de tout essai clinique, le promoteur est tenu de présenter à l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel il envisage de conduire un essai clinique une demande d'autorisation en bonne et due forme.

Après le commencement de l'essai clinique, le promoteur peut apporter des modifications au protocole. Lorsque ces modifications sont substantielles et de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai, ou si elles sont significatives de quelque autre point de vue que ce soit, le promoteur notifie les raisons et le contenu de ces modifications aux autorités compétentes du ou des Etats membres concernés ainsi que du ou des comités d'éthique. Si l'avis du comité d'éthique est favorable et si les autorités compétentes

des Etats membres n'ont pas émis d'objections, le promoteur poursuit la conduite de l'essai clinique en suivant le protocole modifié. (Article 9 de la directive 2001/20/CE)

### *2.3.7 Modifications liées à la transposition en droit interne de la directive 2001/20/CE relative à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain*

Les dispositions législatives ont été modifiées en France suite à la transposition en droit interne de la directive 2001/20/CE relative aux essais cliniques. A partir du 26 avril 2006, la réalisation d'un essai clinique sur un dispositif médical nécessite l'autorisation de l'AFSSAPS et l'avis du Comité de Protection des Personnes selon le modèle décrit dans la figure 7.



**Figure 9 : Dépôt d'une demande d'essai clinique**

Le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique déposé à l'AFSSAPS comprend trois parties.

- le dossier administratif
  - courrier de demande,
  - formulaire de demande,
  - liste des autorités compétentes où une soumission est faite,
  - autorisations spécifiques éventuelles.

- le dossier de l'essai clinique
  - protocole,
  - résumé du protocole en français,
  - lettre d'information des personnes,
  - brochure investigateur (Dispositif Médical non marqué CE) ou notice d'utilisation ou d'instruction (Dispositif Médical marqué CE dans la même destination) ou synthèse des données pertinentes et notice d'instruction ou d'utilisation (Dispositif marqué CE et utilisé hors destination),
  - copie de l'attestation d'assurance,
  - avis du Comité de Protection des Personnes (si disponible).
  
- le dossier technique
  - dossier sur le dispositif médical,
  - dossier avec les autres produits le cas échéant.

La présentation d'un dossier allégé est à signaler dans la lettre de demande. Ce dossier s'applique aux dispositifs médicaux marqués CE et utilisés dans la même destination ; aux dispositifs médicaux de classe I ou IIa à l'exception des dispositifs médicaux de classe IIa invasifs à long terme ; aux dispositifs médicaux pour lesquels un essai clinique a déjà été autorisé par l'AFSSAPS. Le principal intérêt du dossier allégé est le raccourcissement des délais d'évaluation.

La chronologie lors du dépôt du dossier est la suivante :

1. Recevabilité administrative
2. Evaluation par l'AFSSAPS (courrier au promoteur : questions, objections, demande de modifications)
3. Réponse du promoteur
4. Décision de l'AFSSAPS

Les modifications substantielles de l'essai clinique ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche, ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

Ces modifications doivent être approuvées par le Comité de Protection des Personnes et l'autorité compétente, dans le cas étudié, l'AFSSAPS. (Annexe 5 : Demande d'évaluation de modification substantielle d'un essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'AFSSAPS et auprès du CPP)

Les modifications substantielles peuvent être :

- une modification des méthodes de traitement, de suivi,
- une modification du dispositif médical ou des modalités d'utilisation,
- une modification de la méthodologie, une prolongation de la durée de l'étude...

Les points forts de la nouvelle loi sont les suivants :

- ◇ suppression de la distinction sans bénéfice individuel direct - bénéfice individuel direct entraînant une indemnisation possible pour tous les sujets, un examen préalable pour tous, un fichier des volontaires et des autorisations de lieux limités,
- ◇ clarification de l'inclusion, l'information et le consentement,
- ◇ le Comité de Protection des Personnes rend un avis décisionnel contrairement au Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se Prêtent à des Recherches Biomédicales qui rendait une opinion.

Cette loi entraîne une harmonisation entre les produits pour lesquels l'AFSSAPS est compétente soit l'ensemble des produits de santé (médicaments, produits biologiques, produits cosmétiques, dispositifs médicaux).

## 2.4 LA COMMERCIALISATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX

D'après la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux [2], la commercialisation des dispositifs médicaux est dépendante de l'apposition du marquage CE sous la responsabilité du fabricant. A ce jour, OTR3 a l'autorisation de commercialiser deux dispositifs médicaux et réalise de nouveaux essais cliniques.

Au moment de la mise sur le marché, le fabricant négocie le prix et le taux de remboursement de ses produits avec différentes organisations de l'Etat selon les modalités décrites ensuite

### 2.4.1 Tarification et Code de la Sécurité Sociale

La détermination des tarifs et des prix des dispositifs médicaux se fait selon 3 règles :

- ◇ Selon l'article R.165-4 du Code de la Sécurité Sociale [24] : *« ne peuvent être inscrits sur la liste prévue à l'article L.165-1 les produits ou prestations qui n'apportent ni amélioration du service rendu ni économie dans le coût du traitement ou qui sont susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées par l'Assurance Maladie »*,
- ◇ Selon l'article R.165-14 du Code de la Sécurité Sociale [24] : *« la détermination des tarifs tient compte principalement du service rendu, de l'amélioration éventuelle de celui-ci, des tarifs et des prix des produits ou prestations comparables sur la liste, des volumes de vente prévus et des conditions prévisibles et réelles d'évaluation. »*,
- ◇ Selon l'article L.162-38 du Code de la Sécurité Sociale [24], la fixation éventuelle des prix ou marges des produits ou prestations pris en charge par les régimes obligatoires

de la sécurité sociale par les arrêtés « *tient compte de l'évolution des charges, du revenu et du volume d'activité des praticiens ou entreprises concernées* ».

#### 2.4.2 Amélioration du service médical rendu

Les critères d'évaluation du service attendu et de l'amélioration du service rendu (ASR) sont :

- l'effet thérapeutique, diagnostique et de compensation du handicap,
- les effets indésirables,
- la place dans la stratégie de prise en charge de la pathologie ou du handicap,
- l'intérêt pour la santé publique « attendu » :
  - impact en termes de morbidité, mortalité, qualité de vie
  - gravité de l'affectation
  - impact sur les politiques et programme de santé publique

L'amélioration du service rendu est classée en 5 catégories, décrites dans la figure 8.

I	Apport majeur
II	Amélioration importante
III	Amélioration modérée
IV	Amélioration mineure
V	Absence d'amélioration

**Figure 10 : Amélioration du Service Rendu**

La dernière réforme des procédures d'inscription au remboursement des dispositifs médicaux datant de 2001 a eu pour élément central de séparer les instances d'évaluation et de tarification.

### 2.4.3 Rôle du CEPP et du CEPS

La CEPP (Commission d'Evaluation des Produits et Prestations) contrôle l'efficacité thérapeutique des produits en s'appuyant sur des études scientifiques et techniques. Elle est intégrée à l'HAS (Haute Autorité de Santé) depuis 2005 et présidée par un membre du collège de l'HAS. Elle est composée de :

- 15 membres « experts scientifiques » avec voix délibératives
- 9 membres avec voix consultatives
  - 4 représentants des autorités (AFSSAPS et Ministère de la Santé),
  - 3 représentants des Caisses d'Assurance Maladie,
  - 2 représentants des fabricants de dispositifs médicaux,
  - éventuellement 4 représentants des associations de malades.

Le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) donne son avis sur le prix des dispositifs médicaux, leur inscription sur la LPP (Liste des Produits et Prestations Remboursables) et la détermination du prix du remboursement [25]. Son secrétariat est assuré par la direction de la sécurité sociale. Il est composé de :

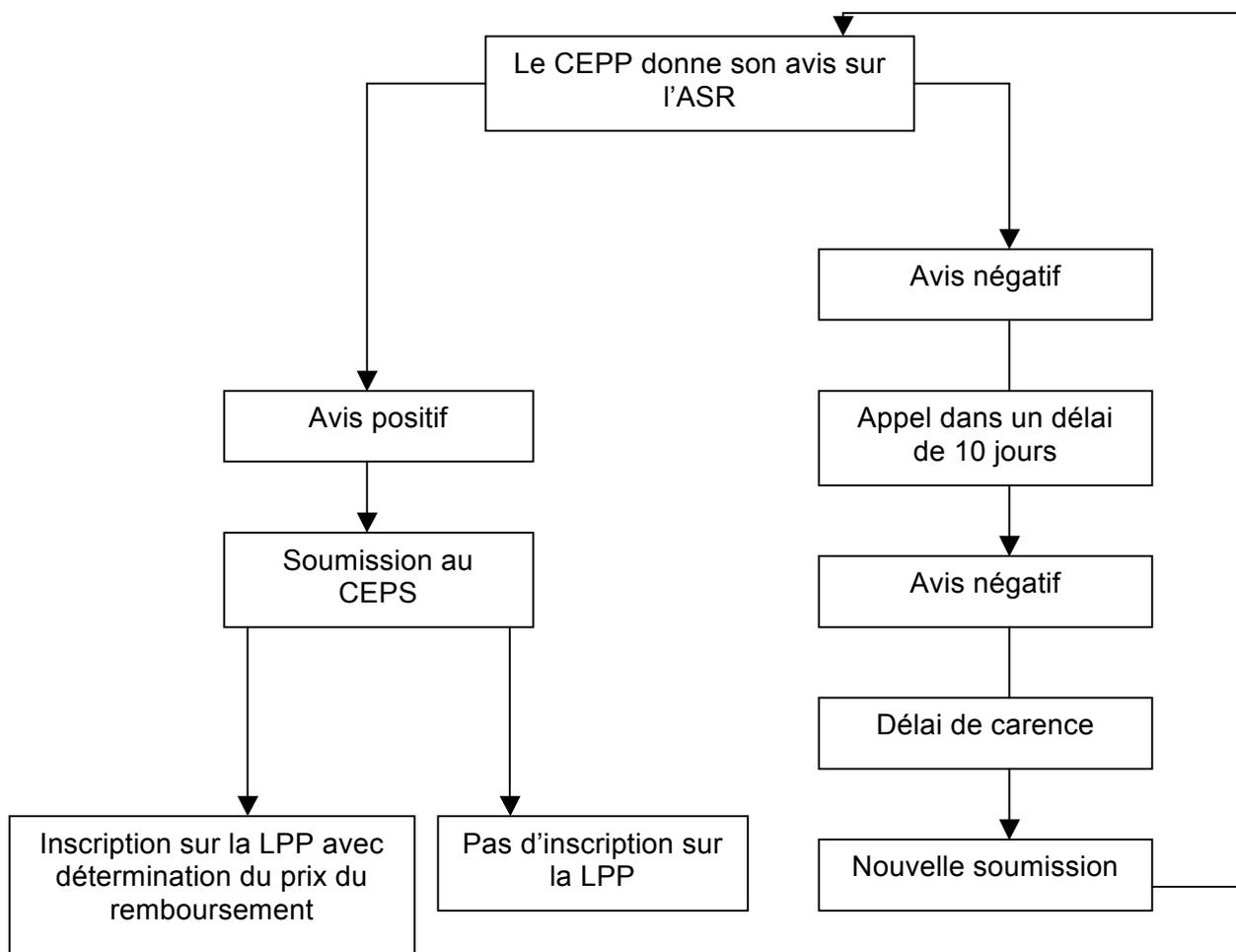
- 3 personnes représentant les caisses d'assurance maladie,
- 1 personne représentant l'Union Nationale des Organismes Complémentaires d'Assurance Maladie,
- le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins et un représentant du ministère de la recherche ont des voix consultatives.

La reconnaissance de l'ASR est une condition nécessaire mais non suffisante pour justifier un surcoût lié au dispositif médical. Par exemple, en 2002, plusieurs dispositifs médicaux malgré une ASR importante évaluée par le CEPP ont fait l'objet d'un refus d'inscription sur la LPP.

Le dépôt d'un dossier en vue de son évaluation par le CEPP et le CEPS coûte 2300€.

L'inscription sur la LPP d'un dispositif médical permet s'il est utilisé en sus des groupes homogènes de séjour (GHS) d'être remboursé s'il est utilisé dans les indications retenues par la LPP.

Le déroulement de l'inscription sur la LPP, présenté dans la figure 9, est le suivant :



**Figure 11 : Modalités d'inscription sur la LPP**

Pour les dispositifs médicaux remboursés, le prix et les tarifs sont fixés par une convention entre le fabricant et le CEPS. Le taux de remboursement varie de 65% (pansements,...) à 100% (grand appareillage, ...)

#### *2.4.4 Influence du marquage CE sur le développement commercial*

La valeur du marquage CE dépend de l'organisme notifié choisi. Or ces organismes sont inégaux en moyens et en exigences selon les pays. De plus, le marquage CE a pour but de juger de la sécurité et des performances du dispositif médical suivant les

spécifications précisées par le fabricant. Les organismes officiels français utilisent donc l'inscription sur la LPP pour influencer le développement commercial du dispositif médical.

## 2.5 LA MATERIOVIGILANCE

### 2.5.1 Principes généraux

La matériovigilance consiste en la surveillance des incidents ou risques d'incidents pouvant résulter de l'utilisation des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. Elle accompagne la mise en place des nouvelles règles de mise sur le marché des dispositifs médicaux, adoptées par les Etats Membres de l'Union Européenne : le marquage CE. Avant l'existence du marquage CE, les procédures d'homologation étaient utilisées pour organiser et analyser les défaillances et accidents de certains matériels médicaux.

La matériovigilance comporte notamment le signalement, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations signalées dans un but de prévention.

L'objectif de la matériovigilance est de constituer un système d'assurance collective contre les risques liés à l'utilisation des dispositifs médicaux.

Tout incident ou risque d'incident dès lors qu'il est associé à l'utilisation d'un dispositif médical doit conduire à s'interroger sur la nécessité de le signaler à l'autorité administrative. (Annexe 7 : Signalement d'un incident ou d'un risque d'incident)

Toute personne, fabricant, utilisateur ou tiers faisant la constatation ou ayant la connaissance d'incidents ou de risques d'incidents mettant en cause le dispositif médical doit le déclarer à l'AFSSAPS. (Les tiers sont des personnes qui ne sont ni des fabricants, ni des utilisateurs, ni des patients.)

Les incidents donnant lieu à des déclarations de matériovigilance sont :

- ◇ réaction nocive et non voulue se produisant lors de l'utilisation du dispositif médical conformément à sa destination,
- ◇ réaction nocive et non voulue résultant d'un dispositif médical ne respectant pas les instructions du fabricant,

- ◇ dysfonctionnement ou altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical,
- ◇ indication erronée, omission ou insuffisance dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance,
- ◇ incidents ou risques d'incidents ayant entraîné ou susceptibles d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient.

La matériovigilance est mise en œuvre dès lors qu'un dispositif médical s'avère ou risque de s'avérer dangereux. Les actions sont mises en place à la suite d'un signalement d'incident ou de risque d'incidents émanant d'un déclarant, conformément aux obligations qui lui incombent du fait des lois et règlements en vigueur. L'autorité compétente peut intervenir de sa propre initiative quand elle juge la sécurité sanitaire en cause. Une action de matériovigilance peut intervenir après le recueil d'informations de notoriété publique, d'informations obtenues dans le cadre du contrôle des conditions de mise sur le marché d'un dispositif marqué CE, des conclusions d'un dossier de matériovigilance qui nécessite d'engager des investigations dans un autre secteur.

L'obligation de déclaration est indiquée dans le Code de la Santé Publique [21] dans l'article L.665-6 *« les fabricants, utilisateurs d'un dispositif et les tiers ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers , doivent le signaler sans délai à l'autorité administrative de tout rappel de ce dispositif du marché, pour une raison technique ou médicale. »*

L'article R.665-61 du Code de la Santé Publique [21] indique que *« tout fabricant de dispositif médical ou son mandataire doit désigner un correspondant de matériovigilance et communiquer son nom au ministre chargé de la santé »*.

### 2.5.2 Le contrôle du marché

La sécurité des dispositifs médicaux est aussi assurée par le contrôle du marché, c'est-à-dire des actions engagées par l'Autorité Compétente (en France, l'AFSSAPS) pour contrôler que les conditions de mise sur le marché des dispositifs marqués CE sont conformes à la réglementation en vigueur. En effet, en dehors de tout incident ou risque d'incident, *« le fabricant tient à disposition de l'administration, pendant une période de 5 ans à compter de la dernière date de fabrication du produit concerné, les déclarations de conformité et les documentations techniques qu'il a établi dans le cadre des procédures prévues par la présente section ainsi que les décisions et rapports des organismes habilités ayant participé à ces procédures »* (art R.665-15 du CSP) [21]. Si lors d'un contrôle, l'autorité conclut sur la dangerosité du dispositif médical, la matériovigilance est alors mise en œuvre.

### 2.5.3 Matériovigilance et essais cliniques

La matériovigilance au cours des investigations cliniques est un cas particulier. Le Code de la Santé Publique indique dans l'article L.209-12 *« le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance l'autorité administrative compétente de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables et susceptibles d'être dues à la recherche. Le promoteur transmet également à l'Autorité Administrative Compétente toute information relative à un fait nouveau concernant le déroulement de la recherche ou le développement du produit ou du dispositif faisant l'objet de la recherche lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à des recherches. Il l'informe de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt. L'autorité administrative peut à tout moment demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche. En cas d'absence de réponse du promoteur, de risque pour la santé publique ou de non respect des dispositions du présent livre, elle peut également à tout moment suspendre ou interdire une recherche biomédicale »*

Si des effets indésirables surviennent au cours des investigations cliniques, deux cas sont possibles :

- le dispositif médical n'a jamais été mis sur le marché, la loi Huriet-Sérusclat [27] s'applique,

- le dispositif médical a déjà été mis sur le marché, la matériovigilance s'applique.

#### *2.5.4 Commission nationale de la matériovigilance*

La commission nationale de matériovigilance est une commission consultative placée auprès du ministère chargé de la santé. Les missions de la commission détaillées dans l'article R.665-54 du Code de la Santé Publique sont :

- évaluer les informations sur les incidents ou les risques d'incidents mettant en cause des dispositifs médicaux,
- donner un avis au ministre chargé de la Santé sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents ou risques d'incidents liés à l'utilisation des dispositifs médicaux,
- proposer au ministre chargé de la Santé, les enquêtes et les travaux qu'elle estime utile à l'exercice de la matériovigilance.

## III – LA MISE EN PLACE DE L'ASSURANCE QUALITE DANS L'ENTREPRISE OTR3

### 3.1 PRINCIPES GENERAUX DE LA QUALITE

La mise en place de l'assurance qualité passe par la création du manuel qualité. OTR3 étant une petite structure avec peu de ressources humaines, la conception du Manuel Qualité est confiée au consultant qualité de la société. Le Manuel Qualité décrit le système qualité mis en place en mettant l'accent sur l'aspect préventif et sur la capacité à maîtriser l'apparition et le traitement d'éventuelles défaillances. Il est destiné à assurer l'homogénéité et la cohérence des actions, il se limite à l'énoncé des règles fondamentales et fait appel pour un aspect plus détaillé à des procédures, instructions et enregistrements.

#### *3.1.1 Principes fondateurs du management par la qualité*

Les 8 principes fondateurs du management par la qualité introduits dans la norme ISO 9004 :2000 [28] sont :

- Organisme à l'écoute du client

Les organismes dépendent de leurs clients, il convient donc qu'ils comprennent leurs besoins présents et futurs, qu'ils répondent aux exigences des clients et qu'ils s'efforcent de dépasser leurs attentes.

- Leadership

Les dirigeants de l'organisation définissent de manière cohérente une finalité et les orientations de l'organisme. Il serait souhaitable qu'ils créent et maintiennent l'environnement interne nécessaire pour que le personnel se sente pleinement impliqué dans la réalisation des objectifs de l'entreprise.

- Implication du personnel

Le personnel à tous les niveaux constitue l'essence même d'une organisation et leur implication permet de mettre leurs compétences au service de l'organisation.

- Approche processus

Un résultat escompté est atteint plus efficacement lorsque les actions et les ressources correspondantes sont gérées comme des processus.

- Management par approche système

Identifier, comprendre et gérer un système processus interdépendant pour un objectif donné permet d'améliorer l'efficacité et l'efficience de l'organisation.

- Amélioration continue

L'amélioration continue devrait être un objectif permanent de l'organisation :

- mise sous contrôle des différents processus,
- analyse des performances,
- proposition et mise en œuvre des améliorations.

Une revue régulière est réalisée avec les responsables ainsi que des audits internes et externes.

- Approche factuelle pour la prise de décision

Les décisions efficaces sont basées sur l'analyse de données et d'informations tangibles.

- Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs

Une organisation et ses fournisseurs sont interdépendants et une relation mutuellement bénéfique améliore leur capacité à créer de la valeur.

### 3.1.2 *Les éléments du manuel qualité suivant la norme ISO 9001 [29]*

Les différents éléments d'un manuel qualité sont :

- 1) La stratégie de l'entreprise détaille ses engagements et les moyens mis en œuvre pour les tenir.
- 2) La présentation de l'entreprise reprend son historique, les ressources humaines, le but de l'entreprise et le domaine concerné.
- 3) La gestion du manuel qualité

Le manuel qualité représente l'image de l'entreprise. Chaque élément du manuel qualité comporte des numéros et des indices et dates de révision permettant de s'assurer que la version en circulation est la dernière version établie. L'élaboration et l'évolution du manuel qualité sont à la charge du

responsable assurance qualité. Il est également en charge de sa révision. Le manuel qualité est approuvé par le directeur de l'entreprise qui s'assure que les dispositions d'organisation décrites et mises en œuvre permettent d'atteindre les objectifs fixés par sa politique. A chaque révision, le numéro de version est changé et le sommaire est mis à jour. Les modifications sont résumées et enregistrées. Les parties modifiées sont retirées et remplacées. Le personnel est informé de l'existence de la nouvelle version.

Le manuel qualité est diffusé selon une liste de diffusion contrôlée. Sa reproduction nécessite l'autorisation de l'entreprise.

4) L'objet et le domaine d'application

5) La présentation du système de management de la qualité décrit les processus nécessaires au fonctionnement de l'entreprise. La maîtrise de ces processus passe par : des points de contrôle tout au long de la mise en œuvre ou après réalisation, une qualification des acteurs, une validation des matériels utilisés, l'utilisation d'installations et de matières pertinentes.

6) La documentation du système de management de la qualité

Les différents étages du système de management de la qualité sont : le manuel décrivant les dispositions générales d'organisation mises en place, les procédures décrivant l'organisation mise en place, les instructions expliquant la façon de réaliser une tâche particulière, les formulaires d'enregistrement permettant dès la structuration d'une donnée de sortie du processus de définir un cadre à sa saisie.

7) Le rôle de la direction

La revue de direction établit annuellement la politique qualité communiquée à l'ensemble du personnel et commentée pour expliquer l'importance de l'atteinte des objectifs décidés et du respect des exigences.

8) L'écoute client fait souvent l'objet d'une instruction de travail.

9) La politique qualité est constituée des orientations et objectifs généraux de qualité exprimés par la direction et formalisés dans un document écrit.

10) Les objectifs et plans d'action

Ils sont établis annuellement et font l'objet d'une planification. Les indicateurs qualités utilisés, les moyens mis en œuvre, les responsabilités et les délais associés sont détaillés. Les indicateurs permettent de valider le système d'amélioration continue de la qualité.

- 11) L'organisation peut être reprise schématiquement par un organigramme.
- 12) La revue de direction est réalisée annuellement afin d'évaluer l'efficacité de l'organisation mise en place, de faire le point sur l'atteinte des objectifs annuels suivis mensuellement et éventuellement de modifier l'orientation politique de la société et la définition des « objectifs service ». Le responsable qualité prend en charge le suivi du plan d'action et rend compte mensuellement à la direction de son état d'avancement.
- 13) Les généralités sur le fonctionnement du point de vue des ressources  
Le traitement des écarts, la gestion des actions correctives et préventives, les audits internes et la revue de direction sont des moteurs pour l'amélioration de la qualité. Les responsabilités associées sont définies pour chacune de ces tâches.
- 14) La main d'œuvre et la qualification  
L'organisation décrite précédemment est complétée par des fiches de poste comprenant le cursus de la personne et l'ensemble des missions qui lui sont confiées.
- 15) Les matériels  
Des fiches de maintenance/vérification sont associées à chaque matériel.
- 16) L'environnement de travail
- 17) Le fonctionnement
- 18) Les liens avec le client
- 19) La conception d'un nouveau produit
- 20) Les achats
- 21) La réalisation d'un produit
- 22) La validation du système d'évaluation
- 23) Les généralités sur l'évaluation du produit
- 24) Les évaluations et les contrôles
- 25) Le traitement des problèmes  
L'objectif de l'enregistrement des écarts et de leur traitement est orienté vers la recherche de solutions mais également vers les actions évitant le renouvellement ou l'apparition d'un écart.
- 26) L'efficacité du système  
L'efficacité du système est contrôlée à l'aide d'indicateurs qualité.
- 27) Les actions correctives et préventives

## 28) Le résumé des modifications par rapport à la version précédente

Ces items sont théoriques et doivent être adaptés à chaque entreprise suivant sa structure et les produits fabriqués.

### 3.1.3 Définitions

La norme NF EN ISO 8402 [30] définit la qualité de la manière suivante : « *ensemble des propriétés et caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites* »

La définition de l'assurance de la qualité est : « *ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences de la qualité* » (NF EN ISO 8402)

La définition du processus est : « *ensemble de moyens et d'activités qui transforment les éléments entrants en éléments sortants* » (NF EN ISO 8402)

Un processus est un enchaînement de tâches concourant à la production d'un résultat défini appelé « produit » ou « service ». Ce produit ou service est destiné à un (ou des) client (s) ou utilisateurs pour répondre à un besoin.

Un processus se caractérise par un point d'entrée et un point de sortie. Il consiste à apporter une valeur ajoutée entre ces deux points.

Le processus identifié doit être défini :

- le domaine d'application consiste en la définition précise du début et de la fin du processus,
- le déroulement consiste en la description des entrées, des étapes et des sorties.

Une étape est un ensemble de tâches élémentaires gérées par un même acteur.

Une sortie est un élément tangible qui fait preuve que l'étape est terminée.

Les acteurs doivent être :

- un responsable du processus dont la mission est de s'assurer du respect de la procédure et de l'amélioration du processus,

- des responsables d'exécution qui travaillent sur les éléments de sortie d'étape.

Piloter un processus consiste à exécuter formellement l'ensemble des étapes dans l'ordre logique écrit. Par formellement, on entend être capable de prouver par des documents, enregistrements, rapports que la tâche est exécutée. Mesurer consiste à identifier et formaliser les critères significatifs en performance, coût, délai par rapport aux objectifs.

L'efficacité du processus est recherchée dans un but de meilleure performance, de moindre coût et de moindre délai.

Le système qualité vu en interne et présenté dans la figure 10 est le suivant :

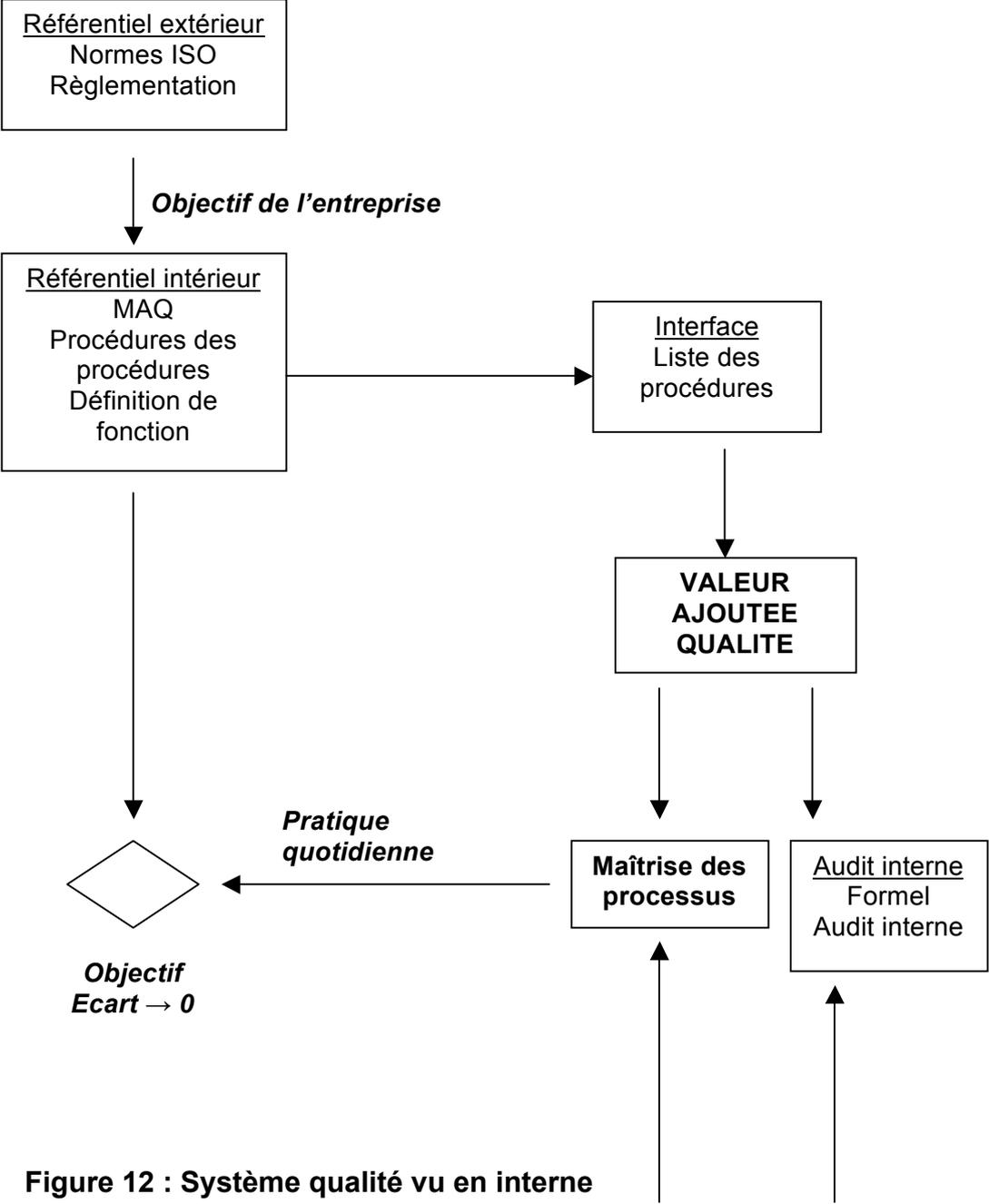


Figure 12 : Système qualité vu en interne

*Actions correctives*

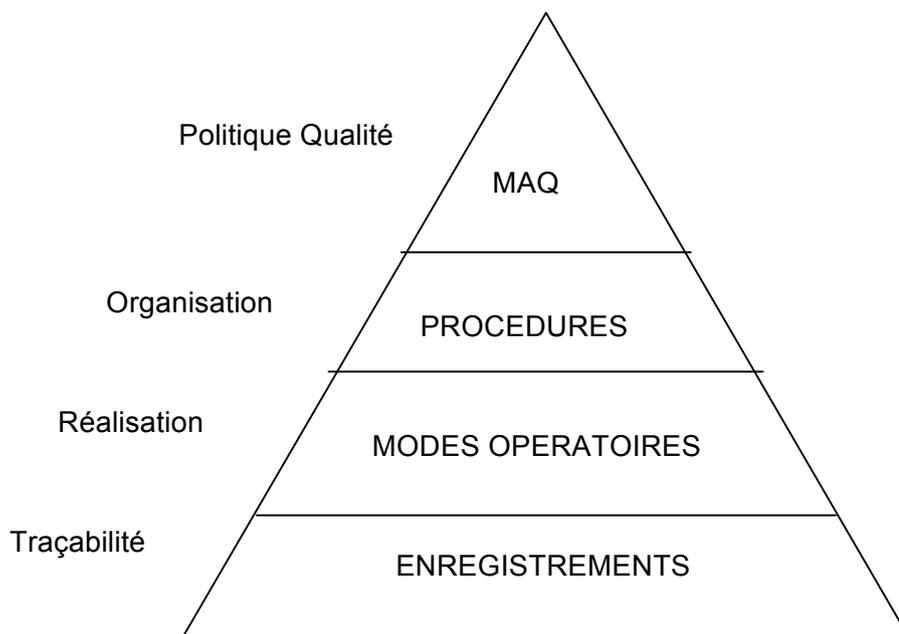
La normalisation a pour objet de fournir des documents de référence comportant des solutions à des problèmes techniques et commerciaux concernant les produits, biens et services qui se posent de façon répétée dans les relations entre partenaires économiques, scientifiques et sociaux.

Les normes sont le résultat d'une élaboration consensuelle, solutions à des questions concernant les produits, biens et services. Elles sont utilisées par les partenaires de la vie économique comme des références incontestables qui simplifient et clarifient les relations contractuelles.

Un référentiel est l'ensemble des exigences qui s'appliquent à une activité.

La certification est la preuve de l'existence d'un système qualité.

L'architecture documentaire du système qualité est organisée suivant quatre niveaux décrits dans la figure 11 :



**Figure 13 : Pyramide documentaire( ISO 9000)**

Une procédure est une règle écrite définissant les modalités de fonctionnement ou d'organisation d'un secteur donnée. Elle peut faire référence à des modes opératoires plus spécifiques.

Un mode opératoire est un document écrit qui décrit de façon plus détaillée une succession d'actions pour arriver à un but défini.

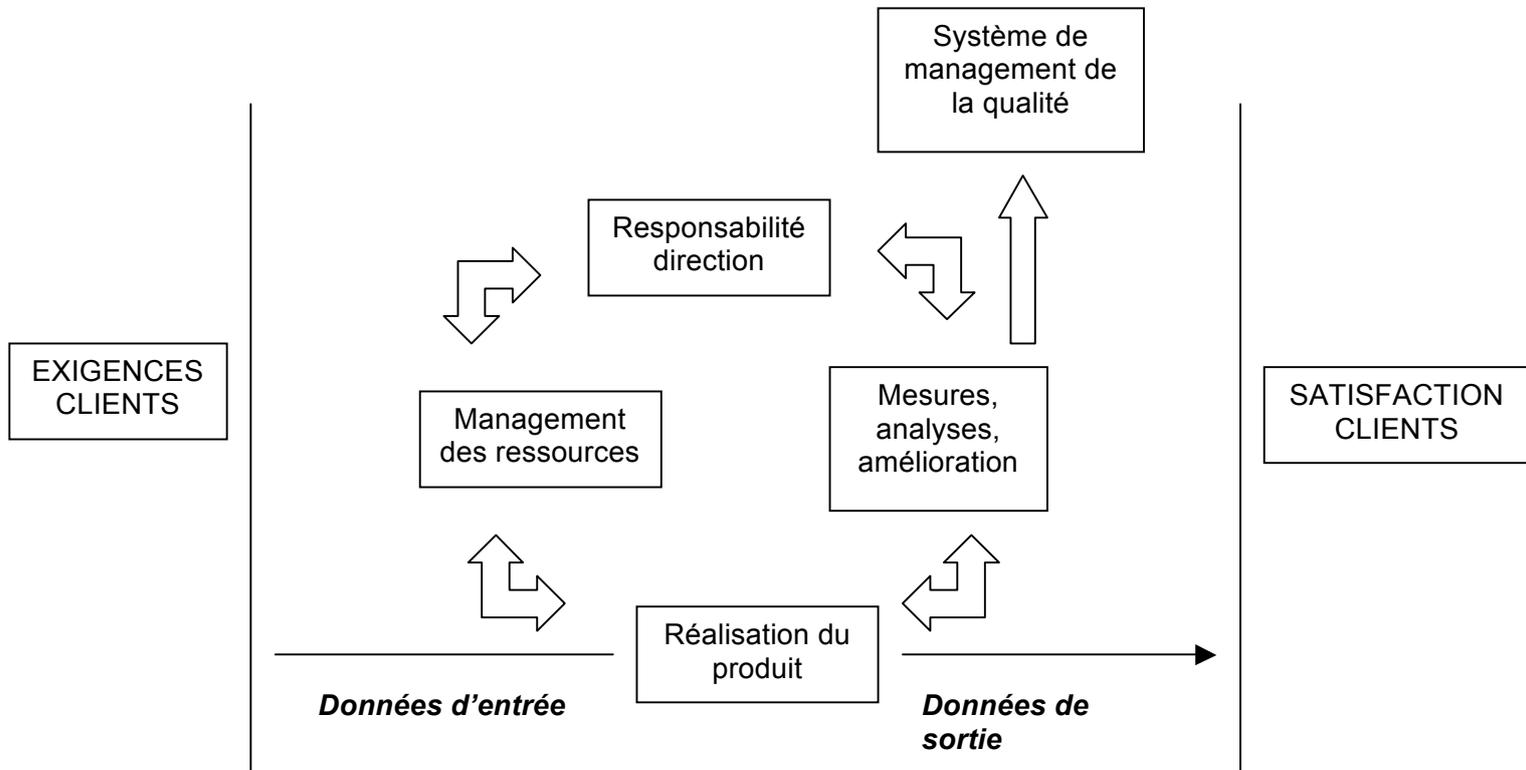
Un enregistrement qualité est un document qui a pour but d'assurer la traçabilité d'est à dire renseigner sur ce qui s'est passé à un moment t.

### *3.1.4 La norme ISO 9001 : Système de management de la qualité [29]*

L'ISO, Organisation Internationale pour la Standardisation, est la fédération mondiale des organismes de standardisation nationaux.

L'adoption d'un système de qualité doit être une décision stratégique de l'organisation. Ce standard promeut l'adoption d'une approche process lors du développement, de l'implémentation et de l'amélioration de l'efficacité d'un système de management de la qualité. Afin qu'une organisation fonctionne efficacement, elle doit identifier et encadrer de nombreuses activités liées. Un process est une activité utilisant des ressources de façon à convertir une « donnée d'entrée » en « donnée de sortie ». L'approche processus consiste en l'application d'un système de process avec une organisation ainsi qu'une identification des process et de leurs interactions. Un des avantages de l'approche processus est le contrôle continu des process individuels ainsi que de leurs combinaisons et de leurs interactions.

Le processus de management de la qualité peut être schématisé de la façon suivante décrite dans la figure 12 :



**Figure 14 : Système de management de la qualité**

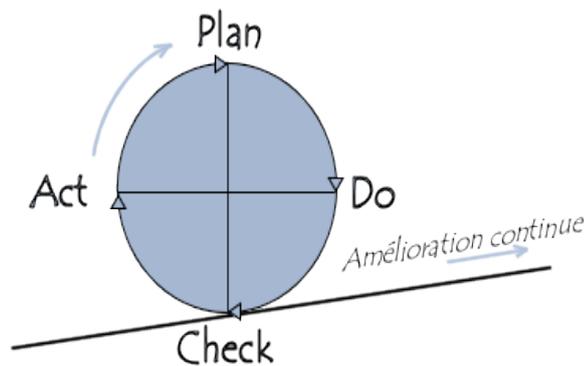
Lors de l'utilisation d'un système de management de la qualité, l'approche met en évidence l'importance :

- de comprendre et de mettre en place les différentes exigences,
- de considérer les processus en tant que valeur ajoutée,
- d'obtenir des résultats à partir de la performance des process et de leur efficacité,
- de continuer à améliorer les processus.

La méthodologie mise en place pour une approche processus, présentée dans la figure 13, est du type « Plan-Do-Check-Act » (PDCA) décrit de la manière suivante :

- Plan (planifier) : établit les objectifs à atteindre ainsi que les process à mettre en œuvre pour obtenir des résultats en accord avec les exigences du client et la politique de l'entreprise,

- Do (réaliser) : réaliser le process,
- Check (vérifier) : suivre et mesurer les processus suivant les objectifs et exigences du produit et enregistrer les résultats,
- Act (agir) : agir afin d'améliorer continuellement la performance des processus.



**Figure 15 : PDCA (Plan, Do, Check, Act) [31]**

L'objectif de la norme ISO 9001 est de spécifier les exigences d'un système de management de la qualité quand une organisation :

- doit démontrer sa capacité à fournir un produit répondant aux exigences réglementaires et du client,
- veut améliorer la satisfaction du client au travers de l'application de ce système.

L'organisation doit établir, documenter, implémenter et maintenir un système de management de la qualité et améliorer continuellement son efficacité en accord avec les exigences de la norme ISO 9001.

L'organisation doit :

- identifier les processus nécessaires pour le système de management de la qualité et leur application,
- déterminer la séquence et l'interaction entre les processus,
- déterminer les critères et les méthodes nécessaires pour s'assurer que le processus et son contrôle sont effectifs,
- s'assurer de la disponibilité des ressources et de l'information nécessaire à la réalisation des opérations et au suivi de ces processus,

- suivre, mesurer et analyser les processus
- implémenter les actions nécessaires pour obtenir les résultats, planifier et contribuer à l'amélioration des processus.

La documentation du système de management de la qualité doit inclure :

- la politique qualité et les objectifs qualité,
- le manuel qualité,
- les procédures,
- les documents nécessaires pour s'assurer de la planification, des opérations et du contrôle des process
- les enregistrements.

Le manuel qualité inclut :

- l'objectif du système de management de la qualité,
- les procédures,
- une description des interactions entre les procédures.

Les documents du système de management de la qualité doivent être contrôlés. Une procédure documentée doit être établie pour définir les contrôles nécessaires :

- à l'approbation des documents avant l'apparition d'un problème,
- pour revoir, mettre à jour et approuver les documents,
- pour s'assurer que les changements et que l'actuel statut de révision des documents sont identifiés,
- pour s'assurer que les versions en vigueur des documents sont disponibles,
- pour s'assurer que les documents sont identifiables,
- pour s'assurer que les documents d'origine externe sont identifiés et que leur diffusion est contrôlée,
- pour prévenir l'utilisation de documents obsolètes.

Les enregistrements sont mis en place avant de prouver l'évidence de la conformité aux exigences et de l'efficacité du système de management de la qualité. Les enregistrements doivent être accessibles, identifiables et facilement accessibles. Une

procédure doit établir les contrôles nécessaires pour l'identification, le stockage, la protection, le rappel et la durée de conservation de ces enregistrements.

L'encadrement doit montrer son implication dans le développement et l'amélioration du système de management de la qualité et améliorer continuellement son efficacité :

- établir une politique qualité,
- s'assurer que les objectifs qualité sont établis,
- conduire les revues du management,
- s'assurer de la disponibilité des ressources
- s'assurer que les exigences des clients sont établies.

La politique qualité doit :

- être appropriée au regard du but de l'organisation,
- inclure la réponse aux exigences et améliorer son efficacité,
- fournir une trame pour établir et revoir les objectifs qualité,
- communiquer et comprendre l'organisation.

Les responsabilités des différentes autorités sont définies et communiquées. Un membre du management doit avoir l'autorité et la responsabilité nécessaire pour :

- s'assurer que les processus nécessaires sont établis, implémentés et maintenus,
- rapporter au management les performances du système de management de la qualité et tout élément nécessaire pour son amélioration,
- s'assurer de la promotion des exigences des clients au niveau de l'organisation.

La revue de direction revoit le système de management de la qualité de l'organisation à des intervalles planifiés afin de s'assurer de son adéquation et de son efficacité. Cette revue doit inclure les opportunités d'amélioration et le besoin de changement du système qualité.

La revue de direction inclut :

- le résultat des audits,
- le retour des clients,

- la performance des process et la conformité du produit,
- le statut des actions correctives et préventives,
- le suivi des différentes actions mises en place à la suite des revues de direction précédentes,
- les changements pouvant affecter le système de management de la qualité,
- les recommandations pour l'amélioration de ce système.

L'organisation doit déterminer et fournir les ressources nécessaires pour :

- implémenter et maintenir le système de management de la qualité et améliorer constamment son efficacité,
- améliorer la satisfaction client.

Le personnel dont le travail affecte la qualité du produit doit être compétent en termes de formation et d'expérience.

Il est de la responsabilité de l'organisation de :

- déterminer les compétences nécessaires du personnel,
- agir en termes de formation du personnel quand cela est nécessaire,
- évaluer l'efficacité des actions mises en place
- s'assurer que le personnel est au fait de l'importance de son travail et de son apport dans l'atteinte des objectifs qualité,
- conserver des enregistrements des stages, formations, ...

### *3.1.5 La norme NF EN ISO 13485 relative aux dispositifs médicaux [32]*

#### 3.1.5.1 Domaine d'application

La norme ISO 13485 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 réglementaires applicables aux dispositifs médicaux et aux services associés.

L'objectif de cette norme est de faciliter la mise en œuvre d'exigences réglementaires harmonisées en matière de dispositifs médicaux.

Elle correspond à l'application de la norme ISO 9001, l'accent sera donc mis sur les particularités applicables aux dispositifs médicaux et au cas particulier d'OTR3.

### 3.1.5.2 Définitions

Les définitions énumérées dans cette norme et concernant OTR3 sont :

- Fiche d'avertissement : notice diffusée par l'organisme, suite à la livraison du dispositif médical, pour fournir des informations supplémentaires et/ou donner des recommandations relatives à l'action corrective ou préventive qu'il convient de prendre lors
  - de l'utilisation d'un dispositif médical,
  - de la modification d'un dispositif médical,
  - du retour du dispositif médical à l'organisme ayant fourni ce dernier,
  - de la destruction d'un dispositif médical.
- Réclamation du client : communication écrite, électronique ou verbale faisant état de déficiences relatives à l'identité, la qualité, la durabilité, la fiabilité, la sécurité ou les performances d'un dispositif médical commercialisé
- Etiquetage : élément écrit ou graphique
  - apposé sur un dispositif médical ou sur l'un de ses conteneurs ou emballage ou,
  - qui accompagne un dispositif médical.Relatif à l'identification, la description technique et l'utilisation du dispositif médical mais excluant les documents relatifs à l'expédition.
- Dispositif médical stérile : catégorie de dispositifs médicaux conçus pour satisfaire aux exigences relatives à l'état stérile.

### 3.1.5.3 Différences entre la norme ISO 13485 et la norme ISO 9001

La norme ISO 13485 applique spécifiquement ses exigences aux dispositifs médicaux. Il convient d'ajouter aux exigences documentaires les réglementations relatives aux dispositifs médicaux et notamment la durée de conservation des enregistrements.

### 3.1.6 *Les Bonnes Pratiques de Fabrication [33]*

Les Bonnes Pratiques de Fabrication constituent un des éléments de l'assurance qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle qualité.

OTR3 a choisi d'appliquer les bonnes pratiques de fabrication lors de la fabrication des ses dispositifs médicaux dans un but d'assurer la meilleure qualité possible. OTR3, aujourd'hui, sous-traite l'intégralité de sa production. Les exigences requises lors du choix des sous-traitants sont l'application des bonnes pratiques de fabrication et/ou de la norme ISO 9001.

Nous ne traiterons dans ce chapitre que des parties des bonnes pratiques de fabrication intéressantes dans le cas d'OTR3. Le terme médicament utilisé dans les bonnes pratiques de fabrication est repris mais est considéré comme équivalent en niveau de qualité à celle requise par OTR3 pour ses dispositifs médicaux.

La décision du 11 décembre 2006 relative aux bonnes pratiques de fabrication indique que ces principes sont applicables aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L.5124-1 du Code de la Santé Publique ainsi qu'aux opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage des médicaments expérimentaux réalisées par les pharmaciens des lieux de recherches autorisés pour ces opérations au titre du 3<sup>ème</sup> alinéa de l'article L.1121-13 du même code.

Les principes des différents chapitres des bonnes pratiques de fabrication sont détaillés ci-après.

### 3.1.6.1 Gestion de la qualité

L'assurance qualité couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auxquels ils sont destinés.

Les exigences de base des BPF sont :

- I. Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications.
- II. Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées.
- III. Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
  - a. un personnel qualifié et formé de façon approprié,
  - b. des locaux convenables et suffisamment spacieux,
  - c. du matériel et des services adéquats,
  - d. des produits, récipients et étiquettes corrects,
  - e. des procédures et instructions approuvées,
  - f. un stockage et des moyens de transport appropriés.
- IV. Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis.
- V. Les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures.
- VI. Des relevés sont établis manuellement ou avec des appareils d'enregistrement pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et

quantitativement le produit obtenu est conforme à ses spécifications. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée.

- VII. Des dossiers de fabrication et notamment de distribution (commerce en gros) sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles.
- VIII. La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité.
- IX. Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avèrerait nécessaire de rappeler un lot de produit.
- X. Les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne le produit défectueux lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

#### 3.1.6.2 Le personnel

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer sur chaque site de fabrication, d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être conscients des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

#### 3.1.6.3 Locaux et matériel

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les

contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

Les locaux et le matériel destinés à être utilisés dans les opérations de fabrication critiques pour la qualité des produits sont soumis à une qualification appropriée.

#### 3.1.6.4 Documentation

De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes-rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication ne doivent pas contenir d'erreur et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour. La lisibilité des documents est capitale.

Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers concernant la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué et des modifications apportées au cours de la mise au point d'un médicament expérimental. Les documents relatifs à un lot de médicament doivent être conservés au moins 1 an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot.

#### 3.1.6.5 Production

Les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées.

Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies.

#### 3.1.6.6 Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et les procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

#### 3.1.6.7 Fabrication et analyse en sous-traitance

Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication et l'analyse réalisée en sous-traitance doivent être convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou à un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie, notamment le respect des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication par le sous-traitant.

Le sous-traitant ne doit pas lui-même sous traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé par écrit par celui-ci. Le sous-traitant doit respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes.

### 3.1.6.8 Réclamations et rappels de médicaments

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et détaillée par le fabricant.

Toute réclamation ou autre information concernant un médicament supposé défectueux doit être examinée soigneusement selon des procédures écrites. Pour parer à toute éventualité, un système de rappel des médicaments doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être.

Le fabricant doit informer l'autorité compétente de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

### 3.1.6.9 Auto-inspection

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

## 3.2 APPLICATION PRATIQUE DE LA MISE EN PLACE DE LA QUALITE CHEZ OTR3

L'objet de ce travail est la mise en place du système qualité, en réalité, le terme approprié serait la formalisation de la qualité déjà existante dans l'entreprise. En effet, OTR3 ayant pour but principal de commercialiser des dispositifs médicaux, chacune de ses activités est réalisée dans un souci constant de la qualité, selon les réglementations en vigueur qui ont été détaillées dans les parties précédentes.

### 3.2.1 *Présentation du système qualité*

Le système qualité mis en place chez OTR3 couvre les activités suivantes : fabrication, distribution de dispositifs médicaux.

Les domaines exclus de ce système qualité sont :

- la conception et la maîtrise des équipements de mesure et d'essais,
- la production externalisée des dispositifs médicaux par des sous-traitants de fabrication maîtrisés.

Le système de management de la qualité d'OTR3 a été mis en conformité avec la norme EN ISO 9001 : 2000 [29] relative aux systèmes de management de la qualité et à la norme NF EN ISO 13485 : 2003 [32] relative aux dispositifs médicaux.

### 3.2.2 *La démarche de mise en place de la qualité*

Elle se déroule en trois étapes :

- 1) le développement : il consiste en un état des lieux de l'entreprise.
- 2) la mise en œuvre : elle consiste en la mise en route du système de management de la qualité. Le personnel est impliqué dans la rédaction de ses tâches et de ses responsabilités. Le manuel qualité est rédigé ainsi que les cinq procédures imposées par la norme EN ISO 9001 : 2001 [29] (gestion documentaire, maîtrise des enregistrements, maîtrise des produits non-conformes, actions correctives, actions préventives). Le système mis en place doit être simple et fonctionnel.
- 3) la maintenance consiste en l'entretien et l'amélioration du système de management de la qualité en utilisant notamment les retours d'information du système de management.

#### 3.2.2.1 Le développement du système de management de la qualité

Le développement consiste à identifier les activités principales de l'entreprise. La schématisation de cette étape est réalisée dans la figure 14.

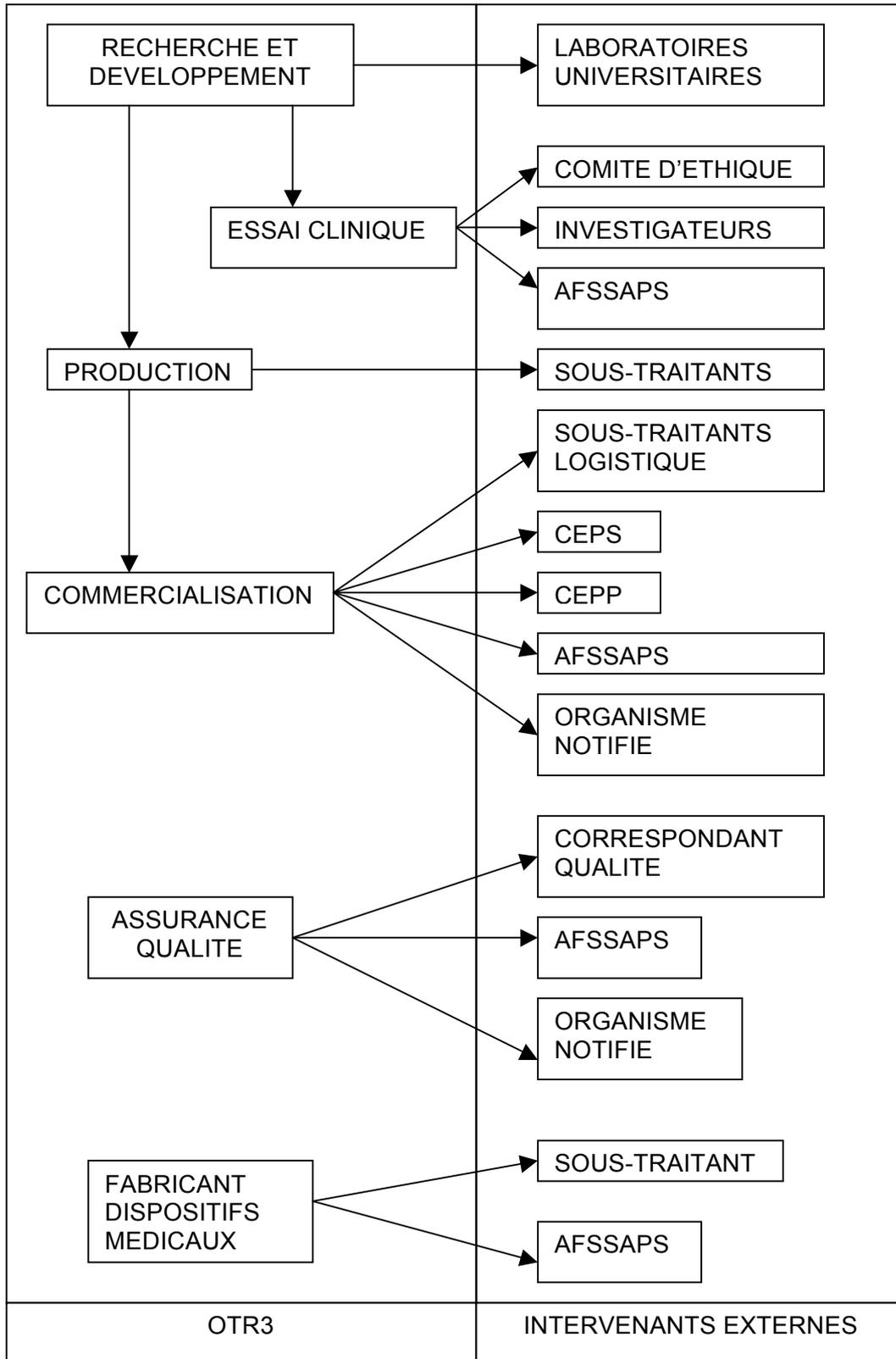


Figure 16 : Organigramme fonctionnel d'OTR3

### 3.2.2.2 La mise en place du système de management de la qualité

La mise en œuvre du système de management de la qualité doit recouper les exigences des normes et référentiels avec les exigences de l'entreprise.

#### 3.2.2.2.1 *Le manuel qualité*

Selon la norme EN ISO 9001 : 2000 [29], le manuel qualité est un document obligatoire d'un système de gestion de la qualité.

Le manuel qualité est défini dans la norme :

« *L'organisme doit établir et tenir à jour un manuel qualité qui comprend :*

- *le domaine d'application du système de management de la qualité, y compris le détail et la justification des explications,*
- *les procédures documentées établies pour le système de management de la qualité ou la référence à celles-ci,*
- *une description des interactionnaires entre les processus du système de management de la qualité. »*

Le manuel qualité d'OTR3 a pour objet de décrire le système d'assurance qualité mis en place en mettant l'accent sur l'aspect préventif et sur la capacité à maîtriser l'apparition et le traitement d'éventuelles défaillances.

Il est destiné à assurer l'homogénéité et la cohérence des actions, il se limite cependant à l'énoncé des règles fondamentales et fait appel pour un aspect plus détaillé à des procédures, instructions et enregistrements.

Il est rédigé en référence aux documents suivants :

<b>NORMES</b>	<b>ANNEE</b>	<b>TITRE</b>	<b>APPLICATION</b>
EN ISO 9001 [29]	2000	Système assurance qualité – Exigences générales	Système assurance qualité de la production
EN ISO 13485 [32]	2003	Dispositifs médicaux – Exigences règlementaires	Système assurance qualité de la production pour les dispositifs médicaux mis sur le marché par OTR3
93/42/CE [8]	1993	Directive européenne	Dispositifs médicaux
EN 980 [34]	2003	Symbole graphique utilisé pour l'étiquetage des dispositifs médicaux	Logos utilisés sur les produits conformes à cette norme
EN ISO 14 971 [35]	2000	Dispositifs médicaux – Application de la maîtrise des risques liés aux dispositifs médicaux	Analyse et maîtrise des risques des dispositifs médicaux mis sur le marché par OTR3
ISO 10993-1 [36]	2003	Evaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 1 – Evaluation et essais	Biocompatibilité des composants pour les dispositifs médicaux en contact avec la peau lésée ou invasifs par les orifices du corps
EN 1041 [37]	1998	Informations fournies par le fabricant avec les dispositifs médicaux	Notices et instructions d'utilisation figurant sur les produits

Tableau 1 : Références du manuel qualité

### 3.2.2.2.2 La politique qualité

La politique qualité est un élément fondamental du manuel qualité. Elle traduit les besoins et les attentes des clients que l'entreprise désire satisfaire et améliorer d'une manière continue, résulte de l'écoute clients, de la stratégie de l'entreprise, des ressources et moyens qu'elle peut et souhaite y consacrer, oriente les actions, les réflexions de chaque salarié de l'entreprise.

La politique qualité d'OTR3 extraite du manuel qualité est :

*« OTR3 offre des produits et services qui répondent aux exigences du marché dans les domaines de la qualité, de la sécurité, des délais et des prix et qui sont conformes aux référentiels choisis, la politique qualité et ses objectifs sont un des axes d'orientation majeur d'OTR3, le manuel qualité est une référence de travail destinée à évoluer pour répondre à l'exigence d'amélioration continue du niveau de qualité d'OTR3, des objectifs précis sont fixés suivant l'expression des besoins internes et des exigences de clients, des produits et de la réglementation dont certains restent à atteindre ou à améliorer (objectifs qualité<sup>1</sup>)*

*Pour s'assurer que sa politique qualité et les objectifs en résultant sont compris, suivis et appliqués, la direction s'appuie :*

- *sur la diffusion dans l'entreprise d'un exemplaire (contrôlé) du manuel qualité,*
- *sur la diffusion éventuelle du manuel qualité (copie non contrôlée) à certains partenaires de l'entreprise si cela s'avère nécessaire*
- *sur l'usage au quotidien de la documentation et de son amélioration*
- *sur la prise en compte par le personnel des objectifs qui leur sont assignés,*
- *sur les revues de direction, les rapports d'audit internes et les rapports d'audits de l'organisme notifié*
- *sur l'exploitation des indicateurs qualité internes et externes.*

*Afin de maintenir un degré d'efficacité optimal du système de management de la qualité et d'entretenir un haut niveau de satisfaction des clients, une évaluation de la politique qualité et de ses objectifs est réalisée, au moins une fois par an, lors d'une revue de direction. »*

L'engagement de la direction (Annexe 8) formalise également cette politique qualité.

---

<sup>1</sup> Les objectifs qualité traduisent d'une manière opérationnelle et concrète les attentes et besoins des patients

### 3.2.2.2.3 *La procédure de gestion documentaire*

Cette procédure décrit la structure et l'organisation de la documentation dans l'entreprise : nomenclature, processus d'approbation, validité...

Elle a pour objectifs :

- d'identifier précisément chaque document, sa version en vigueur et ses différentes évolutions,
- de maîtriser l'homogénéité et la diffusion des documents.

Les deux grandes catégories de documents sont :

- les documents susceptibles d'évolution (procédures,...) qui génèrent un historique permettant de :
  - retracer les évènements ayant entraîné un changement de version,
  - repérer la dernière version en vigueur.
- les documents ponctuels dits « évènementiels » (compte-rendu de réunion,...) pour lesquels un maintien de ces versions n'est pas nécessaire.

### 3.2.2.2.4 *La procédure de maîtrise des produits non-conformes*

Selon la norme ISO 9001 : 2000 [29], l'organisme doit assurer que le produit qui n'est pas conforme aux exigences est identifié et maîtrisé de manière à empêcher son utilisation ou sa fourniture non intentionnelle.

La maîtrise des produits non-conformes comprend l'identification, la documentation, l'évaluation, l'isolement, lorsqu'il est possible le traitement du produit non-conforme et la notification aux autorités.

La procédure définit les actions à entreprendre dans le cas de produits non-conformes aux exigences spécifiées.

#### 3.2.2.2.5 *Les actions correctives et les actions préventives*

Les actions correctives sont mises en œuvre pour éliminer les causes de non-conformité afin d'éviter qu'elles ne se reproduisent. Ces actions doivent être adaptées aux effets des non-conformités.

OTR3 tient à jour et établit des procédures pour :

- rechercher la cause du produit non-conforme et les actions correctives pour en éviter le renouvellement,
- analyser tous les procédés, opérations, dérogations relatifs à la qualité, rapports sur l'utilisation et plaintes des clients, pour détecter et éliminer les causes potentielles à l'origine du produit non-conforme,
- déclencher les actions préventives pour traiter les problèmes à un niveau correspondant aux risques encourus,
- effectuer des contrôles pour assurer que les actions correctives sont prises et qu'elles sont efficaces,
- mettre en œuvre et enregistrer les modifications des procédures qui nécessitent des actions correctives.

Les actions préventives permettent d'éliminer les causes de non-conformité potentielle afin d'éviter qu'elles ne surviennent à nouveau.

Des actions préventives peuvent être motivées par un audit interne, une non-conformité de procédures, instructions ou enregistrements, l'exploitation statistique des résultats.

#### 3.2.2.3 *La maintenance du système de management de la qualité*

Dans le cadre du management de la qualité, OTR3 a identifié les processus déterminants de l'entreprise :

- PS1 : Processus de direction
- PS2 : Processus de développement des nouveaux produits
- PS3 : Processus d'approvisionnements et d'administration des ventes
- PS4 : Processus de production en sous-traitance

Les processus sont en cours de rédaction. Pour chacun d'entre eux, un ou des indicateurs leur sont associés afin d'évaluer leur efficacité et de s'assurer de leur maîtrise.

Ces indicateurs, non encore déterminés, sont définis de la manière suivante : « *Evènement, fait observable, mesurable et déterminé par un calcul qui identifie de façon qualitative ou quantitative, une dégradation ou une amélioration du procédé ou processus soumis à examen.* »

Plus précisément, l'indicateur de processus donne l'ensemble des activités à mettre en œuvre pour atteindre un objectif déterminé sur une période déterminée.

Une réunion de revue du système qualité est réalisée au moins annuellement afin de s'assurer que le système demeure pertinent, adéquat et efficace.

La revue de direction porte sur les problèmes qualité rencontrés, les solutions apportées, le suivi des actions correctives. La revue de direction inclut une évaluation des résultats des audits qualité.

Il est prévu que l'intégralité du système qualité d'OTR3 soit audité sur une période d'un an en une ou plusieurs fois. Le déroulement des audits internes est décrit par la procédure « Audit qualité interne ».

L'audit est un examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux conditions préétablies, et si ces dispositions sont mises en œuvre de façon efficace et aptes à atteindre les objectifs. Chaque audit interne fait l'objet d'un rapport d'audit interne qui relate les non-conformités éventuellement relevées par l'auditeur ainsi que ses remarques d'amélioration du système. Des actions correctives peuvent être décidées et planifiées après chaque audit.

Les objectifs qualité et les indicateurs associés aux procédures sont également revus au cours de ces revues de direction.

## IV – PERSPECTIVES POUR OTR3

OTR3, jeune entreprise, a de nombreux projets. Aujourd'hui, son premier objectif est la mise en place d'un système d'assurance qualité afin d'obtenir la certification de l'entreprise

Dans l'avenir, il est possible d'imaginer la réalisation d'essais cliniques hors de la France, la commercialisation des dispositifs médicaux hors de l'Union Européenne, notamment aux Etats-Unis ou l'ouverture d'un établissement pharmaceutique afin de commercialiser des médicaments à base de RGTAs.

### 4.1 REALISATION D'ESSAIS CLINIQUES A L'ETRANGER

A ce jour, OTR3 réalise des essais cliniques sur les RGTA en France, aux Pays-Bas, aux Etats-Unis et en Belgique. Dans l'avenir, la réalisation d'essais cliniques dans d'autres pays est possible pour de nombreuses raisons (épidémiologie d'une pathologie, nombre de participants à l'essai...).

#### 4.1.1 Les standards ICH

Les autorités réglementaires européennes, américaines et japonaises ainsi que des experts de l'industrie pharmaceutique composent la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) [38] ayant pour but de discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement d'un produit.

Le but de ces discussions est d'émettre des recommandations permettant notamment l'harmonisation de l'interprétation et de l'application des bonnes pratiques.

Les Bonnes Pratiques Cliniques suivies par OTR3 pour la mise en place des essais cliniques sont issues des Good Clinical Practices éditées par ICH. Les normes de qualité suivies par OTR3 pour la réalisation actuelle des essais cliniques seront donc les mêmes dans les autres régions membres de la commission ICH.

#### 4.1.2 Aspects réglementaires

Les divergences entre les pays pour la réalisation d'essais cliniques apparaissent au niveau réglementaire, les instances sont différentes ainsi que les modalités de dépôt de dossiers.

La directive européenne 2001/20/CE relative à l'application des bonnes pratiques cliniques s'applique à l'ensemble des Etats Membres de l'Union Européenne. Les dispositions réglementaires sont donc les mêmes.

Les Etats-Unis, pour la réalisation des essais cliniques suivent les Good Clinical Practices, le principe est donc identique à celui suivi par les Etats Membres de l'Union Européenne.

#### 4.2 COMMERCIALISATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX AUX ETATS-UNIS

L'attribution du marquage CE permet à un dispositif médical d'être commercialisé dans tout état membre de l'Union Européenne.

Aux Etats-Unis, le FDA's Center for Devices and Radiological Health (CDRH) est responsable de la réglementation relative aux entreprises produisant, conditionnant, étiquetant ou important des dispositifs médicaux vendus sur le territoire américain.

Trois étapes sont nécessaires à la commercialisation d'un dispositif médical.

En premier lieu, s'assurer que le produit est bien un dispositif médical selon la définition de la FDA [39] :

*« Un instrument, appareil, machine, dispositif, implant, réactif in vitro ou tout élément similaire ou article relatif contenant un composant ou un accessoire qui est :*

- reconnu dans le formulaire national officiel ou la pharmacopée américaine ou tout supplément à ces documents,*
- destiné à être utilisé pour le diagnostic d'une maladie ou de tout autre état, ou dans le traitement ou la prévention d'une maladie, chez l'homme ou l'animal ou,*

*- destiné à toucher une structure ou une fonction du corps chez l'homme ou l'animal et qui n'utilise pas pour cela une action chimique et qui n'a pas besoin d'être métabolisé pour agir. »*

La seconde étape est la classification du dispositif médical.

Les dispositifs médicaux sont divisés en trois classes selon leurs indications. Cette classification est également basée sur le risque lié au dispositif médical. Elle se fait selon le type de contrôles permettant d'assurer la sécurité du produit.

Par exemple, les dispositifs médicaux de la classe I sont soumis aux contrôles suivants :

- enregistrement de l'établissement produisant, conditionnant, distribuant ou étiquetant le dispositif médical
- inscription du dispositif médical à la liste des dispositifs médicaux de la FDA
- production des dispositifs médicaux selon les Good Manufacturing Practices (GMP)
- étiquetage du dispositif médical en accord avec le 21 CFR Part 801 ou 809
- soumission d'une « notification de précommercialisation » (premarketing notification)

Enfin, la troisième étape est le choix de la demande de commercialisation appropriée, c'est-à-dire la soumission des données et informations nécessaires à l'obtention de l'autorisation de commercialisation. Lorsque l'obtention de cette autorisation nécessite la réalisation d'un essai clinique, celui-ci doit être réalisé selon la réglementation de la FDA (FDA's Investigational Device Exemption Regulation).

D'autres éléments sont également nécessaires pour l'obtention de l'autorisation de commercialisation :

Le fabricant doit s'assurer que le produit est étiqueté selon les réglementations de la FDA. Ensuite, le fabricant doit faire enregistrer son établissement et indiquer le type de dispositif médical qu'il a l'intention de commercialiser.

Après le début de la mise sur le marché du dispositif médical, le fabricant doit se conformer aux contrôles de post-commercialisation, c'est-à-dire suivre les Good

Manufacturing Practices et rapporter les évènements indésirables liés au dispositif médical recueillis selon les Medical Device Reporting (MDR).

Dans l'hypothèse d'une importation aux Etats-Unis de dispositifs médicaux fabriqués en France, la FDA précise que ces dispositifs doivent respecter la réglementation américaine, car elle ne reconnaît pas les autorisations de mise sur le marché délivrées par les autres pays.

#### 4.3 OUVERTURE D'UN ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE

Une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique est indispensable en France pour la fabrication, l'importation, l'exploitation, l'achat et le stockage de médicaments [40].

OTR3 pourrait ouvrir un établissement pharmaceutique en tant que :

- fabricant : *« entreprise ou organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L.4211-1 et au 4° de l'article L.5121-1. La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots ainsi que les opérations de stockage correspondantes. »* (article R.5124-2 du Code de la Santé Publique)
- exploitant : *« entreprise ou organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° de l'article L.4211-1 ou de produits mentionnés à l'article L.5136-1. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et s'il y a lieu, de leur retrait ainsi, que le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. »* (article R.5124-2 du Code de la Santé Publique)

La décision d'ouverture est une autorisation administrative délivrée par l'AFSSAPS qui précise par établissement pharmaceutique, les activités réalisées au sein de l'établissement pharmaceutique, les opérations et les formes galéniques correspondantes, elle indique également les types de produits concernés par ces activités.

De plus, toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien.

Ce pharmacien, dénommé pharmacien responsable est personnellement responsable du respect des dispositions ayant trait à son activité selon l'article L.5124-2 du Code de la Santé Publique.

## CONCLUSION

Cette thèse a permis de répertorier les différentes normes et directives qu'OTR3 devra appliquer pour mettre en place un système d'assurance qualité.

La mise en place d'un tel système est une décision stratégique d'entreprise visant l'obtention de sa certification qui facilitera l'obtention du marquage CE des prochains dispositifs médicaux qu'elle souhaitera mettre sur le marché.

Les spécificités d'OTR3 dont il convient de tenir compte pour la mise en place de ce système sont :

- le caractère novateur des produits thérapeutiques
- la taille réduite de l'entreprise
- la sous-traitance de nombreuses activités
- le passage à une production à plus grande échelle des produits

Aujourd'hui, l'obtention du marquage CE pour ses deux dispositifs médicaux montre qu'OTR3 applique des standards qualité exigeants à la fabrication de ses produits. Le nouvel enjeu de l'entreprise est de démontrer qu'elle applique ces standards dans une gestion globale de la qualité.

Dans l'avenir, OTR3 peut s'orienter vers la fabrication et la commercialisation de médicaments ou de cosmétiques pour de nouvelles indications thérapeutiques. Le système qualité évoluera avec de nouvelles procédures adaptées à la fabrication de médicaments, ce qui suppose, entre autres nouveaux éléments, une nouvelle politique qualité.

## ANNEXES

ANNEXE 1 : Grade de gravité des lésions du pied diabétique

ANNEXE 2 : Exemple d'étiquetage d'un dispositif médical d'OTR3

ANNEXE 3 : Exemple de notice d'un dispositif médical d'OTR3

ANNEXE 4 : Critères minimaux devant être réunis pour la désignation de l'organisme notifié (directive 93/42/CE)

ANNEXE 5 : Demande d'évaluation de modification substantielle d'un essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'AFSSAPS et auprès du CPP

ANNEXE 6 : Signalement d'un incident ou risque d'incident

ANNEXE 7 : Engagement de la direction

ANNEXE 1 : Grade de gravité des lésions du pied diabétique (Wagner FW. The diabetic food. Orthopedics. 1987,10, 163-172)

<b>Grade 0</b>	Pas de lésion ouverte, mais présence possible d'une déformation osseuse ou d'une hyperkératose
<b>Grade 1</b>	Ulcère superficiel sans pénétration dans les tissus profonds
<b>Grade 2</b>	Extension profonde vers les tendons, l'os ou les articulations
<b>Grade 3</b>	Tendinite, ostéomyélite, abcès ou cellulite profonde
<b>Grade 4</b>	Gangrène d'un orteil ou de l'avant pied le plus souvent associée à une infection plantaire
<b>Grade 5</b>	Gangrène massive du pied associée à des lésions nécrotiques

## ANNEXE 2 : Exemple d'étiquetage d'un dispositif médical d'OTR3

### **CACICOL20**

#### Kit de Suspension Oculaire à Usage Unique

**Composition** : Cette boîte contient un flacon de 1 ml de solution stérile de CACICOL20 et un compte-goutte stérile.

**Mode d'emploi** : Déballer le compte-goutte stérile. Ouvrir le flacon de CACICOL20 et y placer immédiatement le compte-goutte. Renverser le flacon et libérer une à deux gouttes dans l'œil pour que la solution rentre en contact avec la totalité de la surface de la cornée, puis jeter le flacon

**Indication** : CACICOL20 est un protecteur de matrice tissulaire, il favorise la cicatrisation des dystrophies chroniques et diminue les douleurs associées.

**Posologie** : CACICOL20 est instillé sur la cornée une (1) fois par semaine. Cette posologie peut être augmentée à deux ou trois fois par semaine, suivant les conseils de votre médecin.

**Mise en garde**: Solution sans conservateur, ne pas réutiliser après ouverture.  
Un usage trop fréquent, par exemple quotidien, empêche toute amélioration de la cicatrisation.

**Contre-indication** : Il est conseillé de ne pas utiliser le CACICOL20 avec les antibiotiques locaux de la famille des aminoglycosides comme la néomycine ou streptomycine ou d'autres solutions contenant des polycations capables de complexer le CACICOL20.

 **LOT** : ; - - - - -

**Fabricant** : OTR3, 4 rue Française, 75001 Paris

 **Exp.**

DD/MM/AA



 **CE** 0499

Conservation à température ambiante

ANNEXE 3 : Exemple de notice d'un dispositif médical d'OTR3

**CACICOL20**



Kit de Cicatrisation Oculaire à Usage Unique

**STERILE** **A** : solution de CACICOL20 ; **STERILE** **EO** : compte-goutte.

**Composition** : Cette boîte contient un flacon de 1 ml de solution stérile de CACICOL20 (dextran et poly(carboxyméthylglucose sulfate)) et un compte-goutte stérile.

**Mode d'emploi** : Déballer le compte-goutte stérile. Ouvrir le flacon de CACICOL20 et y placer immédiatement le compte-goutte. Renverser le flacon et libérer une à deux gouttes dans l'œil pour que la solution rentre en contact avec la totalité de la surface de la cornée.

**Indication** : CACICOL20 est un protecteur de matrice tissulaire, il est préconisé pour favoriser la cicatrisation des dystrophies cornéennes chroniques douloureuses.

**Posologie** : CACICOL20 est instillé sur la cornée une (1) fois par semaine. Cette posologie peut être augmentée à deux ou trois fois par semaine, suivant les conseils de votre médecin.

**Contre-indication/ Interactions** : Ne pas utiliser des antibiotiques locaux de la famille des aminoglycosides comme la néomycine ou streptomycine capables de complexer le CACICOL20

**Précautions d'emploi** : Ce produit cicatrisant s'adresse à l'adulte de plus de 18 ans et à la personne âgée. Ne pas administrer à toute personne de moins de 18 ans.

Les patients sensibles aux héparinoïdes peuvent ressentir une réaction locale qui ne devrait pas remettre en cause l'efficacité du traitement.

**Utilisateurs** : Ce protecteur matriciel est à appliquer par le patient, suivant les conseils de son médecin.

**Performances** : Ce protecteur de matrice favorise la cicatrisation et diminue la douleur des dystrophies cornéennes et des kératites sévères.

**Fabricant** : OTR3, 4 rue Française, 75001 Paris

**Vigilance** : Pour toute information complémentaire, remarques, commentaires et notification d'effets indésirables, vous pouvez contacter

OTR3, 4 rue Française, 75001 Paris, tel/fax : 33(0)1 42 33 44 53 ou tel/mes 33(0)950724453

**Conservation** : Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boîte.

**Ne pas utiliser si un des composants du kit ou son emballage n'est pas intègre.**

ANNEXE 4 : Critères minimaux devant être réunis pour la désignation de l'organisme notifié (directive 93/42/CE)

1) L'organisme notifié, son directeur et le personnel chargé d'exécuter les opérations d'évaluation et de vérification ne peuvent être ni le concepteur, ni le constructeur, ni le fournisseur, ni l'installateur, ni l'utilisateur des dispositifs qu'ils contrôlent, ni le mandataire d'une de ces personnes. Ils ne peuvent intervenir, ni directement, ni comme mandataires des parties engagées dans ces activités, dans la conception, la construction, la commercialisation ou l'entretien de ces dispositifs. Ceci n'exclut pas la possibilité d'un échange d'informations techniques entre le constructeur et l'organisme.

2) L'organisme et le personnel chargé du contrôle doivent exécuter les opérations d'évaluation et de vérification avec la plus grande intégrité professionnelle et la plus grande compétence requis dans le secteur des dispositifs médicaux et doivent être libres de toutes les pressions et incitations, notamment d'ordre financier, pouvant influencer leur jugement ou les résultats de leur contrôle, en particulier, de celles émanant de personnes ou de groupements de personnes intéressées par les résultats des vérifications.

Lorsqu'un organisme notifié confie des travaux spécifiques à un sous-traitant portant sur la constatation et la vérification des faits, il doit s'assurer préalablement que les dispositions de la directive et, en particulier de la présente annexe, soient respectées par le sous-traitant. L'organisme notifié tient à la disposition des autorités nationales les documents pertinents relatifs à l'évaluation de la compétence du sous-traitant et aux travaux effectués par ce dernier dans le cadre de la présente directive.

3) L'organisme notifié doit pouvoir assurer l'ensemble des tâches assignées dans l'une des annexes II à VII à un tel organisme et pour lesquels il a été notifié, que ces tâches soient effectuées par l'organisme même ou sous sa responsabilité. Il doit notamment disposer du personnel et posséder les moyens nécessaires pour accomplir de façon adéquate les tâches techniques et administratives liées à l'exécution des évaluations et des vérifications. Il doit également avoir accès au matériel pour les vérifications requises.

4) Le personnel chargé des contrôles doit posséder :

- une bonne formation professionnelle portant sur l'ensemble des opérations d'évaluation et de vérification pour lesquelles l'organisme est désigné,
- une connaissance satisfaisante des prescriptions relatives aux contrôles qu'il effectue et une pratique suffisante des contrôles,
- l'aptitude requise pour rédiger les attestations, les procès-verbaux et rapports qui constituent la matérialisation des contrôles effectués.

5) L'indépendance du personnel chargé du contrôle doit être garantie. La rémunération de chaque agent ne doit être fonction ni du nombre de contrôles qu'il effectue, ni du résultat de ces contrôles.

6) L'organisme doit souscrire une assurance de responsabilité civile à moins que cette responsabilité ne soit pas couverte par l'Etat sur la base du droit interne ou que les contrôles ne soient effectués directement par l'Etat Membre.

7) Le personnel de l'organisme chargé des contrôles est lié par le secret professionnel pour tout ce qu'il apprend dans l'exercice de ses fonctions (sauf à l'égard des autorités administratives compétentes de l'Etat où il exerce ses activités) dans le cadre de la présente directive ou de toute disposition de droit interne lui donnant effet.

ANNEXE 5 : Demande d'évaluation de modification substantielle d'un essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'AFSSAPS

**FORMULAIRE 3**  
**FORMULAIRE DE DEMANDE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE D'UNE RECHERCHE**  
**BIOMEDICALE PORTANT SUR UN DISPOSITIF MEDICAL ou DISPOSITIF MEDICAL DE**  
**DIAGNOSTIC IN VITRO**

*Partie réservée à l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) / au comité de protection des personnes (CPP) :*

Date de réception de la demande :  / /	<input type="checkbox"/> Refus d'autorisation / avis défavorable : date :    /    /
	<input type="checkbox"/> Autorisation / avis favorable : date :    /    /
Numéro d'enregistrement de la modification substantielle de la recherche biomédicale auprès de l'Afssaps :	<input type="checkbox"/> Retrait de la demande de modification : date :    /    /

*Partie du formulaire à compléter par le demandeur :*

Ce formulaire est commun pour la demande d'autorisation à l'Afssaps et la demande d'avis au CPP. Veuillez indiquer ci-après de quel type de demande il s'agit.

**DEMANDE D'AUTORISATION A L'AFSSAPS:**  **DEMANDE D'AVIS AU CPP :**

**TRANSMISSION POUR INFORMATION SEULEMENT <sup>1</sup> :** A L'AFSSAPS  AU CPP

**A1. IDENTIFICATION DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE**

Titre complet :
Numéro de code du protocole attribué par le promoteur, version et date :
Numéro d'enregistrement de la recherche auprès de l'Afssaps :

<sup>1</sup> Pour une demande de modification substantielle relative à des informations évaluées uniquement par l'Afssaps, le promoteur doit seulement soumettre la demande pour autorisation à l'Afssaps et, après autorisation par l'Afssaps, en informer le CPP concerné en adressant ce formulaire complété avec la rubrique "Transmission pour information au CPP" cochée, et inversement pour des informations évaluées uniquement par le CPP.

## B. IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

<b>B1. Promoteur</b>	
Organisme :	
Nom de la personne à contacter :	
Adresse :	
Numéro de téléphone :	Numéro de télécopie :
Mél :	

<b>B2. Représentant légal<sup>2</sup> du promoteur dans la Communauté européenne pour la recherche biomédicale (si différent du promoteur)</b>	
Organisme :	
Nom de la personne à contacter :	
Adresse :	
Numéro de téléphone :	Numéro de télécopie :
Mél :	

## C. IDENTIFICATION DU DEMANDEUR (cocher les cases appropriées)

<b>C1. Demandeur pour l'Afssaps</b> ..... <input type="checkbox"/>	<b>C2. Demandeur pour le CPP</b> ..... <input type="checkbox"/>
- Promoteur ..... <input type="checkbox"/>	
- Représentant légal du promoteur ..... <input type="checkbox"/>	
- Personne ou organisme délégué par le promoteur pour soumettre la demande..... <input type="checkbox"/>	
Dans ce cas, compléter ci-après :	
- Organisme :	
- Nom de la personne à contacter :	
- Adresse :	
- Numéro de téléphone :	Numéro de télécopie :
- Mél :	

<sup>2</sup> Conformément à l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique

## D. IDENTIFICATION DE LA MODIFICATION SUBSTANTIELLE (cocher les cases appropriées)

**D.1 Numéro de la modification attribué par le promoteur, version et date de la modification pour la recherche biomédicale concernée :**

### D.2 Type de modification substantielle

Modification du formulaire de demande initiale d'autorisation/avis de la recherche biomédicale	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Modification du protocole	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Modification des documents déposés lors de la demande initiale Si oui, précisez quels documents :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
La demande de modification concerne-t-elle :		
- des mesures de sécurité urgentes déjà mises en place ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- l'arrêt temporaire de la recherche ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- la reprise de la recherche après arrêt temporaire ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
La modification est substantielle car elle a :		
- Impact significatif sur la protection des personnes qui se prêtent à la recherche	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Impact significatif sur l'interprétation des documents scientifiques / la valeur scientifique de la recherche	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Impact significatif sur la conformité aux exigences essentielles	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Impact sur les conditions de validité de la recherche	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Impact sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Impact significatif sur la conduite ou la gestion de la recherche	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Changement relatif aux investigateurs ou à l'investigateur coordonnateur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Changement relatif au promoteur ou à son représentant légal dans la Communauté européenne ou au demandeur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Changement relatif au(x) lieu(x) de recherches,	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Changement dans la délégation des principales tâches et fonctions afférentes à la recherche <i>Si oui, précisez lesquelles :</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Autre changement <i>Si oui, précisez :</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Autre motif <i>Si oui, précisez :</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

### D.3 Information concernant l'arrêt temporaire de la recherche (le cas échéant)

**Date de l'arrêt temporaire :**     /     /     (AAAA/MM/JJ)

Le recrutement a-t-il été arrêté ?  oui  non  
Le traitement a-t-il été arrêté ?  oui  non

**Nombre de personnes traitées au jour de l'arrêt temporaire de la recherche en France :**

Justification(s) de l'arrêt temporaire de la recherche :

Problème de sécurité :  oui  non  
Manque de performance :  oui  non  
Autre motif :  oui  non

Si oui, précisez le motif :

Décrire brièvement (texte libre) :

- Modalités envisagées de prise en charge des personnes recevant le traitement au jour de l'arrêt temporaire :
- Conséquences de l'arrêt temporaire pour l'évaluation des résultats de la recherche et l'évaluation du rapport bénéfices/risques de la recherche :

<sup>3</sup> Pour une demande soumise à l'Afssaps uniquement, signature du formulaire par le demandeur auprès de l'Afssaps.

<sup>4</sup> Pour une demande soumise au CPP uniquement, signature du formulaire par le demandeur auprès du CCP.

## E. DESCRIPTION DES MOTIFS DE LA MODIFICATION SUBSTANTIELLE

Description des motifs (texte libre, en une ou deux phrases) :

## F. DESCRIPTION SOMMAIRE DE LA MODIFICATION SUBSTANTIELLE

Description de la modification (texte libre, en une ou deux phrases) :

## G. MODIFICATION SUBSTANTIELLE PORTANT SUR UN/DES LIEU(X) DE RECHERCHES / INVESTIGATEUR(S) (le cas échéant)

### G.1 Type de modification (cocher les cases appropriées)

Ajout d'un lieu de recherches  oui  non

Si oui, préciser pour ce nouveau lieu :

Investigateur :

Prénom :

Second prénom (facultatif) :

Nom :

Qualification :

Adresse professionnelle :

Suppression d'un lieu de recherches  oui  non

Si oui, préciser pour ce lieu :

Investigateur :

Prénom :

Second prénom :

Nom :

Qualification :

Adresse professionnelle :

Changement d'investigateur coordonnateur  oui  non

Si oui, préciser :

Nouvel investigateur coordonnateur

Prénom :

Second prénom :

Nom :

Qualification :

Adresse professionnelle :

Nom de l'investigateur coordonnateur précédent :

Changement d'investigateur dans un lieu de recherches  oui  non

Si oui, préciser :

Nouvel investigateur

Prénom :

Second prénom :

Nom :

Qualification :

Adresse professionnelle :

Nom de l'investigateur précédent :

## H. LISTE DES DOCUMENTS A JOINDRE A CE FORMULAIRE

*Veillez joindre uniquement les documents pertinents et/ou, le cas échéant, faire précisément référence aux documents déjà soumis. Indiquez précisément tout changement de numérotation de pages et joindre l'ancienne et la nouvelle version des documents.*

Veillez cocher les cases appropriées :

## E. DESCRIPTION DES MOTIFS DE LA MODIFICATION SUBSTANTIELLE

Description des motifs (texte libre, en une ou deux phrases) :

## F. DESCRIPTION SOMMAIRE DE LA MODIFICATION SUBSTANTIELLE

Description de la modification (texte libre, en une ou deux phrases) :

## G. MODIFICATION SUBSTANTIELLE PORTANT SUR UN/DES LIEU(X) DE RECHERCHES / INVESTIGATEUR(S) (le cas échéant)

### G.1 Type de modification (cocher les cases appropriées)

Ajout d'un lieu de recherches  oui  non

Si oui, préciser pour ce nouveau lieu :

Investigateur :

Prénom :

Second prénom (facultatif) :

Nom :

Qualification :

Adresse professionnelle :

Suppression d'un lieu de recherches  oui  non

Si oui, préciser pour ce lieu :

Investigateur :

Prénom :

Second prénom :

Nom :

Qualification :

Adresse professionnelle :

Changement d'investigateur coordonnateur  oui  non

Si oui, préciser :

Nouvel investigateur coordonnateur

Prénom :

Second prénom :

Nom :

Qualification :

Adresse professionnelle :

Nom de l'investigateur coordonnateur précédent :

Changement d'investigateur dans un lieu de recherches  oui  non

Si oui, préciser :

Nouvel investigateur

Prénom :

Second prénom :

Nom :

Qualification :

Adresse professionnelle :

Nom de l'investigateur précédent :

## H. LISTE DES DOCUMENTS A JOINDRE A CE FORMULAIRE

*Veillez joindre uniquement les documents pertinents et/ou, le cas échéant, faire précisément référence aux documents déjà soumis. Indiquez précisément tout changement de numérotation de pages et joindre l'ancienne et la nouvelle version des documents.*

Veillez cocher les cases appropriées :

- Courrier de demande (supprimer ou reprendre arrêté)
- Version modifiée des documents déposés lors de la demande initiale, mentionnant la date et le numéro de cette nouvelle version
- Un tableau comparatif mettant en évidence les modifications substantielles apportées aux documents précédemment transmis
- Les informations justifiant le bien fondé de la modification demandée
- Le cas échéant, une description des modalités envisagées pour recueillir ce nouveau consentement
- Le justificatif du versement de la taxe prévue à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique

## I. ENGAGEMENT DU DEMANDEUR

<p><b>I.1 Par la présente, j'atteste / j'atteste au nom du promoteur (rayer la mention inutile) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- que les informations fournies ci-dessus à l'appui de cette demande sont exactes,</li> <li>- que la recherche biomédicale sera réalisée conformément au protocole, à la réglementation nationale,</li> <li>- qu'il est raisonnable de mettre en place la modification de l'essai envisagée.</li> </ul>
<p><b>I.2 Demandeur auprès de l'Afssaps (comme indiqué en section D.1) :</b></p> <p>Signature<sup>3</sup> :</p> <p>Nom :</p> <p>Date :     /     /</p>
<p><b>I.3 Demandeur auprès du CPP (comme indiqué en section D.2) :</b></p> <p>Signature<sup>4</sup> :</p> <p>Nom :</p> <p>Date :     /     /</p>

<sup>3</sup> Pour une demande soumise à l'Afssaps uniquement, signature du formulaire par le demandeur auprès de l'Afssaps.

<sup>4</sup> Pour une demande soumise au CPP uniquement, signature du formulaire par le demandeur auprès du CCP.

## ANNEXE 6 : Signalement d'un incident ou d'un risque d'incident



Envoyez cette fiche à l'adresse ci-dessous.

**AGENCE**  
FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES  
PRODUITS DE SANTE

143/147, bd Anatole France  
93285 Saint-Denis Cedex  
Fax : 01 55 87 37 02

ENVOI PAR FAX :

Si un accusé de réception ne vous est pas parvenu dans les 10 j, prière de confirmer le signalement par ENVOI POSTAL AVEC A.R.

MATÉRIOVIGILANCE

**SIGNALEMENT  
D'UN  
INCIDENT ou  
RISQUE D'INCIDENT**

Code de la Santé publique : articles L. 665-6,  
R. 665-62, R. 665-63 et R. 665-64



N° 10246\*02

Cadre réservé à l'AFSSAPS

Numéro  
Attributaire  
Sous-commission  
Date d'attribution

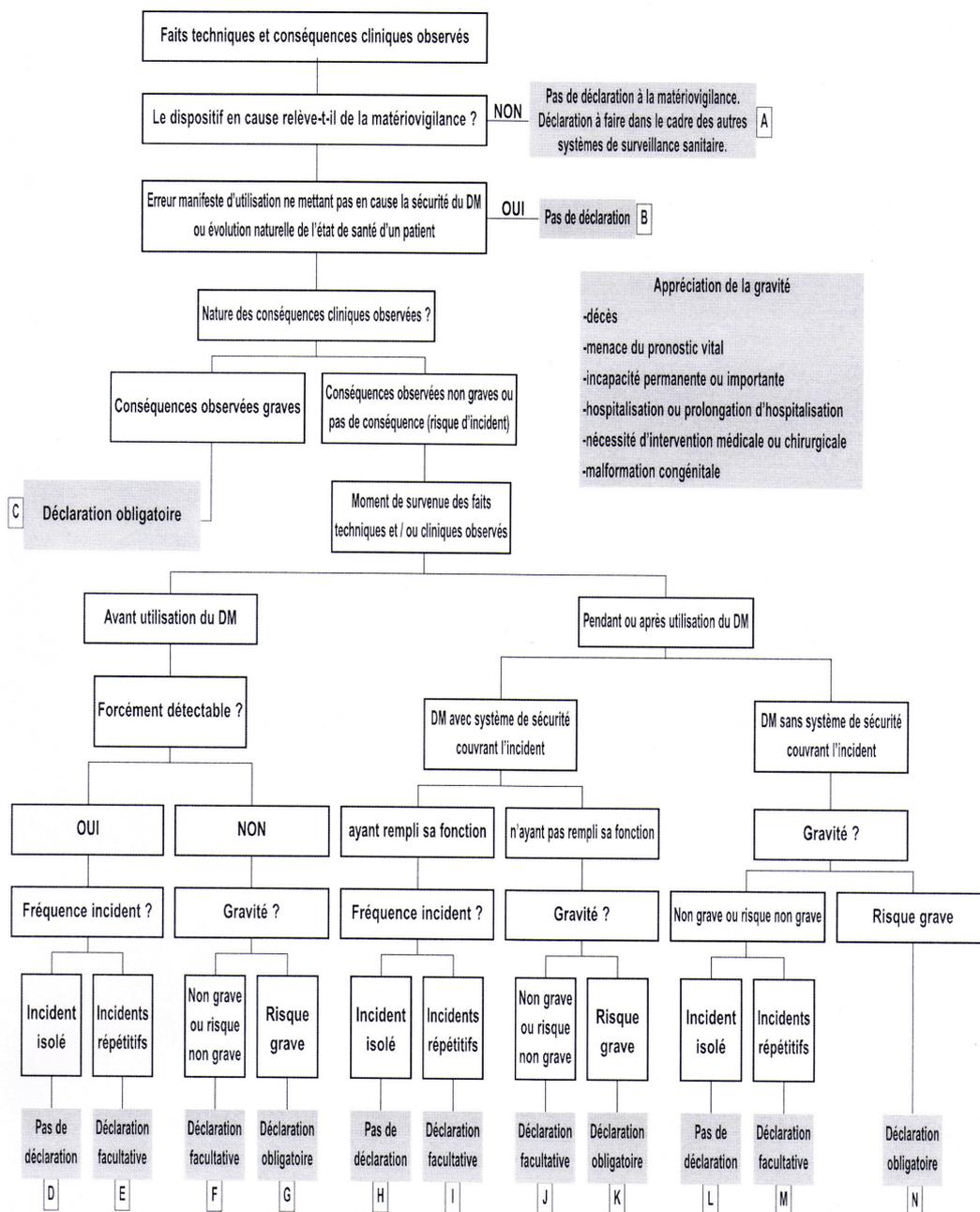
Date d'envoi du signalement

L'émetteur du signalement		Le dispositif médical impliqué (D M)	
Nom, prénom		Dénomination commune du D M	
Qualité		Dénomination commerciale: modèle/ type/ référence	
Adresse professionnelle		N° de série ou de lot	Version logicielle
code postal commune		Nom et adresse du fournisseur	
E-mail		code postal commune	
Téléphone	Fax	Nom et adresse du fabricant	
<input type="checkbox"/> Etablissement de santé : N° FINESS <input type="checkbox"/> Association distributeur DM à domicile		<input type="checkbox"/> Fabricant / Fournisseur <input type="checkbox"/> Autre	
L'émetteur du signalement est-il le correspondant matériovigilance ?		code postal commune	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
L'incident ou le risque d'incident			
Date de survenue	Lieu de survenue	Conséquences cliniques constatées	
Si nécessaire : nom, qualité, téléphone, fax de l'utilisateur à contacter			
Circonstances de survenue / Description des faits		Mesures conservatoires et actions entreprises	
Le cas échéant joindre une description plus complète sur papier libre. Préciser alors le nombre de pages jointes. <input type="checkbox"/> et rappeler le nom de l'émetteur sur chaque page.			
Situation de signalement (de A à N) <input type="checkbox"/> voir nomenclature page 2/2		Le fabricant ou fournisseur est-il informé de l'incident ou risque d'incident ?	
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès de l'organisme destinataire du formulaire (l'AFSSAPS).

1/2

# Aide au signalement des incidents de matériovigilance



## ANNEXE 7 : Engagement de la direction

### ENGAGEMENT DE LA DIRECTION

La confiance que nous accorderons nos clients et partenaires sera pour nous la meilleure des reconnaissances et la confirmation de notre professionnalisme.

La maîtrise d'un système de management de la qualité efficace est un projet majeur et stratégique qui nous permettra de démontrer notre aptitude à fournir des produits satisfaisants aux exigences et aux attentes des clients, ainsi qu'à la réglementation applicable.

Nos objectifs de qualité sont :

- ◇ S'assurer de la qualité de nos produits à un niveau maximum
- ◇ Respecter les exigences de la directive européenne 93/42/CE du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux en vue du marquage CE de ces produits spécifiques dont nous souhaitons développer la gamme.

La direction s'engage à :

- ◇ Remplir les obligations découlant du système de qualité approuvée
- ◇ Veiller à ce que le système de qualité approuvé demeure adéquat et efficace
- ◇ Mettre en place et tenir à jour une procédure systématique d'examen des données acquises sur les dispositifs depuis leur production, mettre en œuvre des moyens appropriés pour appliquer les mesures correctives nécessaires
- ◇ Respecter l'obligation pour le fabricant d'informer les autorités compétentes des incidents suivants dès qu'elle en connaissance de :
  - tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques et/ou des performances d'un dispositif ainsi que toute inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'instructions susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné la mort ou une dégradation grave de l'état de santé d'un patient ou d'un utilisateur,
  - toute raison d'ordre technique ou médical liée aux caractéristiques ou aux performances d'un dispositif et ayant entraîné pour les raisons mentionnées précédemment, le rappel systématique par le fabricant des dispositifs apportant au même type.

Ces objectifs ambitieux ne peuvent être atteints que grâce à l'adhésion de tous.

C'est pourquoi, j'ai confié à notre consultant qualité, la mise en place et la responsabilité de l'application de notre système de management de la qualité.

Le président  
Denis Barritault

## BIBLIOGRAPHIE

1. COLOMBIER ML., LAFONT J., BLANQUAERT F., CARUELLE JP., BARRITAUULT D., SAFFAR JL. Une nouvelle famille de promoteurs de la cicatrisation : les RGTA, des analogues fonctionnels des héparanes sulfates. Journal de parodontologie et d'implantologie orale.1998, vol.17, p.403-413
2. BARRITAUULT D., CARUELLE JP. Les agents de régénération (ou RGTAs), une nouvelle approche thérapeutique. 2006, Ann. Pharm. Fr., vol 64, p.135-144
3. BARBOSA I., MORIN C., GARCIA S., DUCHESNAY A., et al. A synthetic glycosaminoglycan (RGTA) modifies natural glycosaminoglycan during myogenesis. 2005, Journal of Cell Science, vol 118, p.253-264
4. ROUET V., HAMMA-KOURBALI Y., PETIT E., PANAGOPOULO P., KATSORIS P., BARRITAUULT D., CARUELLE JP., COURTY J. A synthetic glycosaminoglycan mimetic binds vascular endothelial growth factor and modulates angiogenesis. 2005, Journal of biological chemistry, vol 280, n°38, p. 32792-32800
5. FSE (FONDS SOCIAL EUROPEEN) : SUBVENTION EUROPEENNE, FINANCEMENT EUROPEEN DE PROJETS [en ligne] Disponible sur <http://www.travail.gouv.fr/FSE> Consulté le 1er septembre 2007
6. SITE DU MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE [en ligne] Disponible sur <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr> Consulté le 29 août 2007
7. PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [en ligne] Journal Officiel des Communautés Européennes n°L311 du

28 novembre 2001 Disponible sur [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2001/l\\_311/l\\_31120011128fr00670128.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2001/l_311/l_31120011128fr00670128.pdf)  
Consulté le 7 novembre 2007

8. CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES Directive 93/42/CE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. Journal Officiel des Communautés Européennes n° L169 du 12 juillet 1993 p.1-43
9. CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES Directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des états membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs. Journal Officiel des Communautés Européennes n°L189 du 20 juillet 1990 p.17-36
10. AIACHE JM., AIACHE M., RENOUX R. Initiation à la connaissance du médicament. Masson, 1999. 337 pages
11. CONSEIL DE L'EUROPE. Pharmacopée Européenne. Conseil de l'Europe, 2007, 6<sup>ème</sup> édition
12. DEXTRAN-PHARMACOSMOS DEXTRAN MANUFACTURER [en ligne] Disponible sur <http://www.dextran.net> Consulté le 1<sup>er</sup> septembre 2007
13. L'ŒIL [en ligne] Disponible sur <http://www.snv.jussieu.fr/vie/documents/oeil/index.html> Consulté le 8 novembre 2007
14. DOSSIER SAGASCIENCE – CELLULE ANIMALE [en ligne] Disponible sur [http://www.cnrs.fr/dossiers/doscel/decouv/ximg/cellSpe/169\\_600.html](http://www.cnrs.fr/dossiers/doscel/decouv/ximg/cellSpe/169_600.html) Consulté le 14 novembre 2007
15. COUPE DE LA PEAU [en ligne] Disponible sur <http://www;infovisual.info.03/036fr.html> Consulté le 8 novembre 2007

16. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Recommandations pour la pratique clinique : « Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement » Juin 2006 [en ligne] Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations\\_finales\\_pdf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_finales_pdf.pdf)  
Consulté le 7 novembre 2007
  
17. PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions du législatives, règlementaires et administratives des états membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. [en ligne] Journal Officiel des Communautés Européennes n°L121 du 1<sup>er</sup> mai 2001. Disponible sur [http://eur-lex.europa.eu/LexUniServ/site/fr/oj/2001/l\\_121/l\\_12120010501fr00340044.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUniServ/site/fr/oj/2001/l_121/l_12120010501fr00340044.pdf)  
Consulté le 4 novembre 2007
  
18. AFNOR, AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION. Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaires. Paris. AFNOR, 2005. Norme internationale. NF EN ISO 9000.
  
19. MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1<sup>er</sup> du titre II du livre 1<sup>er</sup> de la première partie du Code de la Santé Publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions règlementaires) [en ligne] Journal Officiel de la République Française n°99 du 27 avril 2006 Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/Visu?cid=770008&indice=1&table=JORF&ligneDeb=1> Consulté le 30 octobre 2007
  
20. CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES Directive 65/65/CE du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, règlementaires et administratives aux spécialités pharmaceutiques. Journal Officiel des Communautés Européennes n°L22 du 9 février 1965 p.369

21. DE FORGES JM., TRUCHET D., PENEAU D. Code de la Santé Publique. Dalooz-Sirey, 2007, 21<sup>ème</sup> édition. 2616 pages
22. PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE Directive 95/46/CE du Parlement Européen et du Conseil du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation des données [en ligne] Journal Officiel de l'Union Européenne n° L 281 du 23 novembre 1995 Disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&numdoc=31995L0046&model=guichett&lg=fr&#top> Consulté le 14 novembre 2007
23. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE (MEDICAMENTS, PRODUITS DE SANTE) [en ligne] Disponible sur <http://agmed.sante.gouv.fr> Consulté le 28 août 2007
24. BOUSEZ F., ALLIOT JL, CESARO JF, MORVAN P. Code de la Sécurité Sociale : code de la mutualité. Dalloz-Sirey, 2006, 31<sup>ème</sup> édition. 3179 pages
25. MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE Décret n°2001-257 du 26 mars 2001 relatif à la composition et au fonctionnement du comité économique des produits de santé et modifiant le code de la sécurité sociale [en ligne] Journal Officiel de la République Française n°74 du 28 mars 2001 Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/Visu,cid=554459&indice=1&table=JORF&ligneDeb=1> Consulté le 14 novembre 2007
26. MINISTERE DU TRAVAIL ET DES AFFAIRES SOCIALES. Décret n°96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux et modifiant le code de la santé publique [en ligne] Journal Officiel de la République Française n°14 du 17 janvier 1996 Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/Visu?cid=510988&indice=1&table=JORF&ligneDeb=1> Consulté le 30 octobre 2007

27. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales Journal Officiel « Lois et décrets » n°298 du 22 décembre 1988 p.16032-16035
28. AFNOR, Agence Française de Normalisation. Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances. Paris. AFNOR, 2000. Norme internationale. NF EN ISO 9004
29. AFNOR, Agence Française de Normalisation. Systèmes de management de la qualité – Exigences. Paris. AFNOR, 2000. Norme internationale. NF EN ISO 9001
30. AFNOR – AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION Management de la qualité et assurance de la qualité – Vocabulaire. Paris. AFNOR, 1995. Norme internationale. NF EN ISO 8042
31. MON ASSISTANCE – INTRODUCTION A LA QUALITE [en ligne] Disponible sur <http://www.monassistance.info/CCM/qualite/qualite-introcutiun.php> Consulté le 14 novembre 2007
32. AFNOR, Agence Française de Normalisation. Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires. Paris. AFNOR, 2004. Norme Internationale. NF EN ISO 13 485
33. MINISTERE DE L'EMPLOI, DE LA COHESION SOCIALE ET DU LOGEMENT ; MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES ; AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin Officiel n°2007/1bis [en ligne] Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bospecia/bos2007/bo0701pdf> Consulté le 7 novembre 2007

34. AFNOR, AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION. Symboles graphiques utilisés pour l'étiquetage des dispositifs médicaux. Paris. AFNOR, 2004. Norme européenne. NF EN 980.
35. AFNOR, AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION. Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. Paris. AFNOR, 2004. Norme internationale. NF EN ISO 14 971.
36. AFNOR, AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION. Evaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 1 : Evaluation et essais. Paris. AFNOR, 2003. Norme internationale. ISO 10 993-1 : 2003.
37. AFNOR, AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION. Informations fournies par le fabricant avec les dispositifs médicaux. Paris. AFNOR, 1998. Norme européenne. NF EN 1041.
38. ICH : INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION [en ligne] Disponible sur <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> Consulté le 7 novembre 2007
39. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION HOMEPAGE [en ligne] Disponible sur <http://www.fda.gov/> Consulté le 7 novembre 2007
40. MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE Arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R.5106 du Code de la Santé Publique, à l'exception des établissements relevant du Ministère chargé des armées. [en ligne] Journal Officiel de la République Française n°122 du 26 mai 2000 Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/Visu?cid=523853&indice=14&table=JO RF&ligneDeb=1> Consulté le 8 novembre 2007
41. WAGNER FW. The diabetic foot. Orthopedics. 1987, vol 10, p.136-172

42. COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES Directive 2003/94/CE de la commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain qui remplace la directive 91/356/CEE établissant les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain [en ligne] Journal Officiel de l'Union Européenne n°L262 du 14 octobre 2003. Disponible sur [http://eur-lex.europa.eu/LexUniServ/site/fr/oj/2003/l\\_262/l\\_26220031014fr00220026.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUniServ/site/fr/oj/2003/l_262/l_26220031014fr00220026.pdf) Consulté le 4 novembre 2007
43. COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES Directive 2005/28/CE de la commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatif à l'application des bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer des médicaments [en ligne] Journal Officiel des Communautés Européennes n°L91 du 9 mai 2005. Disponible sur [http://eur-lex.europa.eu/LexUniServ/site/fr/oj/2005/l\\_091/l\\_09120050409fr00130019.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUniServ/site/fr/oj/2005/l_091/l_09120050409fr00130019.pdf) Consulté le 4 novembre 2007
44. ULCERE-DE-JAMBE.COM : LE SITE DE REFERENCE DES ULCERES DE JAMBE [en ligne] Disponible sur [www.ulcere-de-jambe.com](http://www.ulcere-de-jambe.com) Consulté le 1<sup>er</sup> septembre 2007
45. LNE/G-MED ORGANISME DE CERTIFICATION DANS LE DOMAINE MEDICAL ET SANTE [en ligne] Disponible sur <http://www.gmed.fr> Consulté le 28 août 2007
46. FRANCE BIOTECH - LE PORTAIL FRANÇAIS DES BIOTECHNOLOGIES [en ligne] Disponible sur <http://www.france-biotech.org/TEMPLATES/homepage.asp> Consulté le 29 août 2007

47. SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A. Atlas de poche de physiologie. Médecine-Sciences Flammarion, 2000. 366 pages.
48. MINISTERE DE LA SANTE, DE LA FAMILLE ET DES PERSONNES HANDICAPEES Décret n°2002-1221 du 30 septembre 2002 relatif aux catégories de dispositifs médicaux devant faire l'objet d'une communication lors de leur mise en service et modifiant le livre Vbis du code de la santé publique [en ligne] Journal Officiel de la République Française n°231 du 3 octobre 2002. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/Visu?cid=594708&indice=1&table=JORF&ligneDeb=1> Consulté le 30 octobre 2007
49. MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES Décision du 11 décembre 2006 relative aux bonnes pratiques de fabrication [en ligne] Journal Officiel de la République Française n°300 du 28 décembre 2006. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=SANM0625006> Consulté le 14 novembre 2007
50. Loi n°98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme [en ligne] Journal Officiel de la République Française n°151 du 2 juillet 1998 Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/Visu?cid=658044&indice=1&table=JORF&ligneDeb=1> Consulté le 30 octobre 2007
51. Loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale [en ligne] Journal Officiel de la République Française n°15 du 19 janvier 1994. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/Visu?cid=464765&indice=2&table=JORF&ligneDeb=1> Consulté le 30 octobre 2007
52. Loi n°95-116 du 4 février 1995 portant diverses mesures d'ordre social [en ligne] Journal Officiel n°31 du 5 février 1995. Disponible sur

<http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/Visu?cid=448387&indice=2&table=JORF&ligneDeb=1> Consulté le 30 octobre 2007

53. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DE LA VILLE.  
Décret n°95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux définis à l'article L.665-3 du code de la santé publique et modifiant ce code. [en ligne] Journal Officiel n°65 du 17 mars 1995 Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/Visu&cid=483226&indice=1&table=JORF&ligneDeb=1> Consulté le 30 octobre 2007
54. PARLEMENT EUROPEEN ET DE L'UNION EUROPEENNE Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [en ligne] Journal Officiel de l'Union Européenne n°L 136 du 30 avril 2004 Disponible sur [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/l\\_136/l\\_13620040430fr00340057.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/l_136/l_13620040430fr00340057.pdf) Consulté le 7 novembre 2007
55. THE COMPANY [en ligne] Disponible sur <http://www.otr3.com> Consulté le 18 mars 2008

Nom – Prénom : CROGUENNEC Céline

Titre de la thèse : ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA MISE EN PLACE D'UN  
SYSTEME QUALITE DANS UNE ENTREPRISE DU DISPOSITIF MEDICAL

---

Résumé de la thèse :

La mise en place d'un système qualité est indispensable pour une entreprise du dispositif médical afin d'obtenir le marquage CE et l'autorisation de commercialisation de ses produits. Cette mise en place nécessite l'application de nombreuses directives et normes régissant les différentes activités de l'entreprise.

Ce travail a pour but d'étudier les aspects réglementaires relatifs aux dispositifs médicaux dans le cadre d'une entreprise présentant de nombreuses spécificités (taille réduite, sous-traitance de nombreuses activités...) et commercialisant des produits à partir d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques se plaçant sur le marché de la régénération matricielle.

---

MOTS CLES :

SYSTEME QUALITE, DISPOSITIF MEDICAL, RGTA, REGENERATION  
MATRICIELLE, MARQUAGE CE

---

JURY :

PRESIDENT : M. Christian MERLE  
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Frédéric DEHAUT  
39, Boulevard Jean Monnet 44000 Nantes  
M. Denis BARRITault  
4, rue Française 75001 Paris

---

Adresse de l'auteur : 124, rue Castagnary 75015 Paris