



Faculté d'Ingénierie et Management de la santé (ILIS)

Master Ingénierie de la Santé

Parcours Healthcare Business & Recherche clinique

CYLIA AID

*Mise en place d'un processus standardisé pour
l'évaluation préclinique des dispositifs
médicaux.*

Sous la direction de Madame HERBET Mathilde

Mémoire de fin d'études de la 2ème année de Master

Master Ingénierie de la Santé parcours Healthcare Business et Recherche Clinique spécialité
Recherche Clinique

Année universitaire 2018-2019

Composition de jury :

- Président de jury : Julien DE JONCKHEERE
- Directrice de mémoire : Mathilde HERBET
- 3ème membre de jury : Régis LOGIER

Date : 6 juillet 2021

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé - ILIS
42 rue Ambroise Paré
59120 LOOS



Faculté d'Ingénierie et Management de la santé (ILIS)

Master Ingénierie de la Santé

Parcours Healthcare Business & Recherche clinique

CYLIA AID

*Mise en place d'un processus standardisé pour
l'évaluation préclinique des dispositifs
médicaux.*

Sous la direction de Madame HERBET Mathilde

Mémoire de fin d'études de la 2ème année de Master

Master Ingénierie de la Santé parcours Healthcare Business et Recherche Clinique spécialité
Recherche Clinique

Année universitaire 2018-2019

Composition de jury :

- Président de jury : Julien DE JONCKHEERE
- Directrice de mémoire : Mathilde HERBET
- 3ème membre de jury : Régis LOGIER

Date : 6 juillet 2021

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé - ILIS
42 rue Ambroise Paré
59120 LOOS

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord je tiens à remercier Madame HERBET Mathilde, directrice de mémoire et collègue, pour sa patience, sa disponibilité, ses relectures et ses conseils pour la rédaction et réalisation de ce mémoire.

Je remercie Monsieur LOGIER Régis, coordonnateur du CIC-IT, de m'avoir accueillie dans son équipe et d'avoir accepté d'être mon troisième membre du Jury.

J'adresse mes remerciements à Monsieur DE JONCKHEERE Julien pour sa bienveillance. Je le remercie également pour la présidence du jury.

Je souhaite également remercier Madame DOUZE Laura, responsable qualité, pour avoir pris le temps de répondre à mes questions mais également pour son aide pour l'élaboration de ce travail.

Enfin, j'adresse mes remerciements à ma famille qui a toujours été présente pour moi et qui m'a toujours soutenue dans mes choix.

Sommaire

Remerciements	1
Sommaire.....	2
Liste des abréviations.....	3
Introduction	5
Partie 1 : La recherche clinique	7
Partie 2 : Dispositif médical	14
Partie 3 : Recherche préclinique.....	20
Partie 4 : Le système de management de la qualité	23
Partie 5 : Mise en place du processus de l'évaluation préclinique	27
Conclusion	58
Bibliographie	59
Table des matières.....	64
Liste des tableaux	68
Liste des figures	69
Annexes	70

Liste des abréviations

AC : Autorité compétente

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARC : Attaché de recherche clinique

ARS : Agence régionale de santé

BDD : Base de données

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIC-IT : Centre d'investigation clinique-innovation technologique

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPP : Comité de protection des personnes

CSP : Code de la santé publique

DM : Dispositif médical

DMIA : Dispositif implantable actif

DRI : Direction de la recherche et de l'innovation

EIG : Evènements indésirables graves

EIGI : Effets indésirables graves et inattendus

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

JOUE : Journal Officiel de l'Union Européenne

MD : Modèle

MO : Mode opératoire

ON : Organisme notifié

R&D : Recherche et développement

RDM : Règlement sur les dispositifs médicaux

RIPH : Recherche impliquant la personne humaine

RNIPH : Recherche n'impliquant pas la personne humaine

SMQ : Système de management de la qualité

UE : Union européenne

Introduction

« Les centres d'investigation clinique (CIC) sont des infrastructures académiques de recherche clinique labellisées par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et mises à la disposition des investigateurs pour y réaliser leurs projets de recherche en santé. Ils peuvent se décliner en différents modules (pluri-thématique, innovations technologiques, épidémiologie clinique et intégré en biothérapies). En 2018, il y a en France 54 modules de CIC répartis sur 36 sites hospitalo-universitaires »[1]

Le centre d'investigation clinique et d'innovation technologique (CIC-IT) du CHU de Lille est un laboratoire de recherche spécialisé dans les domaines e-santé et biocapteurs et sur les questions d'usage des technologies innovantes en santé quel que soit leur domaine. Le CIC-IT est labellisé par l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et le ministère de la santé en 2008. Les équipes du CIC-IT accompagnent cliniciens, académiques, fabricants et usagers dans leur démarche d'innovation [2]. Aujourd'hui, les experts du laboratoire sont fortement sollicités pour les évaluations précliniques des dispositifs médicaux. Cette évaluation est une phase de validation préliminaire aux essais cliniques.

Depuis plus d'un an, le CIC-IT 1403 est certifié ISO 9001 :2015 sur ses activités d'analyse, de conception et d'évaluation des innovations en santé [2]. Dans ce cadre-là, des processus ont été mis en place pour chaque activité. Le processus de l'évaluation clinique a été mis en place en prenant compte des bonnes pratiques cliniques et des exigences réglementaires de la direction de la recherche et innovation du chu de Lille et celles des autorités compétentes (CPP et ANSM). Cependant le processus de l'évaluation préclinique n'est pas totalement complet, ce qui nous amène à poser la problématique suivante : quelles sont les exigences réglementaires et les procédures à suivre pour la mise en place d'un processus de l'évaluation préclinique des DM ?

Le but de ce travail est de formaliser l'évaluation préclinique des dispositifs médicaux pour garantir une bonne qualité des procédures en accord avec la norme ISO 9001 et les exigences réglementaires.

Dans la première partie, nous définirons la recherche clinique et son cadre réglementaire. Dans la deuxième partie nous verrons les dispositifs médicaux et leur cadre réglementaire. Dans la troisième partie nous expliquerons la recherche préclinique et son cadre réglementaire définie

par la littérature mais également définie selon le CIC-IT. Par la suite nous développerons les notions du management de la qualité qui nous seront utiles pour la réalisation de notre projet. Enfin, nous présenterons la mise en place de notre processus de l'évaluation préclinique au sein du CIC IT.

Partie 1 : La recherche clinique

1.1 Définition de la recherche clinique

La recherche clinique est définie comme toutes recherches organisées et pratiquées sur l'être humain (sain ou malade) en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales [3].

La recherche clinique c'est aussi l'utilisation des données patients (données per-procédure, suivi clinique, survie...) afin d'apporter son expérience sur une technique, innovante ou courante [4].

Le but de la recherche clinique est de mieux comprendre les causes et le développement des maladies, elle permet d'améliorer les interventions de prévention, de diagnostic et de traitement. Les interventions validées et éprouvées doivent être évaluées en permanence par la recherche pour optimiser leur sécurité, leur efficacité et leur qualité [3].

C'est donc l'évaluation [3] :

- De nouveaux médicaments
- De nouveaux produits de santé tel que les dispositifs médicaux
- De nouvelles stratégies thérapeutiques
- De nouvelles techniques
- De nouvelles méthodes de diagnostics, préventives, etc.

1.2 Les différents types et catégories de la recherche clinique

1.2.1 Recherche impliquant la personne humaine

La loi Jardé encadre les recherches « impliquant la personne humaine » qui sont toutes les recherches organisées et réalisées sur l'être humain sain ou malade en vue de développer des connaissances biologiques ou médicales [5].

Les actes pratiqués sur les personnes participantes peuvent porter sur le traitement, la décision médicale de traiter ou non, la surveillance et les moyens de surveillance ou le suivi médical [6].

L'approche des « recherches impliquant la personne humaine » est basée sur le risque encouru par le participant à la recherche. Il existe 3 catégories de recherche en fonction du niveau de

risque : catégorie 1 est une recherche interventionnelle, la catégorie 2 qui est la recherche interventionnelle avec un risque et contraintes minimales et la catégorie 3 qui est recherche non interventionnelle (figure 1) [6].

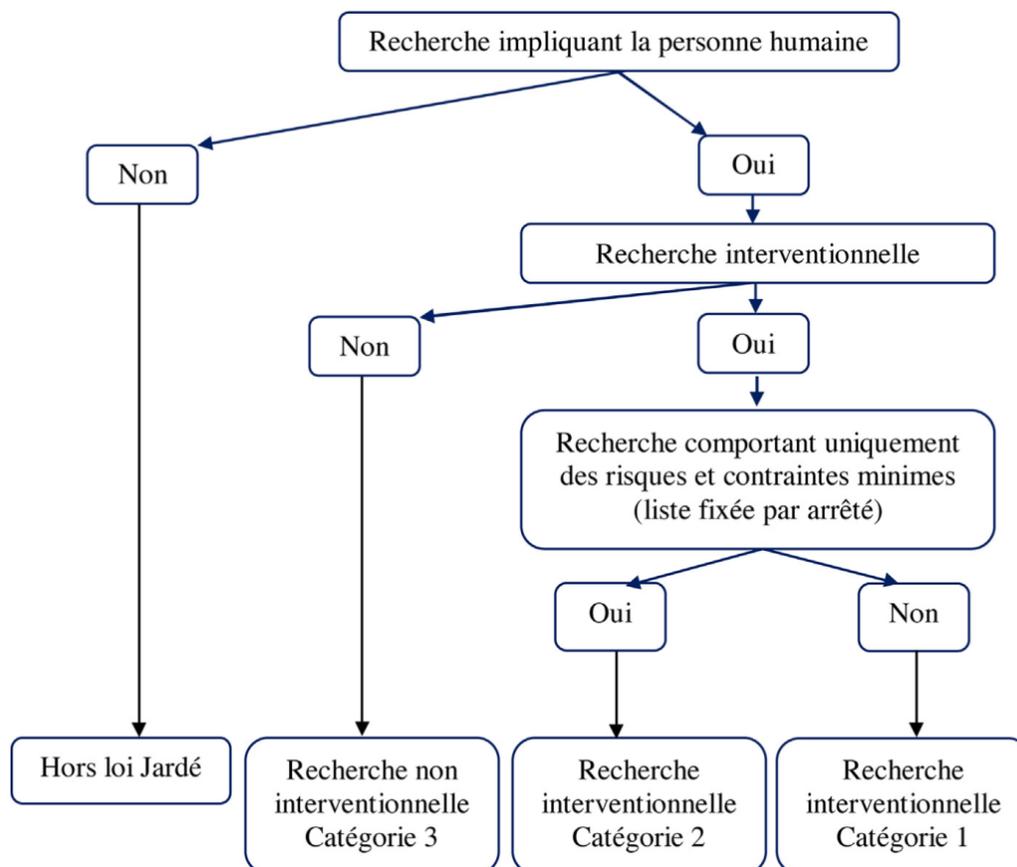


Figure 1 : les différentes catégories de la recherche clinique [6]

1.2.1.1 Recherches de catégorie 1

Cette catégorie implique une intervention non dénuée de risque pour les personnes qui y participent, et non justifiée par sa prise en charge habituelle [5]

Toutes les recherches interventionnelles portant sur le médicament sont considérées comme des recherches de catégorie 1[6]. Les études portant sur les dispositifs médicaux ou sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro sont considérées en catégorie 1 si les dispositifs n'ont pas un marquage CE ou s'ils ne sont pas utilisés dans l'indication de leur marquage CE [6]. Les études portant sur les produits cosmétiques et de tatouage, les produits biologiques ou soit dit « hors produit de santé » sont également considérées comme des études interventionnelles de catégorie 1 [7].

1.2.1.2 Recherche de catégorie 2

Les recherches impliquant la personne humaine de catégorie 2 correspondent aux « recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales », y compris sur volontaires sains [8]. Les médicaments auxiliaires ou les produits de santé tel que les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic in vitro sont autorisés sous réserve de ne pas faire l'objet de recherche et que ces derniers soient utilisés uniquement dans le cadre des recommandations, de leur autorisation sur le marché (AMM) ou de leur marquage CE [6].

Ce type de recherche peut comporter des actes peu invasifs (par exemple : des prélèvements sanguins, des biopsies dans le cadre de certaines limites...). Une liste des interventions comportant des risques et des contraintes minimales est fixé par arrêté qui est régulièrement actualisée, le dernier date du 12 avril 2018 (Annexe 1)[7]. On y retrouve par exemple : les prélèvements sanguins réalisés exclusivement pour la recherche et dont le volume total ne dépasse pas la valeur maximale fixée en fonction du poids [7].

Les RIPH 2 peuvent être menées par des personnes qualifiées autre que des médecins (chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier, etc.) à condition qu'elles concernent leur domaine de compétence [8].

1.2.1.3 Recherche de catégorie 3

Les RIPH 3 sont toutes les recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte. Dans cette catégorie de recherche la prise en charge du patient n'est pas modifiée c'est-à-dire que tous les actes sont pratiqués et tous les produits sont utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire de diagnostic, de traitement ou de surveillance. Cependant des recueils supplémentaires d'éléments du corps peuvent être réalisés qu'ils soient effectués lors d'un prélèvement dans le cadre du soin (avec risque minimal) ou qu'ils soient réalisés en dehors du soin mais non invasif. Il peut s'agir de prélèvements, d'écouvillonnage superficiel, recueil par capteurs, entretiens, questionnaires et tests. La liste des actes possibles, fixée par arrêté, est indiquée dans l'annexe 1 [6].

1.2.2 La recherche n'impliquant par la personne humaine

Les RNIPH sont les études avec recueil de données à partir des données des dossiers médicaux (ou d'autres sources de données), qu'elles soient rétrospectives ou prospective, appelées études sur données, les enquêtes de satisfaction auprès des patients, les expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé, et l'évaluation des modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignements dans le domaine de la santé. La loi Jardé ne s'applique pas à ces études mais doivent se soumettre à la réglementation concernant la protection des données personnelles [6].

1.3 Définition d'un essai clinique

Un essai clinique ou une étude clinique est une étude scientifique qui a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un produit de santé (médicament, dispositif médical ou thérapie cellulaire et génique) [9]. L'essai clinique permet de démontrer ou de vérifier les effets indésirables et d'établir les conditions idéales de l'utilisation d'un produit de santé [10].

1.4 Les acteurs de la recherche clinique

Les essais cliniques sont toujours à l'initiative d'un promoteur et supervisés par un investigateur [10].

1.4.1 Le promoteur :

Est défini dans le code de la santé publique (article L. 1121-1) comme toute personne morale ou physique qui prend l'initiative de la recherche [11]. Il est responsable de l'essai clinique ce qui veut dire qu'il assume la responsabilité, la gestion et le financement de la recherche. Il peut être une personne physique (exemple : médecin), un établissement de soins, un laboratoire pharmaceutique, un prestataire de service ou une association [10].

1.4.2 L'investigateur :

Est la personne qui supervise et dirige la réalisation de l'essai clinique [10]. Il s'agit, dans le cas de RIPH de type 1, d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée. Pour les RIPH de type 2 et 3, l'investigateur est une personne qualifiée reconnue par le CPP (il n'est pas nécessairement médecin). L'investigateur coordonnateur est la personne désignée par le promoteur pour diriger une étude qui se déroule dans plusieurs centres (multicentrique).

L'investigateur principal est la personne qui dirige l'équipe qui réalise un essai clinique dans un centre défini [11].

1.5 Les instances réglementaires

1.5.1 L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM est l'autorité compétente (AC) pour les RIPH portant sur les produits de santé à savoir les médicaments, les dispositifs médicaux et les biomatériaux [10]. Elle a remplacé l'agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) [6]. Elle a pour mission de favoriser l'accès à l'innovation thérapeutique et de garantir la sécurité des produits de santé depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) [6].

L'agence est responsable de la délivrance de l'autorisation de recherche de catégorie 1. Quant aux recherches de catégorie 2 et 3, elles font l'objet d'information uniquement à l'ANSM (envoi du résumé et de l'avis favorable du CPP) [6].

Le promoteur de l'essai clinique doit déclarer à l'ANSM tous les événements indésirables graves et inattendus (EIGI) et des faits nouveaux qui ont lieu pendant ou après l'essai. Il doit également lui faire part du rapport annuel de sécurité [10].

1.5.2 Le comité de protection des personnes (CPP)

Comme son nom l'indique, le CPP est l'organisme qui se charge de la protection des personnes qui participent aux essais cliniques. Le CPP examine chaque projet de recherche en se basant sur la pertinence de la recherche, l'évaluation des bénéfices et des risques, l'adéquation entre les objectifs énoncés et les moyens mis en œuvre pour y parvenir, les qualifications des investigateurs, ainsi que les modalités de recrutement des sujets [12].

Il existe 40 CPP répartis sur 7 inter-régions [6]. La composition du CPP comprend 28 membres (14 titulaires et 14 suppléants) qui sont nommés pour trois ans par l'agence régionale de santé (ARS). Ils sont tenus au secret professionnel et doivent être indépendants vis-à-vis des investigateurs et promoteurs [10]. Un avis favorable du CPP est nécessaire pour pouvoir commencer une recherche clinique [12].

Le CPP doit obligatoirement être mis au courant, tout comme l'ANSM, lorsque des (EIGI) et des faits nouveaux se déclarent pendant la recherche. Il doit également recevoir un rapport annuel de sécurité de l'essai [10].

1.5.3 Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)

Que l'on soit dans le cadre des RIPH ou non, le responsable scientifique de la recherche respecte les obligations réglementaires de la CNIL. Suite à l'entrée en vigueur du règlement général sur la protection des données (RGPD) et dans le but de protéger et sécuriser les formalités liées au traitement des données, la CNIL a mis en place 6 méthodologies de références (MR) citées ci-dessous [6] :

- La MR-001 est la méthodologie de référence pour les recherches dans le domaine de la santé nécessitant le recueil d'un consentement (études de catégories 1 et 2) [6].
- La MR-003 est la méthodologie des recherches ne nécessitant pas de recueil de consentement (recherche de catégorie 3) [6].
- La MR-004 est la méthodologie de référence pour les études n'impliquant pas la personne humaine (études et évaluations dans le domaine de la santé) [6].
- MR-005 est la méthodologie de référence qui encadre l'accès par des établissements de santé et des fédérations hospitalières aux données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et aux RPU (Résumé de passage aux urgences) mises à disposition sur la plateforme sécurisée de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) [13].
- La MR 006 encadre l'accès par des industriels de santé aux données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) mises à disposition via une solution sécurisée [14].

Ces MR sont des cahiers de charges qui concerne l'information du patient, le recueil de son consentement et des données [6].

1.6 Le cadre réglementaire des études cliniques

Toutes les recherches organisées sur l'être humain font l'objet d'une réglementation stricte. On distingue 3 niveaux de réglementation : international, européen et national. Ce cadre législatif a pour but d'assurer la sécurité des patients, la qualité des expérimentations et la pertinence de la recherche [12].

La recherche impliquant la personne humaine en France est encadrée par la loi Jardé et en application depuis le 18 novembre 2016 [11]. Cette loi a pour objectifs de renforcer la protection des personnes se prêtant aux recherches cliniques et d'harmoniser les procédures de bioéthique, de santé publique, et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). La loi Jardé fait intervenir le CPP, l'ANSM et la CNIL [6]. L'autorisation du CPP est requise pour toutes les catégories de RIPH. Les procédures réglementaires à suivre pour la mise en place d'une RIPH sont présentées dans la figure 2.

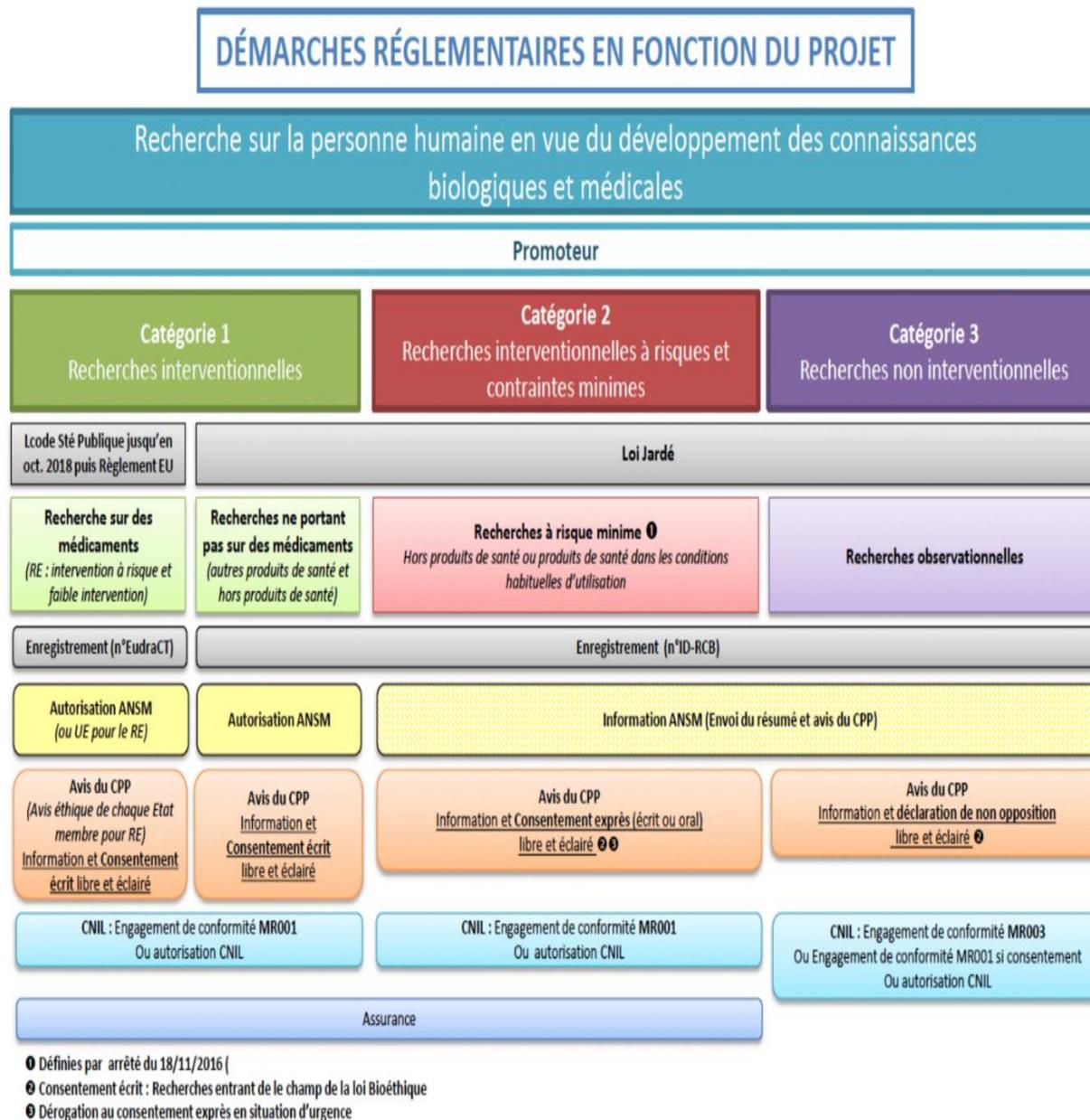


Figure 2 : Démarche réglementaire pour la mise en place d'une étude clinique [14]

Partie 2 : Dispositif médical

2.1 Définition du dispositif médical

Le règlement européen 2017/745 définit le dispositif médical comme suit :

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

- Diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,
- Communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens » [15].

2.2 Classification des dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux sont répartis en quatre classes suivant le niveau de risque lié à leur utilisation : classe I, classe IIa, Classe IIb, classe III (tableau 1) [16]. Le niveau de risque augmente au fil des classes.

La détermination de la classe des DM se fait en répondant aux 22 règles fixées par le règlement européen 2017/745 [15] et qui reposent sur trois critères : la durée d'utilisation, le type de dispositif (caractère invasif ou pas, usage unique ou réutilisable) et le site anatomique visé [16]. Cette classification relève de la responsabilité du fabricant et est vérifiée par la suite par l'ON. En cas de désaccord entre le fabricant et l'ON, l'autorité compétente intervient et arbitre la classe retenue [17].

La classification du DM est une étape clé car elle permet de déterminer les règles d'évaluation et de contrôle qui sont proportionnelles à chaque niveau autrement dit plus la

classe de risque du DM est importante, plus les audits d'évaluation conduisant à sa certification sont approfondis [16].

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux [18]

Classe du DM	Exemples
Classe I	Dispositifs non invasifs, instruments chirurgicaux réutilisables, dispositifs en contact avec une peau lésée utilisés comme barrière mécanique : Lit médicalisé, lève-malade, fauteuil roulant, chariot, brancard, table d'accouchement, champ opératoire, éclairage opératoire, microscope opératoire, pince à garrot, électrodes, lunette corrective, stéthoscope, compresses, pansements, coton, gazes . . .
Classe IIa	Instruments de diagnostic, dispositifs médicaux invasifs à court terme, dispositifs médicaux invasifs de type chirurgical à usage unique : Ligne à sang, seringue, aiguille, set à perfusion, Cartouche de dialyse, centrifugeuse de sang pour perfusion, lentilles de contact, agrafes cutanées, couronnes dentaires, appareils d'aide auditive, échographes, Endoscope, échographe, EEG, ECG, tensiomètre électronique, thermomètre électronique. . .
Classe IIb	Des implants chirurgicaux long terme, dispositifs médicaux actifs destinés au contrôle ou au monitoring de l'administration dans le corps du patient d'un liquide biologique ou d'une substance potentiellement dangereuse : hémodialyseurs, pompes à perfusion, sutures internes, systèmes de radiothérapie, ventilateurs de réanimation et d'anesthésie, laser chirurgical
Classe III	Dispositifs actifs thérapeutiques, dispositifs en contact avec le système nerveux central, le cœur et le système sanguin, dispositifs médicaux implantables résorbables : implants mammaires, stent coronaire actif, Stimulateur cardiaque, prothèse de hanche, défibrillateurs automatisés externes

2.3 Normes et réglementations applicable aux dispositifs médicaux

La réglementation européenne sur les dispositifs médicaux est encore très jeune et remonte à 1990 [19]. Elle commence par la publication des premières « directives DM » [20]. La première directive 90/385/CEE était sur les DM implantables actifs suivie de la directive 93/42/CEE relative aux DM [17].

Cette dernière a rendu obligatoire, à partir de 1998, la soumission aux règles spécifiques du marquage CE médical pour tous les DM en vue de leur commercialisation dans l'UE [17]. La réglementation relative aux DM a connu depuis un certain nombre d'amendements [20].

Un autre changement majeur bouscule la législation relative aux dispositifs médicaux avec l'introduction de deux règlements européens publiés le 5 mai 2017 [21]:

- Le Règlement EU 2017/745 qui concerne les dispositifs médicaux
- Le Règlement EU 2017/746 qui concerne les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

L'application de ces deux règlements était prévue initialement en mai 2020 mais à cause de la pandémie de la covid19 leur mise en application a été reportée au 26 mai 2021 [21].

Le RDM est directement applicable dans tous les états membre de l'UE et ne nécessite pas de transposition nationale [21].

Les objectifs principaux de la nouvelle réglementation visent à renforcer la définition des dispositifs médicaux, assurer la qualité et la sécurité des DM, améliorer la traçabilité et la transparence des certifications CE au niveau européen [21], garantir des données fiables et robustes issues des investigations cliniques, harmoniser les approches des réglementations des investigations cliniques en Europe, et apporter plus de transparence pour le grand public [15].

La réglementation des essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux en France est une application combinée de la réglementation française (qu'elle soit spécifique aux DM ou non) et la réglementation européenne (le RDM).

2.3.1 La réglementation française spécifique aux DM

Une réglementation propre aux dispositifs médicaux est définie dans le code de la santé publique :

- Régime juridique des DM : Art. L. 5211-1 et suivants [22] et Art. R. 5211-1 et suivants CSP [23]
- Matéiovigilance : Art. L. 5212-1 et suivants [24].
- Avis aux promoteurs de recherches portant sur des DM ou DMDIV mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP [25].

2.3.2 La réglementation non spécifique aux DM

Les DM sont aussi soumis à une réglementation plus générale telle que :

- Loi Jardé - Code de la Santé Publique : Recherches Impliquant la Personne Humaine (Art. L. 1121-1 et suivants du CSP [26] et Art. R. 1121-1 et suivants du CSP [27]).
- Loi "Informatique et Libertés" n°78-17 (1978 modifiée) [28].

En plus de la réglementation nationale et du RDM, d'autres référentiels sont utilisés tel que :

- ISO 13485:2016 : "Dispositifs Médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires", Mars 2016 [29].
- ISO 14155:2011 : « Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques"[30].
- ISO 14971:2019 : "Dispositifs Médicaux - Application de la gestion du risque aux dispositifs médicaux" [31].

2.4 Le marquage CE

Le marquage CE permet une commercialisation du DM au sein de l'UE. L'apposition du marquage CE se traduit par la délivrance d'un certificat de conformité qui prouve que le DM satisfait aux exigences essentielles de la classe du dispositif médical concerné [32]

Il s'agit d'une évaluation de la conformité, de la performance technique et de la sécurité clinique du DM lorsque celui-ci est utilisé dans le cadre prescrit par le fabricant [33]. L'évaluation de ces trois éléments visent à démontrer que la balance bénéfiques/risques du DM est convenable [34].

L'appréciation de la conformité s'appuie sur deux formes d'évaluations :

- Le produit en lui-même : vérifier que le DM répond aux exigences de sécurité et de performances (conception, conformité aux normes et référentiels applicables au regard de l'état de l'art, évaluation préclinique et clinique, processus de production) à travers le dossier technique fourni par le fabricant [17].
- Le système de management de la qualité : évaluer la capacité de l'entreprise à reproduire des lots de produits en assurant la même conformité (gestion des modifications, gestion des risques, procédés de fabrication, etc.) [17].

Le dossier de marquage CE est déposé par le fabricant, pour les DM de classe IIa, IIb, III, auprès des ON [18]. Ces ON sont accrédités par les autorités compétentes de chaque pays de l'Union européenne (ANSM pour la France) [34] et répondent à des exigences précisées dans le nouveau règlement européen [35]. Les organismes notifiés évaluent la conformité du dispositif médical et délivrent un certificat de conformité permettant d'apposer le marquage CE sur le dispositif. Ainsi le DM est autorisé à être mis sur le marché européen [18]. Les DM de classe I sont auto-certifiés par le fabricant [36].

La durée de vie du marquage est de 5 ans renouvelable en fonction du dossier technique déposé par le fabricant auprès des ON [32].

Le règlement européen des dispositifs médicaux conserve le principe du marquage CE mais renforce les exigences nécessaires pour son obtention telles que [16]:

- La création de la base de données européenne EUDAMED qui regroupe toutes les informations concernant les opérateurs et les DM ce qui permet de renforcer la traçabilité et la transparence.
- L'identification des DM par la mise en place de l'identifiant unique des dispositifs médicaux (IUD)
- Les procédures d'investigations cliniques sont renforcées
- Le système d'habilitation des organismes notifiés
- La surveillance après commercialisation avec la mise en place du système électronique pour l'enregistrement et le suivi de l'évolution des incidents qui surviennent après la mise sur le marché [16].

2.5 La documentation technique

Le dossier technique est un document qui regroupe toutes les informations relatives au DM durant toute la durée de son cycle de vie (de sa conception à la fin de sa mise sur le marché) [37]. Son contenu est décrit dans l'annexe II du RDM et comprend [15]:

- Description et spécifications du dispositif (identification du DM y compris son IUD)
- Références à des générations précédentes et similaires du dispositif
- Informations devant être fournies par le fabricant (informations sur le conditionnement et la notice d'utilisation)
- Informations sur la conception et la fabrication
- Exigences générales en matière de sécurité et de performances
- Analyse bénéfiques/risques et gestion des risques
- Vérification et validation du produit
- Données précliniques et cliniques
- Informations supplémentaires requises dans des cas spécifiques (cas de dispositif incorporant d'autres substances) [15]

Partie 3 : Recherche préclinique

3.1 La recherche pré-clinique dans la littérature

La phase préclinique est l'étape qui précède l'essai clinique [38]. Ce sont toutes les études qui se déroulent avant l'essai chez l'Homme et qui incluent les tests *in-vitro* et les tests *in-vivo* chez l'animal. Elle a pour objectif de vérifier les performances et la sécurité du DM conformément aux exigences essentielles au cours de son développement et de sa conception [39].

De nombreux tests précliniques peuvent être réalisés parmi eux : Tests de compatibilité électromagnétique, tests de biocompatibilité, tests de toxicité, tests chimiques, biologiques, mécaniques, etc... [39].

3.2 Les catégories de recherche préclinique

Il existe deux types de recherche précliniques à savoir :

3.2.1 Les essais techniques ou banc d'essais

Les bancs d'essais sont réalisés dans la plupart des cas par les ingénieurs lors de la conception du DM (stade de recherche et développement). L'intervention des médecins à cette étape est très faible ce qui peut expliquer que certaines erreurs liées à la conception ne soient détectées que par la matériovigilance [40].

Ces tests sont très importants dans l'analyse des DM et/ou des biomatériaux qui concerne leur vieillissement (résistance sous contraintes dans divers milieux). Cependant il est parfois difficile de reproduire certaines contraintes sur bancs d'essais de manière réaliste [40].

Ce type d'essais préclinique est obligatoire avant de pouvoir passer aux essais sur les animaux puis sur l'homme [40].

3.2.2 Essais sur l'animal

Ce type d'essai permet de démontrer la sécurité et les performances d'un DM. Ils sont effectués pour évaluer la biocompatibilité du DM et des matériaux constitutifs. Des essais sont réalisés sur les animaux, en implantant ces dispositifs, en vue de démontrer leur biocompatibilité à court terme et d'étudier leurs effets indésirables [40].

Des essais sur les animaux sont aussi réalisés pour les études de biocompatibilité des matériaux, à long terme, lorsqu'elles ne sont pas réalisées pour les dispositifs analogues [40].

Ces essais sont indispensables avant de pouvoir passer aux essais cliniques [40].

3.3 Cadre réglementaire des essais précliniques

Pour la réalisation des études précliniques, le fabricant se base sur les référentiels existants en particulier les normes européennes harmonisées. L'application des normes harmonisées vaut présomption de conformité aux exigences essentielles correspondantes [17]. La liste des normes et de leur mise à jour sont disponibles sur JOUE (Journal Officiel de l'Union Européenne) [39]. Il existe deux types de norme : les normes dites « horizontales » qui couvrent différents domaines d'application tel que la biocompatibilité, la stérilisation, la compatibilité électromagnétique...[39] et qui s'appliquent à toutes les catégories de DM, exemple de la norme EN ISO 14 971 relatives à la gestion des risques des DM et les normes dites « produits » qui sont spécifiques à une catégorie de produit par exemple la norme EN 60601-1-8 spécifique aux systèmes d'alarmes[17] et [30].

Lorsque le fabricant utilise d'autres référentiels autres que les normes harmonisées (les référentiels techniques) celui-ci doit alors justifier leurs utilisations et démontrer la conformité aux exigences [39].

Dans le cadre d'une évaluation préclinique, les tests *in vivo* ne sont effectués que lorsque ces 3 conditions sont réunies [39] :

- L'analyse de risque souligne un manque important de données pertinentes [39],
- Aucune alternative n'est possible pour obtenir ces données [39] ,
- L'étude sur l'animal peut permettre d'obtenir les données manquantes [39]

La recherche sur l'animal est encadrée par des textes européens et français (au plan législatif et réglementaire) et dont l'évolution illustre la prise en compte croissante du bien-être de l'animal [41]

Une directive européenne sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques a été adoptée en 1986 ([directive 86/609](#)) et révisée en 2010 ([directive 2010/63](#)). Cette directive a été transposée en France en droit national (décret [2013-118](#) associé à 5 arrêtés d'application) [41]. Cette réglementation est sous la responsabilité du Ministère de l'Agriculture [42]

Les grands principes de la réglementation de la recherche préclinique *in vivo* sont [41]:

- **Une autorisation des projets** : L'autorisation est obtenue auprès du ministère de la recherche (durée de 5 ans). Cette autorisation n'est obtenue que lorsque le projet a reçu au préalable une évaluation favorable du comité d'éthique de l'établissement dans lequel le projet sera réalisé [41]
- **Un établissement conforme et agréé** : l'obtention de l'agrément est obligatoire pour tout établissement qui utilise des animaux à des fins scientifiques. Il est délivré par arrêté préfectoral [41]
- **Un personnel compétent et formé** : Le personnel qui manipule des animaux doit être qualifié. Une formation de 3 jours tous les 6 mois est obligatoire pour assurer le maintien des compétences [41]
- **Un choix d'espèce motivé, associé à un nombre minimal d'animaux** : Utiliser un nombre minimal d'animaux et l'espèce la moins sensible à la douleur, à la souffrance et à l'angoisse [41]
- **Une réduction des contraintes** : Réduire au maximum les contraintes imposées aux animaux [41]

3.4 Définition de la recherche préclinique selon le CIC-IT

La recherche préclinique selon le CIC-IT représente toutes les études qui précèdent l'essai clinique, qui ont pour but de valider le DM avant de passer à l'évaluation clinique. Ce sont donc tous les tests permettant de vérifier les performances du DM et de les valider avant tout essai clinique. En plus des tests sur les animaux et les bancs d'essais, le CIC-IT définit une autre catégorie de tests précliniques qui sont « les tests techniques avec participants ». Ces tests sont des évaluations qui impliquent la personne humaine (participant) mais qui n'ont pas pour but de développer des connaissances biologiques ou médicales. Ce sont des tests purement techniques. Par exemple : valider les performances d'une ceinture pectorale en la comparant avec un dispositif de surveillance de la fréquence cardiaque.

Concernant le cadre réglementaire, le CIC-IT applique la réglementation habituelle pour les bancs d'essais et essais sur les animaux. Pour les tests techniques avec participant la MR004, qui est la méthodologie de référence pour les études n'impliquant pas la personne humaine (études et évaluations dans le domaine de la santé), est appliquée.

Partie 4 : Le système de management de la qualité

4.1 Définition

Le système de management de la qualité est l'outil qui permet d'organiser, de contrôler et d'améliorer les activités habituelles qui se déroulent dans une organisation ou un service dans le but de satisfaire les exigences des clients, les exigences réglementaires relatives au produit ou au service et les exigences de l'organisme lui-même. Le SMQ peut être appliqué à n'importe quel domaine y compris celui de la santé [43]. La mise en place d'un SMQ doit permettre à l'entreprise de renforcer la satisfaction client, de garantir la qualité d'un produit ou services de qualité mais également de progresser [44].

La qualité est définie comme « l'ensemble des propriétés et des caractéristiques auxquelles un service doit se conformer pour pouvoir satisfaire les besoins des clients avec un minimum d'erreurs et de défauts » [43].

4.2 Certification de qualité

La certification qualité est une accréditation indiquant la conformité d'un produit ou d'un service par rapport à une norme existante. La certification est la satisfaction aux exigences d'une norme évaluée par une personne indépendante de l'organisation [43].

4.3 ISO 9001 : 2015

L'ISO 9001 : 2015 est la version la plus récente d'ISO 9001. Elle est définie comme étant une norme qui établit les exigences relatives à un SMQ [45]. Elle est applicable à n'importe quelle entreprise peu importe sa taille et sa position géographique, le produit ou le service fournit [46] et [43]. Cette norme donne tous les éléments nécessaires (procédures, processus et ressources) pour que les entreprises améliorent leurs performances et atteignent leurs objectifs d'efficacité [43].

Le SMQ est basé sur l'amélioration continue qui est l'un des principes fondateurs de la norme ISO 9001[1]. Ce principe s'appuie sur la roue de DEMING et qui se résume en quatre lettres PDCA : Plan, Do, Check, ACT. Cette méthode permet d'améliorer constamment la qualité du produit ou du service [44].

4.4 Approche processus

Selon la norme ISO 9001, un processus est un ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie [1].

L'approche processus est une méthode qui permet à l'organisme de décrire son activité [47].

On peut distinguer 3 types de processus :

- Les processus de management : ils décrivent la stratégie et les objectifs de l'entreprise pour la démarche qualité [44]
- Les processus support : représentent toutes les ressources nécessaires à la réalisation des processus opérationnels [44]
- Les processus de réalisation : représentent l'enchaînement de sous-processus permettant la réalisation du processus [44].

La cartographie des processus est la représentation graphique des processus. Elle met en évidence les interactions des processus entre eux [44] (figure n°3).

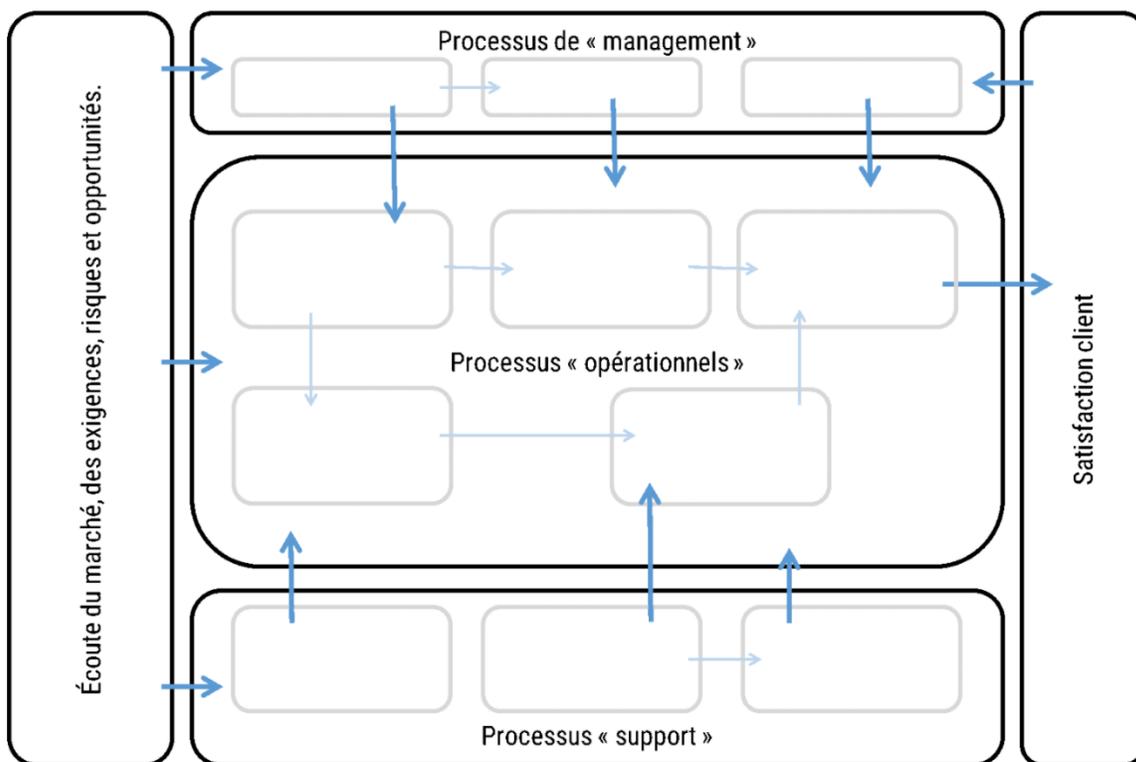


Figure 3 : exemple d'une cartographie des processus [44]

L'ISO 9001 encourage fortement l'approche processus même si cela n'est pas obligatoire [47].

Les exigences liées à cette approche processus sont regroupés dans le chapitre 4.4 de la norme ISO 9001. Il est nécessaire de :

- Identifier les processus.
- Documenter chacun des processus (fiche processus, cartographie, ...).
- Détailler les cartographies des processus (objectif global du processus, ressources, données d'entrée et de sortie, ...).
- Tenir la cartographie des processus à jour en fonction des évolutions de l'organisme [47].

4.5 Documentation qualité

La mise en place des documents qualité contribue à la réalisation et à la justification de la conformité aux exigences. Ces documents permettent d'assurer la traçabilité des tâches, d'assurer la pérennisation et la transmission des savoirs, d'apporter des preuves solides et d'évaluer la pertinence du SMQ [44].

La documentation du SMQ comprend :

- **Le manuel qualité** : Document dit d'organisation. Il décrit le SMQ, décrit son domaine d'application et les interactions entre les processus [44].
- **Le Processus (PS)** : logigramme du processus indiquant l'enchaînement des activités, les acteurs, les supports et les interactions avec d'autres processus (si applicable) [48].
- **La fiche d'identité du processus** : Document qui, pour chaque processus, décrit les pilotes, le domaine d'application, les exigences processus, les données d'entrée et de sortie et les risques/opportunités, objectifs et suivi [48].
- **La procédure (PC)** : document qui décrit et formalise les tâches à accomplir pour mettre en œuvre le processus [48].
- **Le mode opératoire (MO)** : document qui décrit et formalise les activités à accomplir pour effectuer une activité du processus [48].
- **Le Modèle (MD)** : Template type qui standardise le format de certains enregistrements [48].
- **L'enregistrement (ENR)** : Trace de l'activité ou de suivi de la mise en œuvre des processus [48].

La pyramide documentaire représente l'ensemble des documents avec leur niveau d'importance et de détails [44] (figure 4).

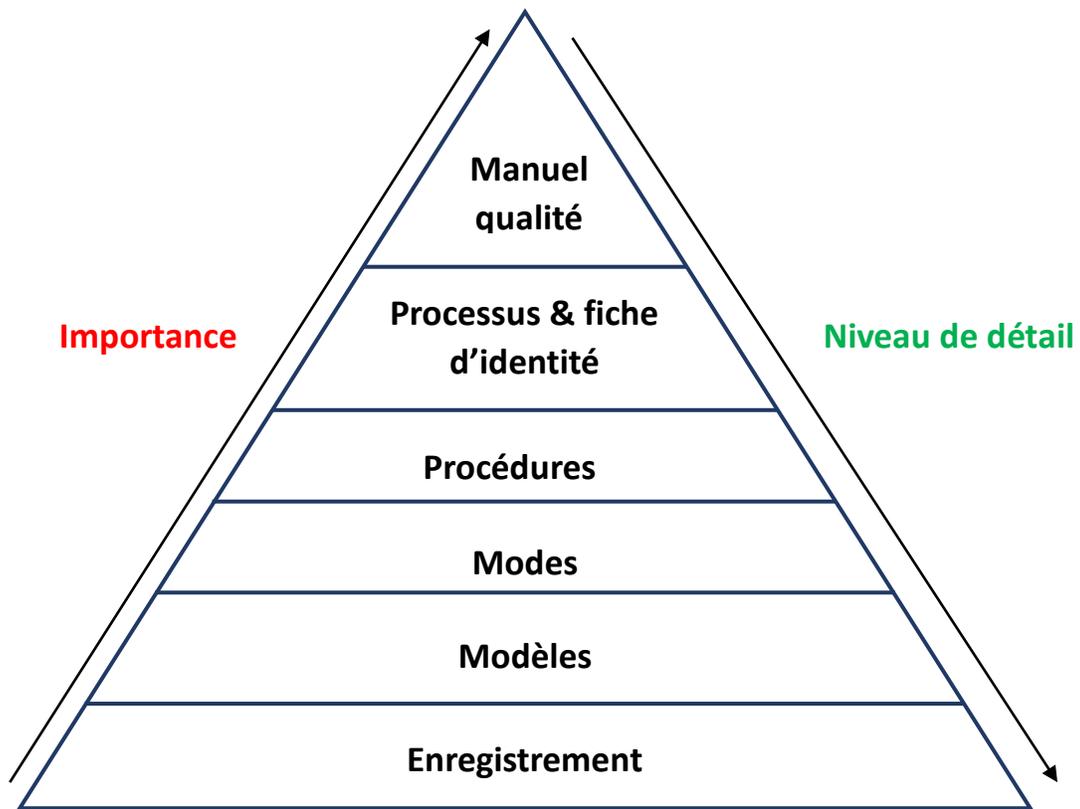


Figure 4 : Pyramide documentaire [41]

Partie 5 : Mise en place du processus de l'évaluation préclinique

5.1 Etat des lieux

Le CIC-IT compte parmi toutes ses activités 3 activités principales qui sont bien développées et certifiées ISO 9001:2015. Ces activités sont : Instrumentation, utilisabilité/aptitude à l'utilisation, évaluation préclinique et clinique. Dans le cadre du management de la qualité, 3 processus de réalisation correspondant à ces activités ont été mis en place (Figure 5).

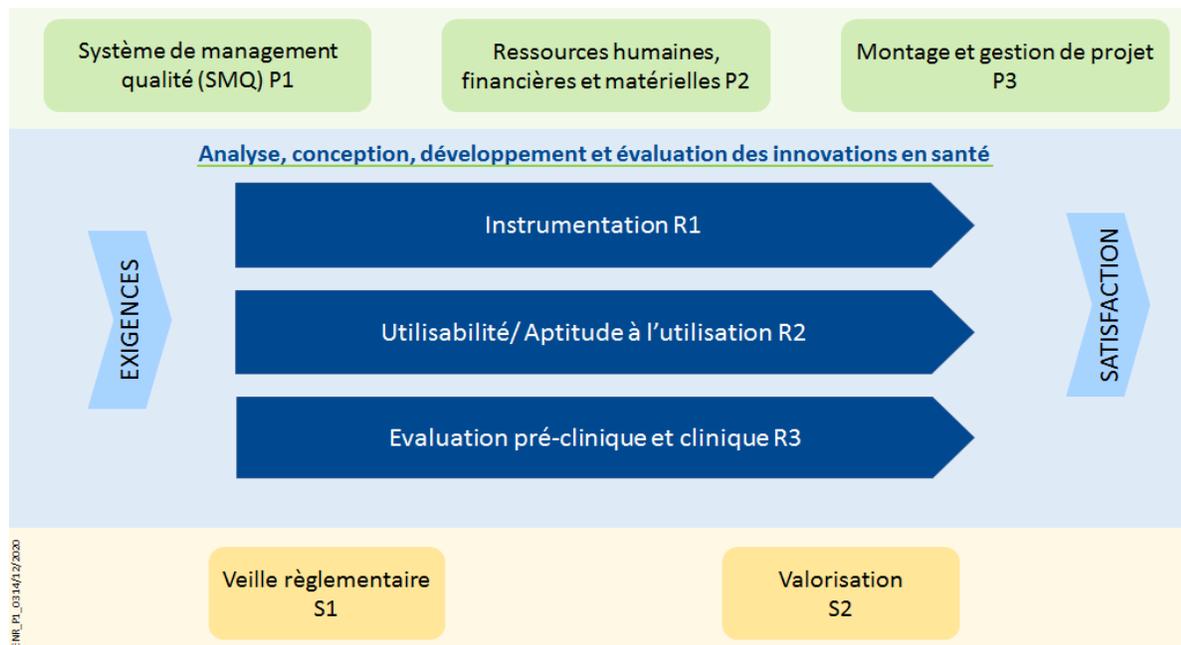


Figure 5 : cartographie des processus du CIC-IT 1403

Le processus de réalisation de l'évaluation préclinique et clinique est composé de deux sous-processus. Le sous processus de l'évaluation clinique (figure 6) étant bien défini et bien structuré tandis que celui de l'évaluation préclinique (figure 7) est actuellement très peu développé (ceci s'explique par la priorisation des activités, l'évaluation clinique étant très développée par rapport à celle de la préclinique). Aujourd'hui le CIC-IT est très sollicité par les entreprises pour les tests techniques (évaluation préclinique des DM). En vue de satisfaire les besoins client et dans une démarche d'amélioration continue nous avons décidé de revoir notre activité d'évaluation préclinique. Pour cela, l'ensemble du processus de l'évaluation préclinique nécessite d'être réorganisé et formalisé. Une mise à jour de notre processus est donc fortement recommandée.

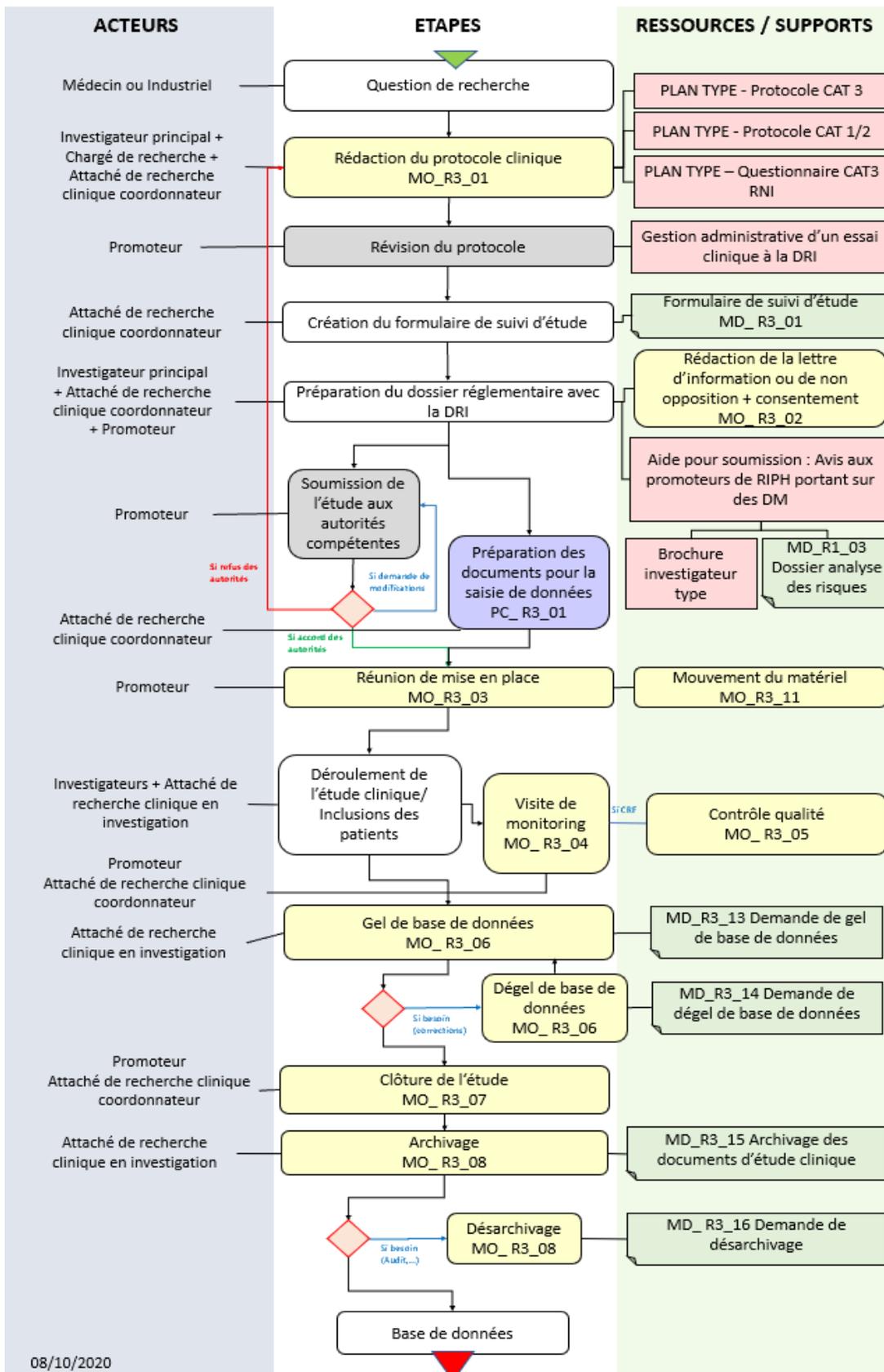


Figure 6 : Processus de l'évaluation clinique

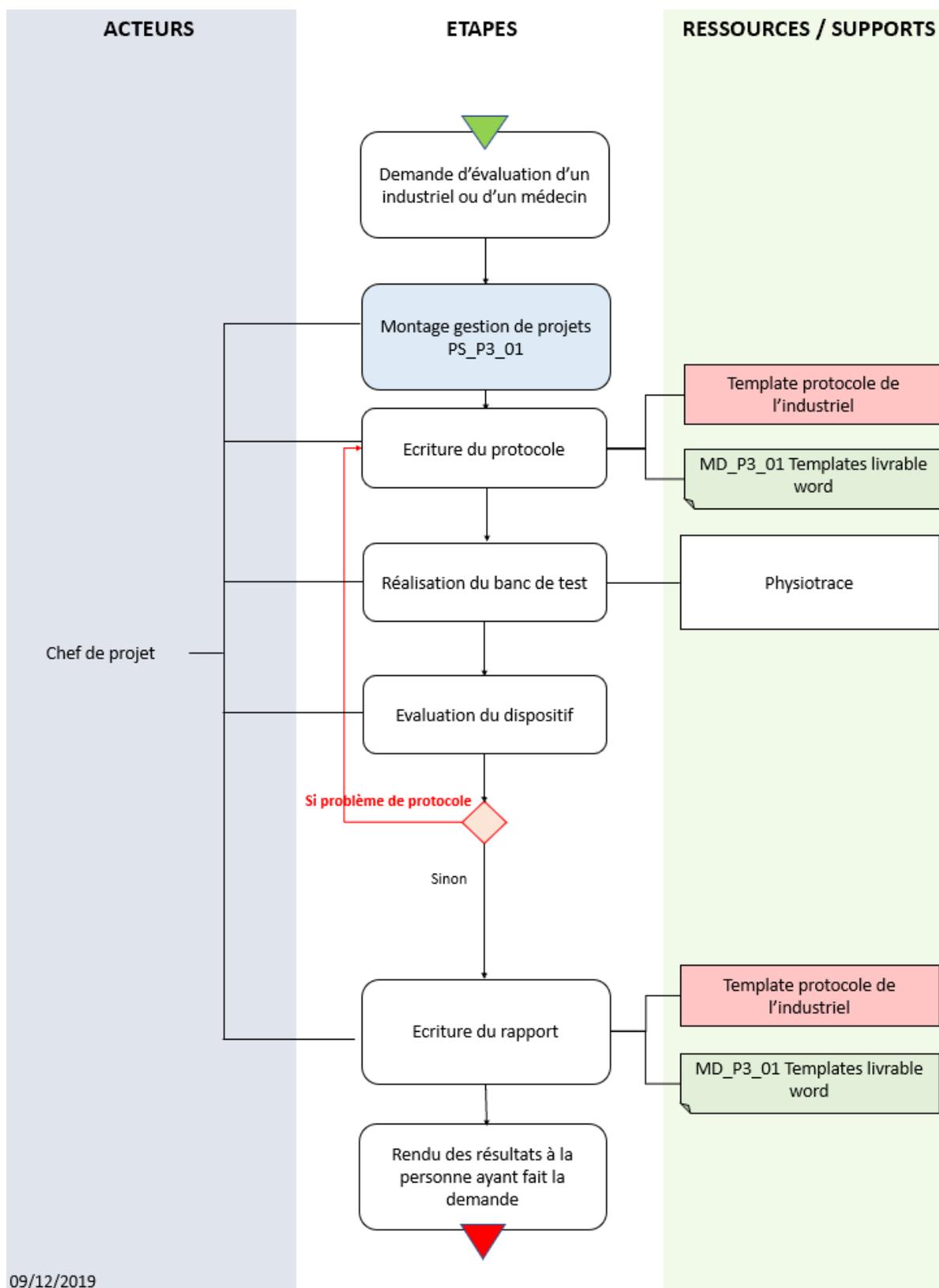


Figure 7 : Processus de l'évaluation préclinique

5.1.1 Description du processus de l'évaluation clinique

Le processus de l'évaluation clinique a été mis en place en prenant compte de toute la réglementation relative à la recherche clinique et les exigences de la direction de recherche et d'innovation de CHRU de Lille (DRI).

La demande de réalisation d'un essai clinique de la part d'un industriel ou d'un médecin déclenche la mise en route du processus de l'évaluation clinique.

- **Rédaction du protocole** : la rédaction du protocole de recherche clinique (MO_R3_01) est réalisée par l'investigateur en collaboration avec les membres du CIC IT en fonction de la catégorie de la recherche.
- **Révision du protocole** : le protocole est revu par des rapporteurs méthodologiques désignés par la DRI, un échange est ensuite possible pour y apporter des modifications. Le dossier passera ensuite par différentes cellules pour validation (méthodologie/statistique, etc...). Une fois le dossier validé, un ARC promoteur prend en charge le suivi du dossier.
- **Création du formulaire de suivi d'étude** : Une fois le protocole révisé et validé par la DRI. Le chef de projet crée un formulaire de suivi d'étude (MD-R3_01). Ce formulaire évoluera du début de la soumission jusqu'à la fin de l'étude et aidera au bon déroulement de l'étude.
- **Préparation du dossier réglementaire avec la DRI** : Plusieurs documents doivent être rédigés et préparés pour soumettre le dossier aux AC. La lettre d'information + (le consentement ou la lettre de non-opposition) sont à rédiger pour envoi au CPP (MO_R3_02). La brochure investigateur (brochure investigateur type) et/ou dossier d'analyse des risques (MD_R1_03) sont à rédiger et à envoyer pour l'ANSM.
- **Soumission de l'étude aux AC** : le promoteur se charge de soumettre le dossier de l'essai clinique aux AC.
- **Préparation des documents pour la saisie des données** : Le chef de projet prépare les documents relatifs à la saisie des données (PC_R3_01).
- **Réunion de mise en place (MO_R3_03)** : Quand l'essai clinique reçoit les autorisations nécessaires, l'ARC promoteur organise une visite sur site pour mettre en place l'essai clinique.
- **Déroulement de l'étude clinique/ inclusion des patients** : Dès la première inclusion dans l'étude, l'ARC investigateur crée une procédure d'inclusion de façon à uniformiser l'inclusion de chaque participant à la recherche. Une fois l'investigation terminée, l'ARC investigateur

du CIC IT remplit le CRF ou l'eCRF. Tout au long de l'étude clinique l'ARC investigateur surveille et déclare les évènements indésirables graves (EIG).

- **Visite de monitoring (MO_R3_04)** : L'ARC promoteur organise des visites de monitoring pour surveiller le déroulement de la recherche telles que prévues dans les textes.
- **Saisie des données dans la base de données** (uniquement en cas de CRF papier) : Pour les études ayant la DRI de Lille comme promotion, l'ARC investigateur du CIC-IT peut saisir les données des dossiers monitorés dans la base de données créée sur Excel, après chaque monitoring.
- **Contrôle qualité (MO_R3_05)** : Après chaque monitoring et une fois les données saisies, un contrôle qualité de la base de données est effectué par une personne du CIC IT (autre que la personne ayant saisi les données), dans le but de vérifier et de garantir la cohérence des données.
- **Gel de base de données (MO_R3_06)** : A la fin des inclusions, une fois le contrôle qualité réalisée sur toute la base de données, l'ARC investigateur demande le gel de la base auprès de l'investigateur coordonnateur (MD_R3_13). Une procédure de dégel de base est prévue en cas de nécessité (MO_R3_06)
- **Clôture de l'étude (MO_R3_07)** : Une fois la base de données gelée, l'ARC promoteur clôture l'étude.
- **Archivage (MO_R3_08)** : à la suite de la clôture de l'étude, les documents papiers sont archivés dans des boîtes, dans une armoire fermée à clef, dans une pièce également fermée à clef.
- **Publication** (Pour les études ayant la DRI de Lille comme promotion) : Les publications des études sont classées. Une fois la publication faite, un résumé des résultats est à envoyer à la DRI.

5.2 Méthodes :

Afin d'atteindre notre objectif qui est la mise à jour du processus de l'évaluation préclinique, des réunions ont été réalisées avec les différents acteurs intervenant dans le management de la qualité à savoir : la responsable qualité, la pilote et le co-pilote du processus de l'évaluation clinique et préclinique.

La première réunion avait pour objectif d'identifier les besoins des clients et d'établir toutes les étapes nécessaires pour la mise à jour de ce processus à savoir:

- Revoir et définir les activités qui font partie de l'évaluation clinique et préclinique.
- Identifier l'ensemble des activités / décrire le processus.
- Identifier les différents acteurs qui interviennent dans chaque activité.
- Documenter le processus (procédure, mode opératoire, document type...).
- Représenter le processus (sous forme de logigramme).
- Mettre à jour la fiche d'identité du processus.

A la suite de cette réunion, un planning a été mis en place en fonction des étapes établies lors de la première réunion (tableau n°2)

La responsable qualité nous a guidés dans cette démarche. Elle nous a présenté les principes de la démarche qualité et nous a apporté des conseils méthodologiques, notamment sur l'approche processus et la gestion documentaire.

Tableau 2 : Planning pour la mise en place du processus de l'évaluation préclinique

Etape n°	Objectif	Nécessite une réunion	Tâches à réaliser	Mois de réalisation
1	Revoir et définir les activités qui font partie de l'évaluation clinique et préclinique.	Oui	Définir les catégories d'études Recenser toutes les études précliniques. Reclasser les études en fonction de la nouvelle classification.	Décembre 2020
2	Identifier l'ensemble des activités / décrire le processus.	Oui	Identifier toutes les activités pour chaque catégorie d'étude.	Janvier 2021
3	Identifier les différents acteurs qui interviennent dans chaque activité.	Non	Identifier les acteurs qui interviennent dans chaque étape d'une activité et dans chaque catégorie d'étude.	Février 2021
4	Documenter le processus (procédure, mode opératoire, document type...).	Non	Identifier les documents à rédiger. Rédiger les procédures. Rédiger les modes opératoires. Rédiger les documents type.	Mars 2021

Etape n°	Objectif	Nécessite une réunion	Tâches à réaliser	Mois de réalisation
5	Représenter les processus (sous forme de logigramme).	Non	Réaliser un logigramme pour chaque catégorie d'étude.	Avril 2021
6	Mettre à jour la fiche d'identité du processus.	Non	Réaliser un seul processus qui regroupe les différentes catégories d'études et une fiche qui regroupe toutes les informations relatives au processus	Mai 2021

5.3 Réalisation

5.3.1 Revoir et définir les activités qui font partie de l'évaluation clinique et préclinique.

Dans cette étape nous avons redéfini les catégories de la recherche clinique et celle de la recherche préclinique.

Avant, le CIC-IT comptait deux grandes catégories de recherches, à savoir :

- La recherche clinique comprenant les RIPH (réparties en 3 catégories : RIPH 1, RIPH 2 et RIPH 3) et les RNIPH. Les RNIPH étaient définies, selon le CIC-IT, comme toutes les études qui n'avaient pas pour but de développer des connaissances biologiques ou médicales.
- La recherche préclinique qui regroupait, selon le CIC-IT, tous les tests réalisés avant le passage à l'essai clinique afin de vérifier les performances et la sécurité du DM (figure 8)

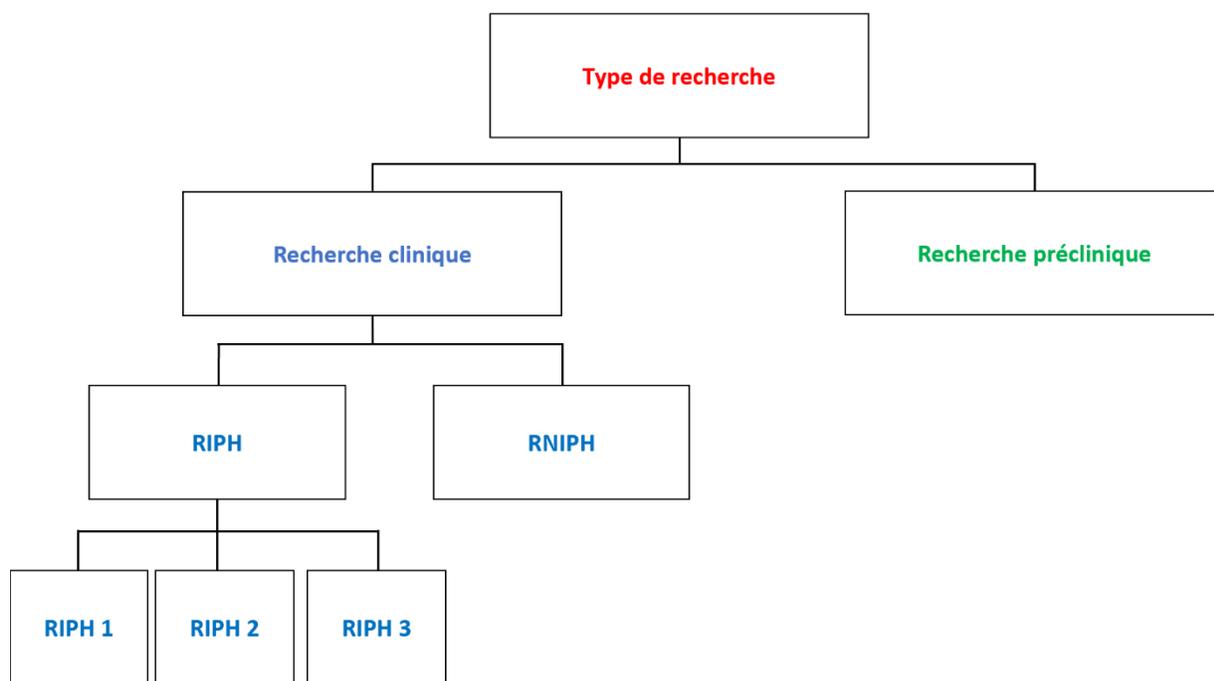


Figure 8 : Ancienne classification des études du CIC-IT

Nous avons revu nos activités et redéfini nos catégories comme suit (figure 9) :

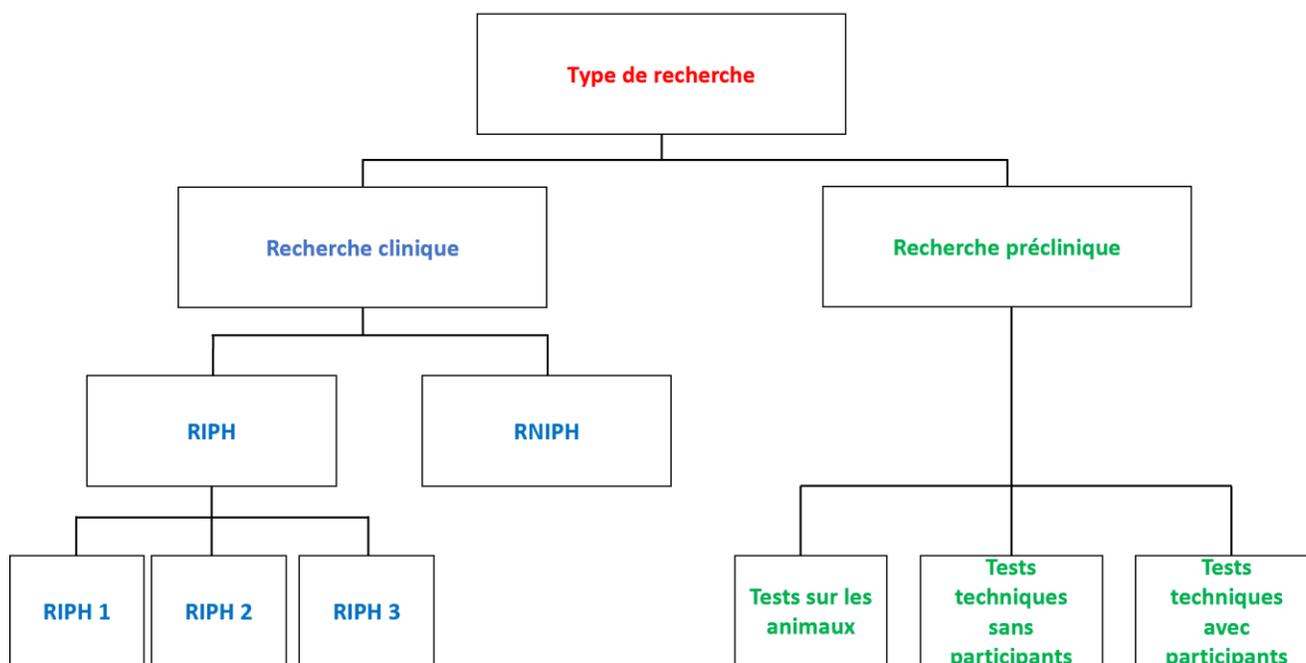


Figure 9 : La nouvelle classification des études du CIC-IT

Dans la recherche clinique, nous retrouvons deux types de recherche : les RIPH et les RNIPH.

Les RNIPH regroupent toutes les études sur données, les enquêtes de satisfaction auprès des patients, les expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé, et l'évaluation des modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignements dans le domaine de la santé [6].

Les RNIPH ne sont pas définies dans nos processus pour l'instant, car nous n'avons étudiés de ce type et nous avons ciblé en priorité les catégories d'étude déjà réalisées au CIC-IT. C'est donc une catégorie d'étude qui existe mais qui n'est pas incluse dans le processus de l'évaluation clinique du CIC-IT.

Dans la recherche préclinique, nous avons créé 3 nouvelles catégories : les tests sur les animaux, les tests techniques sans participants et les tests techniques avec participants.

- Les tests sur les animaux sont des essais réalisés sur les animaux dans le but d'évaluer la biocompatibilité du DM et d'étudier ses effets indésirables [40].
- Les tests techniques sans participants sont les bancs d'essai, permettant d'évaluer le vieillissement des DM et/ou des biomatériaux [40].
- Les tests techniques avec participants sont les études qui ont pour objectif de vérifier et de valider les performances d'un DM. Ces tests impliquent la personne humaine (participant) mais ils n'ont pas pour but de développer des connaissances biologiques ou médicales. Ce sont des tests purement techniques.

Une fois les catégories de recherche redéfinies, nous avons recensé toutes nos études cliniques et précliniques qui ont lieu au CIC-IT sur une durée d'un an. A la suite de ça nous les avons classées en fonction de la nouvelle classification.

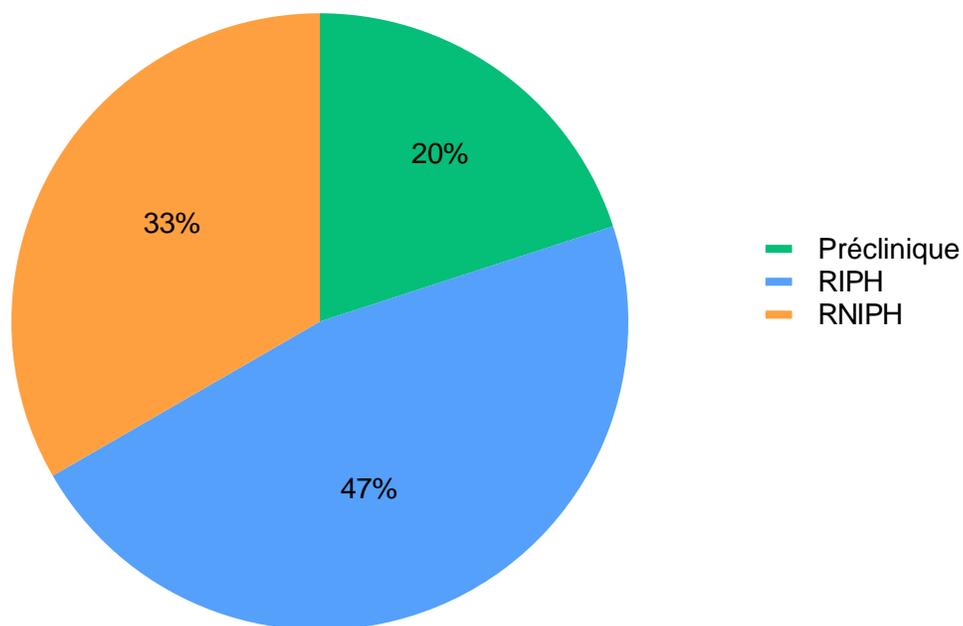


Figure 10 : Les études du CIC-IT classées en fonction de l'ancienne classification

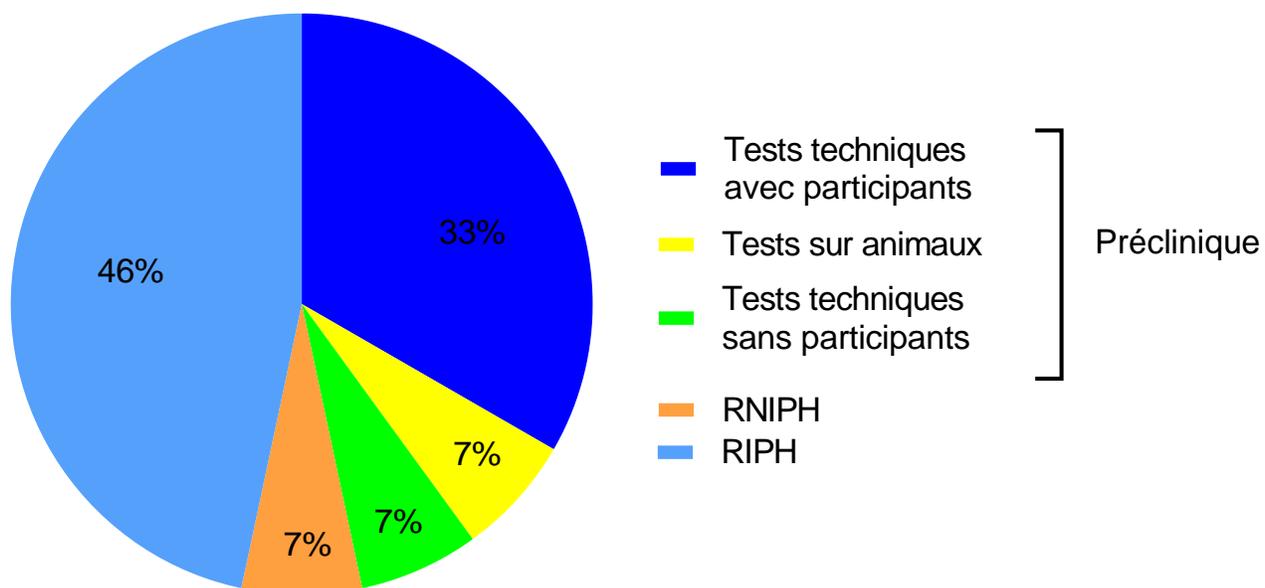


Figure 11 : La nouvelle classification des études du CIC-IT

Avec la nouvelle classification, la majorité des études classées comme RNIPH ont changé de catégorie et se sont retrouvées dans la catégorie des tests techniques avec participants.

5.3.2 Identifier l'ensemble des activités/décrire les activités

Pour cette étape, nous avons listé toutes les étapes nécessaires à la réalisation de chaque catégorie d'études précliniques (Tests sur animaux, tests techniques avec participants, tests sans participants).

Voici donc les étapes nécessaires à la réalisation d'un test technique avec participants :

- Demande de réalisation
- Rédaction du protocole
- Révision du protocole
- Création du formulaire de suivi d'études
- Création des documents de l'évaluation
- Création de base de données
- Validation de la base de données
- Déclaration CNIL
- Réalisation des tests
- Remplissage de la BDD
- Contrôle qualité
- Gel de BDD
- Dégel de BDD (si besoin)
- Analyse de données
- Archivage de données
- Désarchivage de données (si besoin)
- Rédaction du compte rendu

Les étapes nécessaires à la réalisation d'un test technique sans participants et d'un test sur animaux sont :

- Demande de réalisation
- Rédaction du protocole
- Révision du protocole

- Création du formulaire de suivi d'études
- Création des documents de l'évaluation
- Création de base de données
- Validation de la base de données
- Réalisation des tests
- Remplissage de la BDD
- Gel de BDD
- Dégel de BDD (si besoin)
- Analyse de données
- Archivage de données
- Désarchivage de données (si besoin)
- Rédaction du compte rendu

La déclaration CNIL ne s'applique pas pour les tests techniques sans participants et les tests sur les animaux (Aucune MR ne s'applique à ce type d'étude) car nous ne récupérons aucune donnée personnelle.

5.3.3 Identifier les différents acteurs qui interviennent dans chaque activité

Dans cette étape nous avons identifié toutes les personnes qui interviennent ou qui peuvent intervenir dans chaque étape du processus de réalisation d'une évaluation préclinique, que ce soit pour les tests techniques avec ou sans participants ou pour les tests sur les animaux (tableau 3).

Tableau 3 : Identification des acteurs qui interviennent dans chaque étape de réalisation d'une évaluation préclinique

Etape	Intervenants dans les tests techniques avec participants	Intervenants dans les tests sans participants	Intervenants dans les tests sur animaux
Demande de réalisation	Médecins, chercheurs, industriel, Chef de projet, Chargé de recherche	Médecins, chercheurs, industriel	Médecins, chercheurs, industriel

Rédaction du protocole	Chef de projet, Chargé de recherche	Chef de projet, Chargé de recherche	Médecins, chercheurs, industriel
Etape	Intervenants dans les tests techniques avec participants	Intervenants dans les tests sans participants	Intervenants dans les tests sur animaux
Révision du protocole	Chef de projet, Chargé de recherche Médecins, chercheurs, industriel	Chef de projet Chargé de recherche, Médecins, chercheurs, industriel	Médecins, chercheurs, industriel
Création du formulaire de suivi d'études	Chef de projet	Chef de projet	Chef de projet
Création des documents de l'évaluation	Chef de projet	Chef de projet	Médecins, chercheurs, industriel
Création de base de données	Chef de projet	Chef de projet	Médecins, chercheurs, industriel
Validation de la base de données	Chargé de recherche,	Chargé de recherche,	Médecins, chercheurs, industriel
Déclaration CNIL	Chef de projet, ARC	/	/
Réalisation des tests	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC	Médecins, chercheurs, industriel
Remplissage de la BDD	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC	Médecins, chercheurs, industriel
Contrôle qualité	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC	Médecins, chercheurs, industriel

Gel de BDD	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC
Etape	Intervenants dans les tests techniques avec participants	Intervenants dans les tests sans participants	Intervenants dans les tests sur animaux
Dégel de BDD (si besoin)	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC
Analyse de données	Chargé de recherche	Chargé de recherche	Chargé de recherche
Archivage de données	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC
Désarchivage de données (si besoin)	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC	Chef de projet, ARC
Rédaction du compte rendu	Chargé de recherche	Chargé de recherche	Chargé de recherche

A la fin de cette étape nous avons identifié les acteurs internes (du CIC-IT) représentés en bleu sur le tableau 3 et les acteurs externes représentés en rouge sur le tableau 3. Ceci nous a permis de déterminer toutes les activités réalisées uniquement en interne (au CIC-IT).

Tous les acteurs internes intervenant dans les tests d'évaluation préclinique sont définis, par le CIC-IT, ci-dessous :

- **Chef de projet** : a pour mission de gérer le portefeuille des projets en lien avec ses domaines d'activité. Suivre et réaliser les différents projets. Conseiller l'équipe projet quant au développement de l'outil et à la sécurisation de l'usage
- **Chargé mission recherche** : est la personne qui gère le portefeuille des projets de recherche en lien avec ses thématiques de recherche (Encadrement de la veille scientifique spécifique. Responsable de la définition, encadrement et suivi de la politique de publications

et communications scientifiques. Coordination scientifique des différents projets. Recherche les moyens financiers, humains, logistiques pour la mise en œuvre des projets.

- **ARC investigateur** : a pour mission de mettre en œuvre la logistique du protocole, le recueil et la saisie des données cliniques sous la responsabilité des investigateurs et de l'équipe médicale lors de la réalisation de protocoles de recherche clinique sur les lieux autorisés.

5.3.4 Documenter le processus (procédure, mode opératoire, document type...)

Cette étape consiste à déterminer et rédiger tous les documents nécessaires au bon fonctionnement du processus. Ces documents peuvent être des procédures, des modes opératoires, des documents types.

Nous avons d'abord identifié les activités qui nécessitent la création d'un document puis le type du document à créer (tableau 4)

Tableau 4 : Documentation du processus

Activités	Tests techniques avec participants	Tests techniques sans participants	Tests sur animaux
Demande de réalisation	Fiche de pré-évaluation des tests sur les dispositifs médicaux	Fiche de pré-évaluation des tests sur les dispositifs médicaux	Fiche de pré-évaluation des tests sur les dispositifs médicaux
Rédaction du protocole	Plan type	Plan type	/
Création du formulaire de suivi d'étude	Formulaire de suivi d'étude type	Formulaire de suivi d'étude type	Formulaire de suivi d'étude type
Création des documents de l'évaluation	Recueil de donnée type Lettre d'information + consentement type	Recueil de données type	/
Création de BDD	BDD Type MO de création de BDD	MO de création de BDD	/

Déclaration CNIL	Déclaration CNIL type	/	/
Activités	Tests techniques avec participants	Tests techniques sans participants	Tests sur animaux
Remplissage de la BDD	MO Contrôle qualité	MO Contrôle qualité	/
Gel de BDD	MO gel de BDD MD demande de gel de BDD	MO gel de BDD MD demande de gel de BDD	MO gel de BDD MD demande de gel de BDD
Dégel de BDD	MO dégel de BDD MD demande de dégel de BDD	MO dégel de BDD MD demande de dégel de BDD	MO dégel de BDD MD demande de dégel de BDD
Archivage	MO archivage MD archivage des documents d'étude préclinique	MO archivage MD archivage des documents d'étude préclinique	MO archivage MD archivage des documents d'étude préclinique
Désarchivage	MO désarchivage MD demande de désarchivage	MO désarchivage MD demande de désarchivage	MO désarchivage MD demande de désarchivage
Compte rendu	Compte rendu type	Compte rendu type	Compte rendu type

En ce qui concerne les tests sur les animaux, les activités telles que la rédaction du protocole, la création des documents de l'évaluation, la création de BDD, le remplissage de BDD ne se font pas au niveau du CIC-IT mais par des acteurs externes (industriels, médecins et chercheurs) et le CIC-IT se charge uniquement d'analyser les données, d'archiver les données et d'envoyer le compte rendu des résultats au client. De ce fait, il n'est pas nécessaire de créer les documents pour ces activités.

Nous avons réalisé lors de cette étape que nous pouvions garder certains documents déjà créés et utilisés pour l'évaluation clinique (ce sont des documents communs). Ces documents sont :

- La fiche de pré-évaluation des tests
- MO de création de BDD
- MO contrôle qualité

- MO gel et dégel de BDD (Annexe 2)
- MD demande de gel de BDD (Annexe 3)
- MD demande de dégel de BDD
- MO archivage
- MO Désarchivage
- MD demande de désarchivage

Tous les documents cités ci-dessus ont été modifiés afin d'être applicable pour les deux types d'évaluations (clinique et préclinique). Afin de mieux comprendre les documents nous avons utilisé des codes couleurs : le bleu pour « études cliniques » et le vert pour « études précliniques ».

Tous les documents cités ci-dessous ont été créés car ils ne sont pas applicables pour la recherche clinique :

- Plan type-test technique avec participants (Annexe 4)
- Plan type- tests technique sans participants
- Formulaire de suivi d'étude type
- Recueil de données type-Test technique avec participants
- Recueil de données type-Test technique sans participants
- Lettre d'information+ consentement type (Annexe 5)
- BDD Type-test techniques avec participants
- MD Archivage des documents d'étude préclinique (Annexe 6)
- Compte rendu type

Pour créer nos documents qualité, nous avons respecté les règles d'élaboration et de gestion des documents du système qualité définies par le CIC-IT. Dans ce cadre, nous avons utilisé (pour certains documents) des documents types disponibles au niveau du laboratoire.

Nous avons demandé à la responsable qualité du CIC-IT de codifier les documents créés. La responsable qualité va ensuite relire et validé les documents avant de les diffuser sur le réseau du CIC-IT.

5.3.5 Représenter les processus (sous forme de logigramme)

Après avoir réalisé toutes les étapes précédentes, nous pouvons maintenant présenter nos processus sous forme de logigramme. Dans ce logigramme on retrouve toutes les étapes

(activités) nécessaires pour la réalisation de nos tests précliniques, les acteurs, les ressources et les supports.

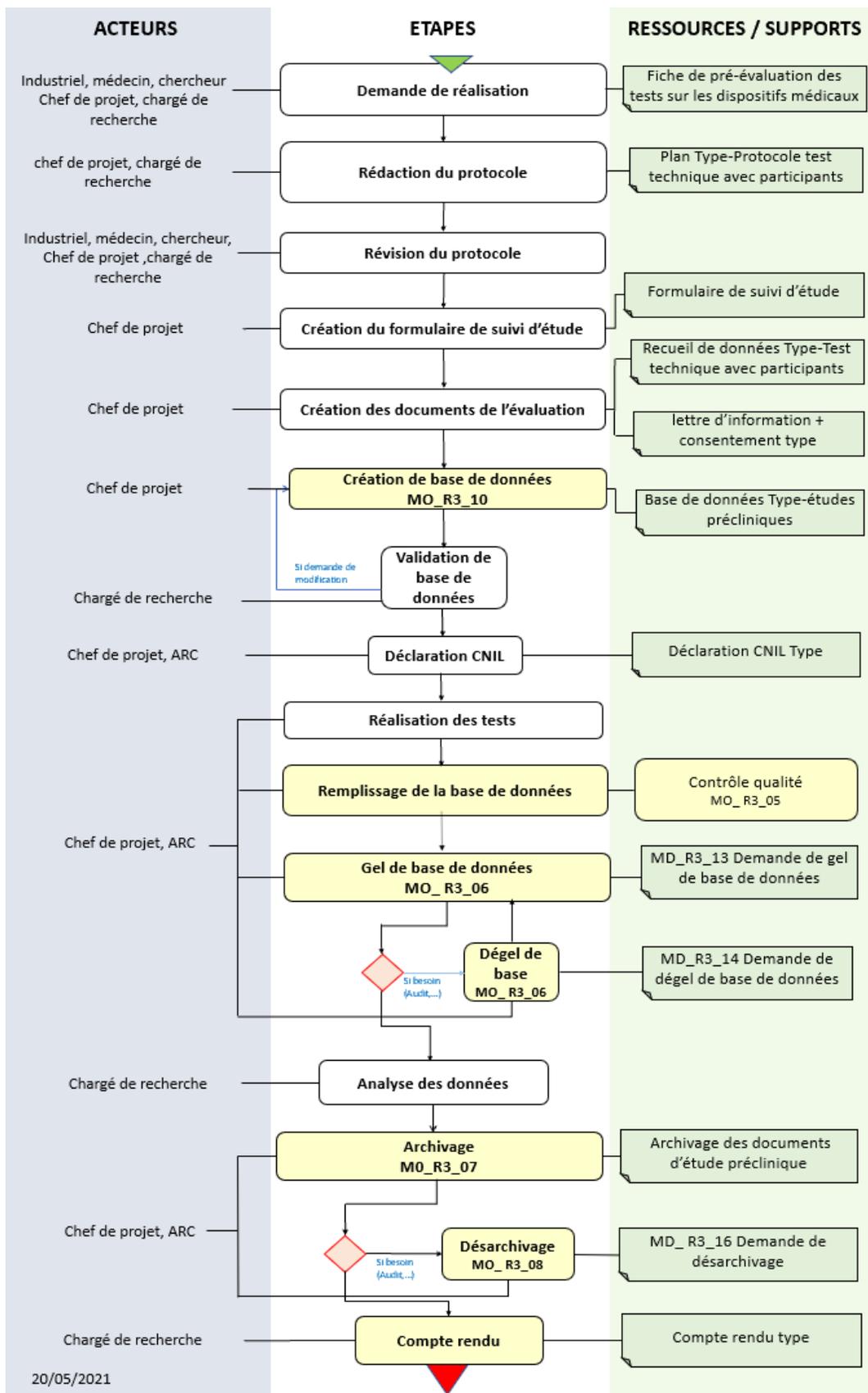


Figure 12 : Processus des tests techniques avec participants

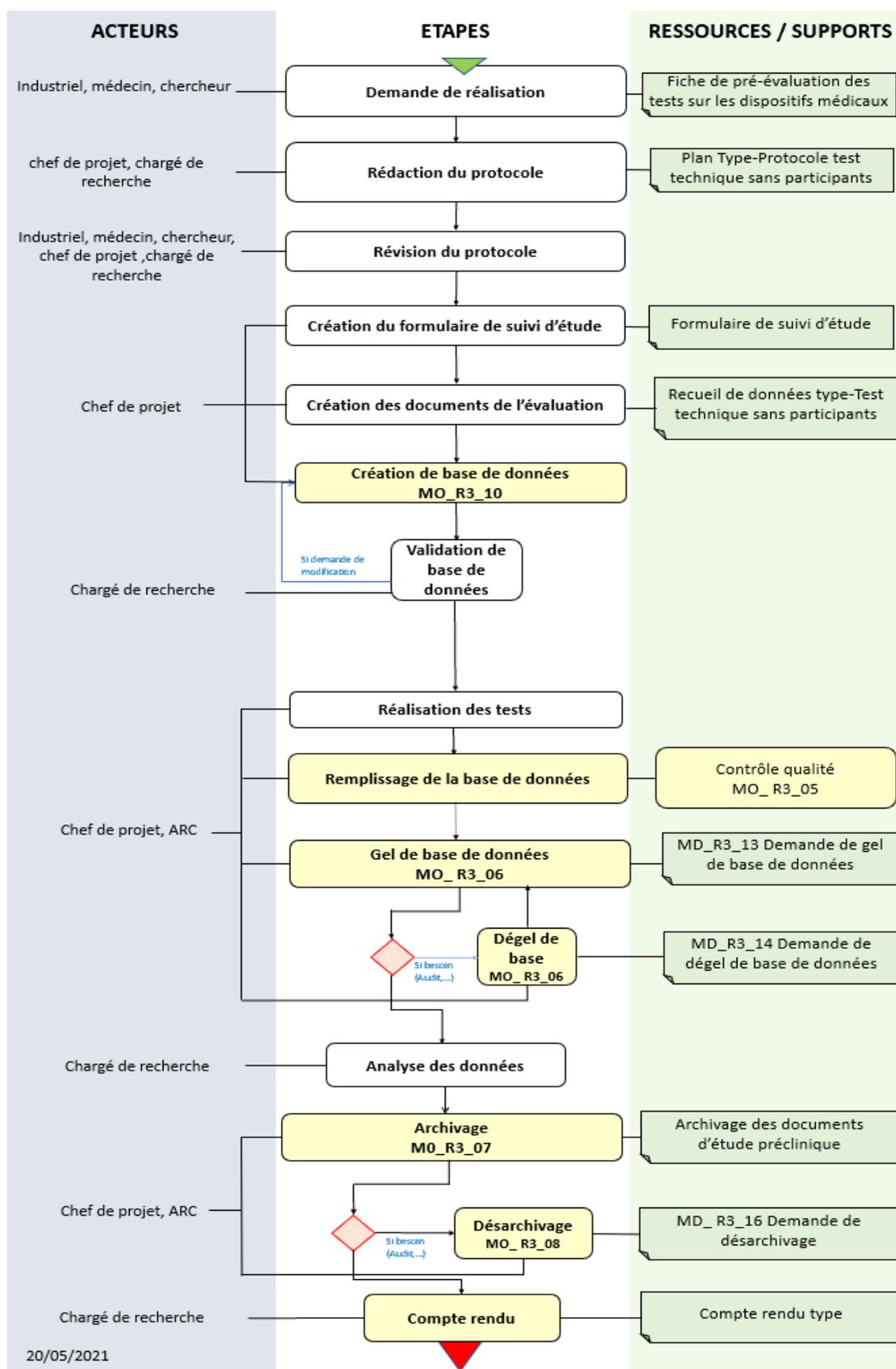


Figure 13 : Processus des tests techniques sans participants

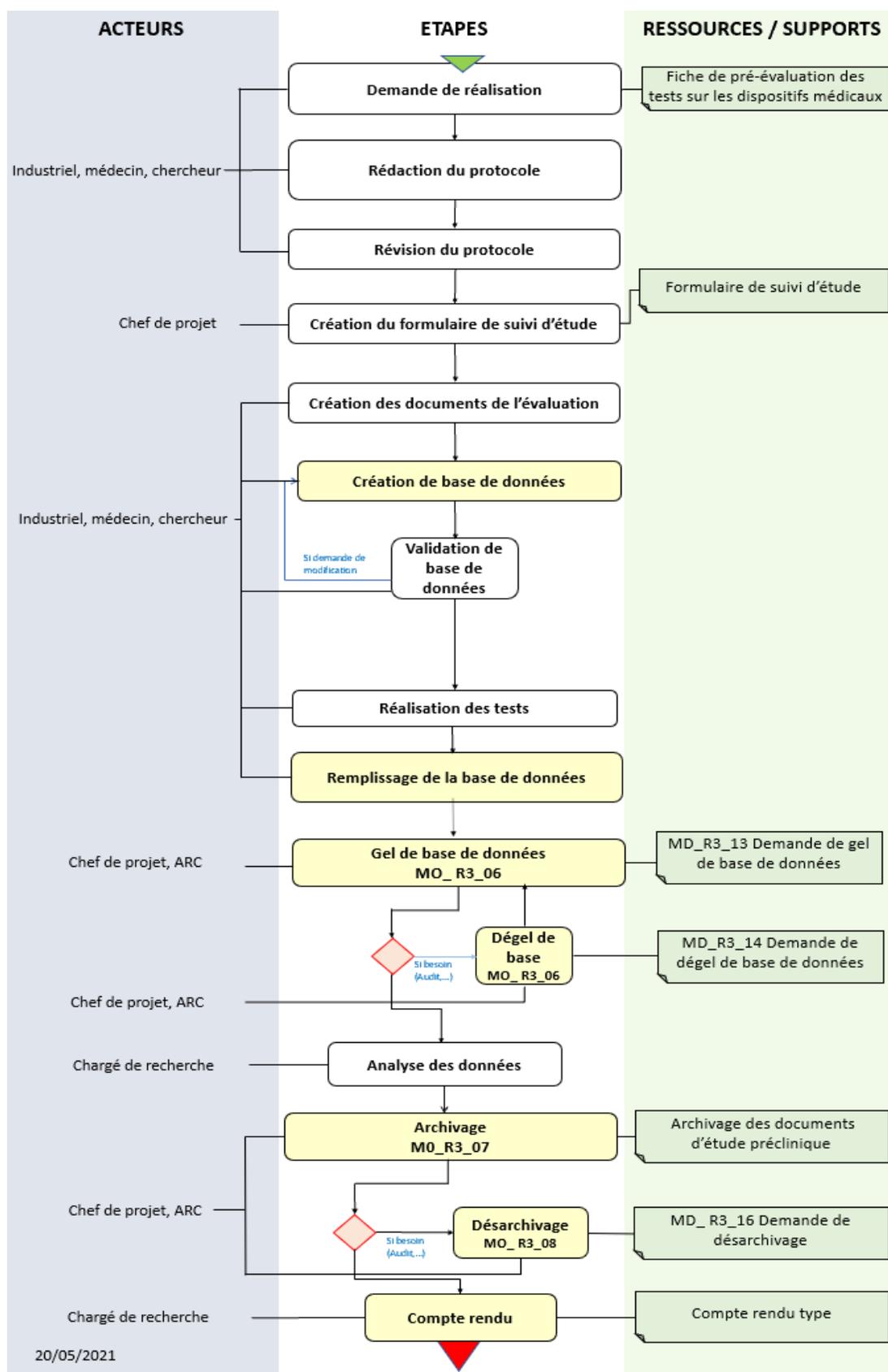


Figure 14 : Processus des tests sur animaux

5.3.6 Représenter la fiche d'identité du processus

Lorsque nous avons prévu de réaliser ce travail nous avons imaginé un seul processus opérationnel regroupant les 3 catégories de l'évaluation préclinique. Nous avons voulu réaliser à partir des trois processus un seul et unique processus opérationnel correspondant à l'évaluation préclinique. Cependant nous avons constaté diverses différences entre les 3 catégories d'évaluation préclinique tandis pour les étapes de réalisation mais aussi pour les acteurs intervenants. Nous avons donc décidé de diviser cette activité en trois processus opérationnels correspondant aux trois catégories de l'évaluation préclinique. C'est-à-dire : tests techniques avec participants, tests techniques sans participants et tests sur animaux. De ce fait, nous gardons les 3 processus de réalisation cités plus haut. Cela permettra une meilleure compréhension des processus et une meilleure maîtrise des activités.

Pour la mise à jour de la fiche d'identité du processus de l'évaluation préclinique nous avons décidé de garder l'ancienne fiche d'identité mise en place auparavant par le CIC-IT (Figure 15) car nous n'avons pour le moment pas identifié de nouveaux indicateurs. Cependant, de nouveaux indicateurs peuvent être identifiés lors de l'utilisation de ces nouveaux processus et dont nous trouverons l'intérêt de les ajoutés.

Cette fiche d'identité est une fiche commune pour l'évaluation clinique et préclinique. Ainsi nous retrouvons dans cette fiche les risques/opportunités, objectifs et suivi que nous avons décidé de garder pour le moment. Ces éléments vont nous permettre de mesurer la performance de notre activité.



FICHE D'IDENTITE PROCESSUS: NOM DU PROCESSUS

Réf : MD P1 02

Version n°2

Date : 05/09/2019

Page 1 sur 1

Pilote :	Mathilde Herbet							
Co-pilote :	Julien De Jonckheere							
Domaine d'application :	Recherche pré-clinique et clinique							
Exigences	Clients :	Conformité réglementaire, base de données contrôlée / Compte rendu tests technique						
	Légales :	Norme ISO 14155 2011 + loi Jardé + norme selon projet						
Données d'entrée :	Demande d'un industriel ou d'un investigateur							
Données de sortie :	Base de données / compte rendu tests technique							
Risques/opportunités, objectifs et suivi								
N°	Risque	Opportunité	Conséquence(s)	Mesure(s) de protection	Pertinence de suivi	Moyen de mesure	Objectif	Temporalité de suivi
2	Manque de personnel pour les inclusions		Retard sur les inclusions	Suivi du temps de travail nécessaire pour l'investigation + Répartition des études par ARC investigation	Oui	Comparaison du temps de travail nécessaire en investigation avec le temps ARC investigation réel	Temps de travail nécessaire ≤ temps de travail ARC réel	Tous les 2 mois
4	Erreurs sur la base de données		Résultats de l'étude non fiable	Contrôle qualité de la base de données par une personne extérieure à la saisie	Non			
N°	Risque	Opportunité	Conséquence(s)	Mesure(s) de protection	Pertinence de suivi	Moyen de mesure	Objectif	Temporalité de suivi
1	Nombre de mesures à réaliser non atteint sur le délai prévu		Manque de données pour avoir des résultats		Non			

Figure 15 : Fiche d'identité du processus de l'évaluation clinique et préclinique

5.3.7 Mise en application du processus

Dans le but de tester l'efficacité, la compréhension et la maîtrise des processus mais aussi de détecter leurs défaillances, nous avons eu l'opportunité de mettre en application l'un des processus (tests techniques avec participants).

Une entreprise nous a sollicité pour la réalisation d'un test technique avec participants dans le but de valider leur dispositif médical. Cette demande a déclenché la mise en route du processus « tests techniques avec participants ». Nous avons donc suivi toutes les étapes décrites dans le processus.

Pour commencer, nous avons nommé le test « test de performance n°1 » puis rempli la fiche de pré-évaluation des tests, rédigé le protocole, celui-ci a été révisé et validé, créé le formulaire de suivi d'étude, créé les documents d'évaluation, créé la base de données, fait la déclaration CNIL, réalisé les tests, rempli la base de données, gelé la base de données, analysé les données, archivé les documents, rédigé le compte rendu.

Certains documents relatifs à ce test (protocole, recueil) sont cités en annexe (7 et 8).

Lors de ce test nous nous sommes rendu compte que certains documents nécessitaient d'être revus et mis à jour notamment : le document d'archivage des documents d'étude préclinique, la demande de gel de base de données et la demande de dégel de base de données. Ces documents ont été modifiés et validés de nouveau par la responsable qualité.

De plus, nous avons noté un manque de traçabilité de certaines étapes notamment la révision du protocole et la validation de la BDD. Nous avons décidé de tracer cela par un mail de confirmation.

Nous avons également constaté que des procédures expliquant le déroulement de chaque test préclinique sont essentielles pour assurer la compréhension des processus. Nous avons donc rédigé les procédures propres à chaque test préclinique (test technique avec participant, test technique sans participants et test sur animaux).

5.4 Résultats

Les trois processus de réalisation étant mis en place, il ne reste plus qu'à décrire le déroulement de chaque test préclinique.

5.4.1 Test techniques avec participants

5.4.1.1 Objet

Cette procédure a pour but de décrire le déroulement d'un test technique avec participants au CIC-IT.

5.4.1.2 Domaine d'application

Cette procédure s'applique au personnel chargé des test techniques avec participants : ARC investigation, Chef de projet, Chargé de recherche du CIC-IT.

Cette procédure concerne le déroulement d'un test technique avec participants au CIC-IT, de sa réalisation à la rédaction d'un compte rendu des résultats.

5.4.1.3 Description de la procédure

La demande de réalisation d'un test technique avec participants qu'elle soit interne (faite par le chargé de recherche ou le chef de projet du CIC-IT) ou externe (industriel, médecin, chercheur) déclenche la mise en route du processus de tests techniques avec participants.

Avant de rédiger le protocole il faut s'assurer que la fiche de pré-évaluation des tests (MD_P3_07) soit remplie.

Rédaction du protocole

La rédaction du protocole est réalisée par le chef de projet en collaboration avec le chargé de recherche, en utilisant le protocole type-test technique avec participants.

Révision du protocole

Le protocole est revu par le chargé de recherche et/ou le chef de projet avec le client en discutant des éventuelles modifications à y apporter. Un mail de confirmation est envoyé par le chargé de recherche au chef de projet confirmant la validation du protocole.

Création du formulaire de suivi d'étude

Après la validation du protocole, le chef de projet met en place « le formulaire de suivi d'étude ». Ce document est à compléter au fur et à mesure de l'avancement du projet. Ce formulaire aidera au bon déroulement du test. Il est classé dans le classeur « études en cours CIC-IT ».

Création des documents de l'évaluation

Le chef de projet se charge de créer une lettre d'information et un consentement à partir du document « information et consentement type ». Ensuite il rédige le recueil de données à partir du recueil de données type-test technique avec participants.

Création de la base de données (MO_R3_10)

Une fois les documents de l'évaluation créés, le chef de projet crée la BDD en utilisant « la base de données type-études précliniques ».

Elle est revue puis validée par le chargé de recherche. Un mail validant la base de données est alors envoyé par le chargé de recherche au chef de projet.

Tous les documents créés sont à diffuser. Ils sont situés sur le serveur « études cliniques » du CIC-IT. Les études sont organisées selon trois dossiers : "à venir", "en cours", "terminées". Dans chaque groupe, il y a un dossier nommé par le nom de l'étude qui se compose de plusieurs parties « documents », « résultats » et « enregistrements » quand c'est applicable.

La déclaration CNIL

Avant de réaliser les tests, l'ARC investigateur remplit la fiche de déclaration CNIL. A partir de cette fiche, le chef de projet se charge de faire la déclaration CNIL sur l'intranet du CHU de Lille.

La réalisation des tests

Sous la supervision du chef de projet, l'ARC investigateur réalise les tests en suivant le protocole. Avant de débiter les tests, l'ARC investigateur récupère la lettre d'information et le consentement de chaque participant datés et signés.

Tout au long des tests, l'ARC investigateur veille à ce que le recueil de données soit complété, que les enregistrements (si applicable) soient récupérés et mis sur le réseau du CIC-IT dans le dossier « enregistrements » correspondant au test.

Remplissage de la base de données

A la fin des tests, l'ARC investigateur ou le chef de projet saisit les données du recueil de données dans la base de données. Une fois les données saisies, un contrôle qualité est réalisé (MO_R3_05). Le contrôle qualité est réalisé par une personne autre que celle ayant saisi les

données dans la base (exemple : le chef de projet effectue le contrôle qualité quand l'ARC investigateur saisit les données dans la base de données).

Gel de base de données (MO_R3_07)

Après le contrôle qualité de base de données, l'ARC investigateur ou le chef de projet fait la demande de gel de base de données (MD_R3_13)

Si nécessaire un dégel de base (MO_R3_06) peut être fait.

Analyse des données

Le chargé de recherche fait l'analyse des données à partir de la base de données gelée.

Archivage (MO_R3_07)

L'analyse des données étant faite, le chef de projet ou l'ARC investigateur se charge d'archiver tous les documents relatifs au test.

Si nécessaire, un désarchivage (MO_R3_07) peut être réalisé.

Compte rendu

Le compte rendu est rédigé puis envoyé au client par le chargé de recherche.

5.4.2 Test techniques sans participants

5.4.2.1 Objet

Cette procédure a pour but de décrire le déroulement d'un test technique sans participants au CIC-IT.

5.4.2.2 Domaine d'application

Cette procédure s'applique au personnel chargé des tests techniques sans participants : ARC investigation, Chef de projet, Chargé de recherche du CIC-IT.

Cette procédure concerne le déroulement d'un test technique sans participants au CIC-IT de sa réalisation à la rédaction d'un compte rendu des résultats.

5.4.2.3 Description de la procédure

La demande de réalisation d'un test technique sans participants formulée par le client auprès du CIC-IT déclenche la mise en route du processus de tests techniques sans participants.

Avant de rédiger le protocole il faut s'assurer que la fiche de pré-évaluation des tests (MD_P3_07) soit remplie.

Rédaction du protocole

La rédaction du protocole est réalisée par le chef de projet en collaboration avec le chargé de recherche en utilisant le protocole type-test technique sans participants.

Révision du protocole

Le protocole est revu par le chargé de recherche et/ou le chef de projet avec le client en discutant des éventuelles modifications à y apporter. Un mail est envoyé par le chargé de recherche au chef de projet confirmant la validation du protocole.

Création du formulaire de suivi d'étude

Après la validation du protocole, le chef de projet met en place « le formulaire de suivi d'étude ». Ce document est à compléter au fur et à mesure de l'avancement du projet. Ce formulaire aidera au bon déroulement du test. Il est classé dans le classeur « études en cours CIC-IT ».

Création des documents de l'évaluation

Le chef de projet rédige le recueil de données à partir du recueil de données type-test technique sans participants.

Création de la base de données (MO_R3_10)

Une fois le recueil de données créé, le chef de projet crée la BDD.

La BDD est revue puis validée par le chargé de recherche. Un mail validant de la base de données est alors envoyé par le chargé de recherche au chef de projet.

Tous les documents créés sont à diffuser. Ils sont situés sur le serveur « études cliniques » du CIC-IT. Les études sont organisées selon trois dossiers : "à venir", "en cours", "terminées". Dans chaque groupe, il y a un dossier nommé par le nom de l'étude qui se compose de plusieurs parties « documents », « résultats » et « enregistrements » quand c'est applicable.

La réalisation des tests

Sous la supervision du chef de projet, l'ARC investigateur réalise les tests en suivant le protocole. Tout au long des tests l'ARC investigateur veille à ce que le recueil de données soit complété, que les enregistrements (si applicable) soient récupérés et mis sur le réseau du CIC-IT dans le dossier « enregistrements » correspondant au test.

Remplissage de la base de données

A la fin des tests, l'ARC investigateur ou le chef de projet saisit les données dans la base de données. Une fois les données saisies, un contrôle qualité est réalisé (MO_R3_05). Il est réalisé par une personne autre que celle qui a saisi les données dans la base (exemple : le chef de projet effectue le contrôle qualité quand c'est l'ARC investigateur saisit les données dans la base de données).

Gel de base de données (MO_R3_07)

Après le contrôle qualité de base de données, l'ARC investigateur ou le chef de projet fait la demande de gel de base de données (MD_R3_13)

Si nécessaire un dégel de base (MO_R3_06) peut être fait.

Analyse des données

Le chargé de recherche fait l'analyse des données à partir de la base de données gelée.

Archivage (MO_R3_07)

L'analyse des données étant faite, le chef de projet ou l'ARC investigateur se charge d'archiver tous les documents relatifs au test.

Si nécessaire, un désarchivage (MO_R3_07) peut être réalisé.

Compte rendu

Le compte rendu est rédigé puis envoyé au client par le chargé de recherche.

5.4.3 Test sur animaux

5.4.3.1 Objet

Cette procédure a pour but de décrire le déroulement d'un test sur animaux.

5.4.3.2 Domaine d'application

Cette procédure s'applique au personnel chargé des tests sur animaux : ARC investigation, Chef de projet, Chargé de recherche du CIC-IT.

Cette procédure concerne le déroulement d'un test sur animaux, de sa réalisation à la rédaction d'un compte rendu des résultats.

5.4.3.3 Description de la procédure

La demande de réalisation d'un test sur animaux formulée par le client auprès du CIC-IT déclenche la mise en route du processus de test sur animaux.

Avant de rédiger le protocole il faut s'assurer que la fiche de pré-évaluation des tests (MD_P3_07) soit remplie.

La Rédaction et révision du protocole

La rédaction et la révision du protocole sont réalisées par le client (industriel, médecin, chercheur). Le chef de projet ou le chargé de mission récupère le protocole.

Création du formulaire de suivi d'étude

Le chef de projet met en place « le formulaire de suivi d'étude ». Ce document est à compléter au fur et à mesure de l'avancement du projet. Ce formulaire aidera au bon déroulement du test. Il est classé dans le classeur « études en cours CIC-IT ».

Création des documents de l'évaluation et de la base de données, réalisation des tests et remplissage de la base de données

La création des documents de l'évaluation et de la base de données, la réalisation des tests ainsi que le remplissage de la base de données sont effectuées par le client.

Le client envoie la base de données complétée au chargé de recherche ou au chef de projet.

Les documents récupérés, c'est-à-dire le protocole et la base de données sont diffusés. Ils sont situés sur le serveur « études cliniques » du CIC-IT. Les études sont organisées selon trois dossiers : "à venir", "en cours", "terminées". Dans chaque groupe, il y a un dossier nommé par le nom de l'étude qui se compose de plusieurs parties « documents », « résultats » et « enregistrements » quand c'est applicable.

Gel de base de données (MO_R3_07)

Lors de la réception de la base de données, envoyée par le client, l'ARC investigateur ou le chef de projet fait la demande de gel de base de données (MD_R3_13)

Si nécessaire un dégel de base (MO_R3_06) peut être fait.

Analyse des données

Le chargé de recherche fait l'analyse des données à partir de la base de données gelée.

Archivage (MO_R3_07)

L'analyse des données étant faite, le chef de projet ou l'ARC investigateur se charge d'archiver tous les documents relatifs au test.

Si nécessaire, un désarchivage (MO_R3_07) peut être réalisé.

Compte rendu

Le compte rendu est rédigé puis envoyé au client par le chargé de recherche.

Conclusion

Les phases de validation préliminaires, précédant les essais cliniques, sont très importantes pour la mise sur le marché et le marquage CE des dispositifs médicaux. D'où l'importance de standardiser ces activités afin de fournir des données fiables et de qualité.

Les experts du CIC-IT du CHU de Lille développent et valident les dispositifs médicaux.

Le CIC-IT est certifié ISO 9001 : 2015 depuis plus d'un an sur ces activités notamment sur l'évaluation préclinique des dispositifs médicaux. La validation des DM au sein du laboratoire est très active et le nombre des évaluations précliniques est de plus en plus important. Dans une démarche d'amélioration continue et afin de satisfaire aux exigences de l'ISO 9001 il était nécessaire pour nous de revoir nos processus et de les mettre à jour.

La mise à jour de nos processus s'est appuyée sur les exigences réglementaires propres aux essais précliniques des DM et sur les exigences de l'ISO 9001 version 2015. Cette mise à jour nous a permis de revoir notre activité dans ses détails, notamment au regard des catégories d'évaluation préclinique qui ont été élargies. Aujourd'hui nous comptons 3 catégories de recherche préclinique au CIC-IT. Nous avons mis en place trois processus de réalisation correspondant à ces trois catégories car nous avons jugé cela beaucoup plus compréhensible par l'ensemble de nos équipes intervenant dans cette évaluation. Cependant, la fiche d'identité des processus d'évaluation préclinique n'a pas été mise à jour. Ainsi les indicateurs de performances restent inchangés pour l'instant. Afin de s'assurer de l'efficacité de nos processus, un audit est nécessaire. Ce dernier sera programmé prochainement par la responsable qualité du CIC-IT.

La mise en place de nos processus d'évaluation préclinique permet une harmonisation des pratiques, d'assurer un service de qualité qui est dans notre cas des données de qualité. Cette harmonisation est aussi un gage de qualité auprès des clients car leurs exigences sont prises en compte et respectées.

Ces processus ne sont pas définitifs. En effet ils seront amenés à évoluer, dans le futur, en fonction de l'évolution des activités du CIC-IT et des exigences des clients.

Bibliographie

1. Chesnais J., Fougerou-Leurent C., Laforest C., Renault A., Bellissant E., & Laviolle B. 2018. Certification ISO 9001 d'un système de management qualité dans un centre d'investigation clinique. *Therapies*, 73(6), 521-527. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.04.005>
2. CIC IT 1403 Biocapteurs Evalab Lille. (s. d.). Consulté 6 juin 2021, à l'adresse <http://www.cic-it-lille.com/>
3. Hansel-Esteller S., & Castet-Nicolas A. 2018. Chapitre 4 - De la recherche clinique à la pharmacie clinique. In *Pharmacie Clinique et Thérapeutique (Cinquième Édition)* (p. 29-40.e2). Paris: Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75077-9.00004-9>
4. Déan C., Pellerin O., Del Giudice C., Martelli N., Chatellier G., & Sapoval M. 2018. La recherche clinique en radiologie interventionnelle depuis la mise en place de la loi Jardé. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*, 1(4), 217-220. <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.06.006>
5. Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance. (s. d.). Consulté 10 mai 2021, à l'adresse https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032722870
6. Michaud M., & Michaud Peyrot C. 2020. Réglementation de la recherche médicale en France. *La Revue de Médecine Interne*, 41(2), 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.11.009>
7. Bazin J.-E. 2018. Recherche clinique en anesthésie réanimation : la loi Jardé en pratique. *Anesthésie & Réanimation*, 4(6), 479-485. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2018.08.001>
8. Haaser T., Berdaï D., Trouette R., Dupin C., Marty S., L'Azou B., ... Saux M.-C. 2020. Éthique de la recherche : réglementations françaises et applications en oncologie radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 24(4), 306-315. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.02.012>
9. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé). (s. d.). *Inserm - La science pour la santé*. Consulté 24 mai 2021, à l'adresse <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante>
10. Demiot C. 2017. La protection des personnes participant aux essais cliniques. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(565), 34-36. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.02.009>

11. Gorphe P., & Jannin C. 2019. Aspects réglementaires de la recherche clinique prospective et rétrospective en France en 2018. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 136(2), 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.aforl.2018.11.002>
12. Mellerin M. (s. d.). La complexité croissante des études cliniques :, 99.
13. Études nécessitant l'accès aux données du PMSI et/ou des RPU par les établissements de santé et les fédérations hospitalières Méthodologie de référence MR-005 | CNIL. (s. d.). Consulté 21 juin 2021, à l'adresse <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-005-etudes-necessitant-lacces-aux-donnees-du-pmsi-etou-des-rpu-par-les-etablissements>
14. Études nécessitant l'accès aux données du PMSI par les industriels de santé Méthodologie de référence MR-006 | CNIL. (s. d.). Consulté 21 juin 2021, à l'adresse <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-006-etudes-necessitant-lacces-aux-donnees-du-pmsi-par-les-industriels-de-sante>
15. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.). , 117 OJ L (2017). Consulté à l'adresse <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>
16. Saleh B., & Buxeraud J. 2020. Dispositifs médicaux, l'officine au premier plan. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(594, Supplement), 22-24. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.12.027>
17. Vaugelade C. 2019. Le cadre réglementaire des dispositifs médicaux. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 203(5), 257-263. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.03.017>
18. Marchal O. 2018. L'expertise en ingénierie biomédicale ou du bon usage des dispositifs médicaux. *Médecine & Droit*, 2018(152), 129-139. <https://doi.org/10.1016/j.meddro.2018.05.004>
19. Quinto C. B. 2020. Règlement relatif aux dispositifs médicaux: faits et conséquences. *Bulletin des médecins suisses*, 101(09), 279-280. <https://doi.org/10.4414/bms.2020.18682>
20. Camus D., Thiveaud D., Josseran A., Barthélémy C.-E., Chambrin P.-Y., Hebbrecht G., ... Wilquin-Bequet F. 2019. Nouveau règlement européen des dispositifs médicaux : comment l'écosystème français doit saisir l'opportunité d'EUDAMED et du système IUD, tout en dépassant les contraintes. *Thérapies*, 74(1), 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.11.003>

21. Boissart V. 2021. Impacts du nouveau règlement 2017/745 sur la gestion biomédicale des dispositifs médicaux. *IRBM News*, 42(2), 100300. <https://doi.org/10.1016/j.irbmnw.2021.100300>
22. Chapitre 1er : Régime juridique des dispositifs médicaux. (Articles L5211-1 à L5211-6) - Légifrance. (s. d.). Consulté 15 mai 2021, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171570/>
23. Livre II : Dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et autres produits et objets réglementés dans l'intérêt de la santé publique (Articles R5211-1 à R5232-18) - Légifrance. (s. d.). Consulté 15 mai 2021, à l'adresse https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006145490/#LEGISCTA000006145490
24. Chapitre II : Matériovigilance. (Articles L5212-1 à L5212-3) - Légifrance. (s. d.). Consulté 15 mai 2021, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000032906183/2016-07-17>
25. Essais cliniques : procédure standard pour la constitution et le traitement des demandes pour les dispositifs médicaux - ANSM. (s. d.). Consulté 15 mai 2021, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedure-standard-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-pour-les-dispositifs-medicaux>
26. Titre II : Recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1126-12) - Légifrance. (s. d.). Consulté 15 mai 2021, à l'adresse https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154978/#LEGISCTA000006154978
27. Chapitre 1er : Principes généraux (Articles R1121-1 à R1121-16) - Légifrance. (s. d.). Consulté 15 mai 2021, à l'adresse https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006178470/#LEGISCTA000006178470
28. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés - Légifrance. (s. d.). Consulté 15 mai 2021, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006068624/>
29. 14:00-17:00. (s. d.). ISO 13485:2016. ISO. Consulté 21 juin 2021, à l'adresse <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/05/97/59752.html>

30. Les normes applicables aux dispositifs médicaux. 2014, septembre 4. *Qualitiso*. Consulté à l'adresse <https://www.qualitiso.com/normes-dispositif-medical/>
31. ISO - ISO 14971:2019 - Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. (s. d.). Consulté 21 juin 2021, à l'adresse <https://www.iso.org/fr/standard/72704.html>
32. Hallouard F., Kerhoas A., Hartmann D., Aulagner G., Pabst J.-Y., & Fessi H. 2015. La dispensation pharmaceutique des dispositifs médicaux en France : état des lieux de la réglementation applicable. *Médecine & Droit*, 2015(134), 115-132. <https://doi.org/10.1016/j.meddro.2015.02.002>
33. Stordeur S., Vinck I., Neyt M., Van Brabant H., & Hulstaert F. 2013. Mise sur le marché européen des dispositifs médicaux innovants à haut risque : l'efficacité clinique et la sécurité sont-elles garanties ? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 61(2), 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2012.08.004>
34. Parquin F., & Audry A. 2012. Contraintes et spécificités de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. *Thérapie*, 67(4), 301-309. <https://doi.org/10.2515/therapie/2012040>
35. Fantaccino F., Bricha Y., Charles I., Iouanoughene Z., Kemo M., Roche E., ... Farges G. 2017. Marquage CE pour les dispositifs médicaux et nouveau règlement européen : évolutions et outils d'aide à la « personne qualifiée ». *IRBM News*, 38(3), 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.irbmnw.2017.06.001>
36. Gautier A., Naour N., Crochet D., Sellier P., Adenot I., Collignon C., & Beregi J.-P. 2019. Dispositifs médicaux : quelques repères pour mieux comprendre ce secteur devenu incontournable. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*, 2(1), 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.11.003>
37. Dossier technique et RDM : les nouveaux points d'attention. 2020, décembre 8. *DeviceMed.fr*. Consulté à l'adresse <https://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/dossier-technique-et-rdm-les-nouveaux-points-dattention/25495>
38. Le pôle d'évaluation préclinique. (s. d.). *Clinatec*. Consulté 16 mai 2021, à l'adresse <https://www.clinatec.fr/recherche/nos-roles/le-pole-devaluation-preclinique/>
39. Ngando L. E. (s. d.). 2018. Évaluation clinique des dispositifs médicaux selon la voie de la littérature, 168.

40. Aurengo A. 2003. Recommandations pour améliorer l'évaluation et le contrôle des dispositifs médicaux. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 187(4), 779-783. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)34006-3](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)34006-3)
41. La réglementation et le dispositif éthique de l'expérimentation animale. (s. d.). *Inserm - La science pour la santé*. Consulté 21 mai 2021, à l'adresse <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/ethique/utilisation-animaux-fins-recherche/reglementation-et-ethique-experimentation-animale>
42. Modèles animaux pour l'évaluation préclinique des dispositifs médicaux en radiologie interventionnelle au CR21 AP-HP INRA. (s. d.). Consulté 10 juin 2021, à l'adresse <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:uC2KXD0NAUYJ:https://core.ac.uk/download/pdf/61445815.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>
43. Betloch-Mas I., Ramón-Sapena R., Abellán-García C., & Pascual-Ramírez J. C. 2019. Implementation and Operation of an Integrated Quality Management System in Accordance With ISO 9001:2015 in a Dermatology Department. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 110(2), 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2019.01.003>
44. Paulmier X. (s. d.). 2014. Gestion des dispositifs médicaux en essais cliniques au CHU de Bordeaux: exigences réglementaires et management de la qualité, 135.
45. Qu'est-ce que la norme ISO 9001 ? - Consept - Assembleur de talents. (s. d.). Consulté 8 juin 2021, à l'adresse <https://www.consept.fr/quest-norme-iso-90012015/>
46. ISO9001 version 2015(1).pdf. (s. d.). Consulté à l'adresse [https://www.sico.net/upload/ISO9001%20version%202015\(1\).pdf](https://www.sico.net/upload/ISO9001%20version%202015(1).pdf)
47. Approche processus et Management par approche Système². 2017, mars 16. *Certification QSE*. Consulté à l'adresse <https://www.certification-qse.com/approche-processus/>
48. Document interne du CIC-IT. Documentation qualité.

Table des matières

Remerciements	1
Sommaire.....	2
Liste des abréviations.....	3
Introduction	5
Partie 1 : La recherche clinique	7
1.1 Définition de la recherche clinique.....	7
1.2 Les différents types et catégories de la recherche clinique.....	7
1.2.1 Recherche impliquant la personne humaine	7
1.2.1.1 Recherches de catégorie 1	8
1.2.1.2 Recherche de catégorie 2.....	9
1.2.1.3 Recherche de catégorie 3.....	9
1.2.2 La recherche n'impliquant par la personne humaine	10
1.3 Définition d'un essai clinique	10
1.4 Les acteurs de la recherche clinique	10
1.4.1 Le promoteur :.....	10
1.4.2 L'investigateur :.....	10
1.5 Les instances réglementaires	11
1.5.1 L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) 11	
1.5.2 Le comité de protection des personnes (CPP)	11
1.5.3 Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).....	12
1.6 Le cadre réglementaire des études cliniques.....	12
Partie 2 : Dispositif médical	14
2.1 Définition du dispositif médical	14
2.2 Classification des dispositifs médicaux.....	14

2.3	Normes et réglementations applicable aux dispositifs médicaux	16
2.3.1	La réglementation française spécifique aux DM	17
2.3.2	La réglementation non spécifique aux DM	17
2.4	Le marquage CE	17
2.5	La documentation technique.....	19
Partie 3 : Recherche préclinique.....		20
3.1	La recherche pré-clinique dans la littérature	20
3.2	Les catégories de recherche préclinique	20
3.2.1	Les essais techniques ou banc d'essais	20
3.2.2	Essais sur l'animal	20
3.3	Cadre réglementaire des essais précliniques	21
3.4	Définition de la recherche préclinique selon le CIC-IT	22
Partie 4 : Le système de management de la qualité		23
4.1	Définition	23
4.2	Certification de qualité	23
4.3	ISO 9001 : 2015	23
4.4	Approche processus.....	24
4.5	Documentation qualité.....	25
Partie 5 : Mise en place du processus de l'évaluation préclinique		27
5.1	Etat des lieux.....	27
5.1.1	Description du processus de l'évaluation clinique	30
5.2	Méthodes :	31
5.3	Réalisation	33
5.3.1	Revoir et définir les activités qui font partie de l'évaluation clinique et préclinique. 33	
5.3.2	Identifier l'ensemble des activités/décrire les activités.....	37
5.3.3	Identifier les différents acteurs qui interviennent dans chaque activité	38

5.3.4	Documenter le processus (procédure, mode opératoire, document type...)	41
5.3.5	Représenter les processus (sous forme de logigramme)	43
5.3.6	Représenter la fiche d'identité du processus	48
5.3.7	Mise en application du processus	50
5.4	Résultats	50
5.4.1	Test techniques avec participants	51
5.4.1.1	Objet	51
5.4.1.2	Domaine d'application	51
5.4.1.3	Description de la procédure	51
5.4.2	Test techniques sans participants	53
5.4.2.1	Objet	53
5.4.2.2	Domaine d'application	53
5.4.2.3	Description de la procédure	54
5.4.3	Test sur animaux	55
5.4.3.1	Objet	55
5.4.3.2	Domaine d'application	56
5.4.3.3	Description de la procédure	56
	Conclusion	58
	Bibliographie	59
	Table des matières	64
	Liste des tableaux	68
	Liste des figures	69
	Annexes	70
6.1	Annexe 1 : Liste des interventions pouvant être réalisées au cours des recherches de catégories 2 et 3 (Arrêté du 2 décembre 2016 modifié le 18 avril 2018) [7]	70
6.2	Annexe 2 : Mo gel et dégel de base de données	73
6.3	Annexe 3 : Demande de gel de base de données	75

6.4	Annexe 4 : Protocole type-Test technique sans participants.....	76
6.5	Annexe 5 : Lettre d'information et consentement type	78
6.6	Annexe 6 : Demande d'archivage des documents d'étude préclinique	80
6.7	Annexe 7 : Protocole-test de performance n°1	81
6.8	Annexe 8 : Recueil de donnée-test de performance n°1	83

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux [18]	15
Tableau 2 : Planning pour la mise en place du processus de l'évaluation préclinique	32
Tableau 3 : Identification des acteurs qui interviennent dans chaque étape de réalisation d'une évaluation préclinique	38
Tableau 4 : Documentation du processus.....	41

Liste des figures

Figure 1 : Les différentes catégories de la recherche clinique [6]	8
Figure 2 : Démarche réglementaire pour la mise en place d'une étude clinique [14]	13
Figure 3 : Exemple d'une cartographie des processus [44]	24
Figure 4 : Pyramide documentaire [41]	26
Figure 5 : Cartographie des processus du CIC-IT 1403	27
Figure 6 : Processus de l'évaluation clinique	28
Figure 7 : Processus de l'évaluation préclinique	29
Figure 8 : Ancienne classification des études du CIC-IT	34
Figure 9 : La nouvelle classification des études du CIC-IT	34
Figure 10 : Les études du CIC-IT classées en fonction de l'ancienne classification	36
Figure 11 : La nouvelle classification des études du CIC-IT	36
Figure 12 : Processus des tests techniques avec participants	45
Figure 13 : Processus des tests techniques sans participants	46
Figure 14 : Processus des tests sur animaux	47
Figure 15 : Fiche d'identité du processus de l'évaluation clinique et préclinique	49

Annexes

6.1 Annexe 1 : Liste des interventions pouvant être réalisées au cours des recherches de catégories 2 et 3 (Arrêté du 2 décembre 2016 modifié le 18 avril 2018) [7]

	Liste des interventions au cours des recherches de catégorie 2	Liste des interventions au cours des recherches de catégorie 3
Recueil de sang	Effectués spécifiquement pour la recherche et réalisé par ponction veineuse, périphérique ou capillaire et dont le volume total du prélèvement ne dépasse pas la valeur définie en fonction du poids	Recueil supplémentaire et minime dans le cadre du soin (volume défini par l'arrêté)
Recueil d'autres produits ou éléments du corps humain	Biopsies cutanées superficielles (à l'exclusion des biopsies de la face et des plis)	Recueil supplémentaire et minime de tout épanchement effectué dans le cadre du soin
	Biopsies élargis ou supplémentaires à l'occasion de gestes réalisés dans le cadre du soin	Recueil d'éléments en dehors du cadre du soin mais n'ayant aucun caractère invasif (salive, glaire, urine, selles, sperme, méconium, lait maternel, colostrum, poils, cheveux, ongle, sueur)
	Autres : urines après sondage, écouvillonnage du col utérin, du vagin, de l'œil et du nasopharynx, expectoration provoquée, liquide amniotique ou céphalo-rachidien supplémentaire à l'occasion d'un prélèvement réalisé dans le cadre du soin (volume ≤ 5 ml)	Écouvillonnage superficiel de la peau, du nez, du conduit auditif, de la cavité buccale incluant l'oropharynx, de l'orifice anal et des stomies.

Recueil par capteur ou imagerie	<p><u>Conditions de recueil :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sans franchissement de la barrière cutanée ou muqueuse • Recueil possible après un exercice musculaire modéré ou autres activités habituelles de la vie quotidienne, lors d'investigations sensorielles ou sensorimotrices, dans des conditions de modification de l'environnement, dans un environnement virtuel ou un simulateur • Les mesures peuvent être faites en ambulatoire 	
	<p><u>Techniques de recueil :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Capteurs intracorporels (explorations fonctionnelles respiratoires, vidéoscopie) ; • Imagerie ne comportant pas d'injection de produit (radiographie standard, scanners, imagerie par résonance magnétique 	<p><u>Techniques de recueil :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enregistrements et mesures électriques ou électro-magnétiques et optiques (tensiométrie, électrocardiogramme (ECG), électroencéphalogramme (EEG), électromyographie (EMG), polysomnographie, magnétoencéphalographie (MEG), magnéto-cardiographie, spectroscopie, électro-oculographie, échographie externe) ; • Mesures transcutanées (oxymétrie) ; Capteurs de force, capteurs de mouvement ou d'amplitude articulaire, mesures

		par bio-impédancemétrie, calorimétrie indirecte ; Doppler, débitmétrie
Entretiens, questionnaires, tests	Pouvant conduire à une modification de la prise en charge médicale du patient	Ne pouvant pas modifier la prise en charge du patient et à contrainte négligeable
Autres	Stimulations externes mécanique, électrique ou magnétique conformément aux recommandations de bonnes pratiques si elles existent	Enregistrements audio, vidéo, photographiques hors imagerie médicale
	Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales	Recueil de données électrophysiologiques sur matériel implanté ou en cours d'implantation pour le soin
	Méthode de stripping, prélèvements de cheveux sans conséquence esthétique significative, tests par instillation dans l'œil, tests d'usage avec prélèvement superficiel, tests de détection de la sensibilité cutanée au moyen de substances pharmacologiques habituellement utilisées pour cet usage, tests de protection solaire avec exposition à des rayonnements UV à une dose strictement inférieure à trois fois la dose érythémale minimale	Mesures anthropométriques sans intervention invasive

6.2 Annexe 2 : Mo gel et dégel de base de données

	MODE OPERATOIRE : Gel et dégel des bases de données	Réf : MO_R3_06
		Date : 04/06/2021
		Page 1 sur 86

I. OBJET

Le but de ce mode opératoire est de décrire la gestion du processus de verrouillage et de déverrouillage des bases de données des études **cliniques** et **précliniques**.

II. DOMAINE D'APPLICATION

Le présent mode opératoire s'applique à toutes les études de recherche **clinique** et **préclinique** prises en charge au CIC IT ayant une base de données Excel.

III. DESCRIPTION DU MODE OPERATOIRE

a) Principe

Verrouiller les bases de données consiste à supprimer tous droits d'accès en écriture à ces bases de données. A l'inverse, déverrouiller les bases de données consiste à remettre des droits d'accès en écriture à ces bases de données.

L'étape de verrouillage représente la dernière étape du traitement des données d'une étude **clinique** et **préclinique** en data management. Elle permet d'obtenir des bases de données prêtes pour l'analyse statistique et l'archivage, que cela soit pour une analyse intermédiaire ou en fin d'étude.

	MODE OPERATOIRE : Gel et dégel des bases de données	Réf : MO_R3_06
		Date : 04/06/2021
		Page 2 sur 86

b) Méthodologie

Gel de base

Un contrôle qualité est effectué par le responsable qualité dans le but de vérifier et garantir la cohérence des données et de savoir si les données attendues sont bonnes.

Cette vérification ainsi faite, la demande de gel de base, à l'aide du formulaire demande de gel de base (MD_R3_13), est faite auprès de l'investigateur. Un mot de passe doit être créé et il doit comporter 8 caractères (chiffre, majuscule, minuscule, symbole)

Dégel de base

Une demande de modification de la base de données peut être soumise par l'une des personnes impliquées dans l'étude (biostatisticien, investigateur, chef de projet, ARC).

La pertinence des modifications de la base de données et de l'impact de ces changements sur l'analyse statistique est analysée par l'investigateur et le biostatisticien.

Si la décision d'effectuer les modifications dans la base de données est prise, alors une demande de dégel de base doit être faite à l'aide du formulaire demande de dégel de base (MD_R3_14).

Le chef de projet / ARC déverrouille la base de données, effectue les modifications nécessaires et verrouille de nouveau la base de données. Un nouveau gel de base est réalisé selon les modalités définies ci-dessus.

Archivage

Les formulaires de demande de gel ou de dégel de base sont archivés dans le classeur « études terminées », dans l'armoire 1 d'archivage.

6.4 Annexe 4 : Protocole type-Test technique sans participants

Protocole Type

Test technique avec participants

I. Objectifs et critères

L'objectif de cette étude est de...

Expliquer pourquoi nous faisons ce test (décrire l'objectif principal et/ou les objectifs secondaires).

II. Présentation du dispositif

Décrire brièvement le dispositif que l'on souhaite tester.

III. Présentation du dispositif de comparaison

Lorsque notre dispositif est comparé à un autre dispositif

Décrire ce dernier brièvement.

IV. Population nécessaire :

Pour ce test, nous aurons besoin de...

Indiquer le nombre de participant nécessaire pour ce test.

V. Installation du dispositif

Enumérer les étapes de l'installation du dispositif.

VI. Installation du dispositif de comparaison

Dans le cas où nous utilisons un dispositif de comparaison

Enumérer les étapes nécessaires pour son installation.

VII. Installation du volontaire

Décrire les étapes nécessaires à l'installation du participant et/ou les conditions pour faire le test (position allongée, assis, debout...).

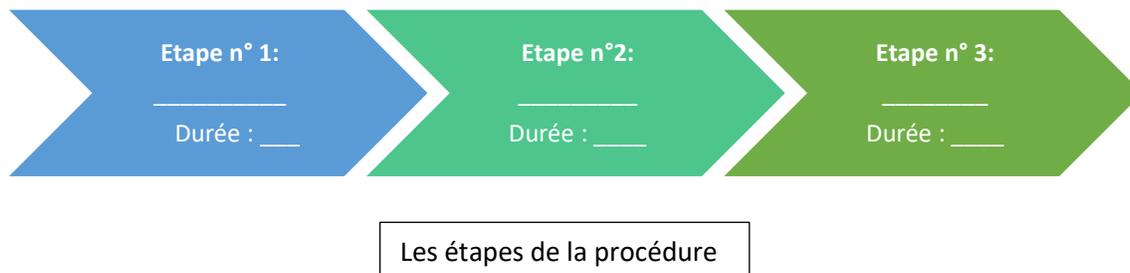
VIII. Déroulement du test

Expliquer la méthode du déroulement du test.

Enumérer et décrire les étapes du test (Si test en plusieurs étapes).

- Etape 1 :
 - Etape 2 :
 - Etape 3 :
 - Etape 4 :
 - Etape 5 :
 - Etape 6 :
 - Etape 7 :
 - Etape 8 :
- Indiquer la durée de chaque étape

Insérer si possible un schéma qui reprend les étapes du déroulement du test.



IX. Export des données :

Expliquer comment les données sont récupérées (que ce soit à partir du dispositif ou d'une plateforme). Préciser si nous devons utiliser un logiciel/programme pour exporter, lire ou convertir les données.

X. Données recueillies et enregistrées :

Mentionner les données qui seront recueillies et/ou enregistrées.

XI. Analyse des données :

Décrire la méthode utilisée pour traiter et analyser les données.

6.5 Annexe 5 : Lettre d'information et consentement type

Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique 1403

Lettre d'information et consentement

« **Nom du test/protocole** »

Madame, Monsieur,

Le présent document décrit la recherche à laquelle il vous est proposé de participer.

Contexte/ justification de la recherche :

Nous travaillons actuellement sur la validation de (*citer le nom du dispositif*). Ce dernier est un (*décrire brièvement le dispositif et citer sa fonction principale*).

Le but sera (*dire dans quel but nous faisons ce test de manière très brève*).

Quel est l'objectif de la recherche ?

Notre objectif est (*décrire l'objectif principal et/ou les objectifs secondaires*).

Comment va se dérouler la recherche ?

Ce test va se dérouler en (*Expliquer le déroulement du test : énumérer et expliquer chaque étape, mentionner la durée de chaque étape*)

Nous allons relever (*Mentionner également les données qui seront relevées et recueillies*)

Le test va durer (*Déterminer la durée totale du test*).

La recherche comporte-t-elle des risques et/ou des contraintes particulières ?

Expliquer les risques ainsi que les différents effets indésirables que peut entraîner le test. Indiquer les contraintes liées à l'étude.

Ce test ne comporte pas de risque ou d'effet indésirable (**si c'est le cas**) puisque le test repose uniquement. (*Justifier l'absence de risque ou d'effet indésirable*).

Quels sont vos droits ?

J'atteste que l'on m'a informé et répondu à toutes mes questions, que l'on m'a précisé que ma participation est libre et que mon droit de retrait à cette recherche peut s'exercer à tout moment.

J'ai été clairement informée des éléments suivants : But de la recherche – Méthodologie – Durée de ma participation – Contraintes – Risques prévisibles. Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'ai été informé que mes données seront conservées par le CIC-IT de Lille pendant (*indiquer la durée de conservation des données*) et seront envoyées à l'entreprise (*dans le cas où les données seront transmises à une autre entreprise, indiquer le nom de cette entreprise*).

Conformément à la loi « Informatique et Libertés » n° 78-75 du 6 janvier 1978 et au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) UE 2016/679 du 27 avril 2016, j'ai bien noté que je peux accéder, rectifier ou demander la suppression des données récoltées auprès de l'unité de recherche. Je peux à tout moment révoquer mon consentement en contactant (*Indiquer le nom/prénom de l'investigateur*) au (*Indiquer le numéro de téléphone de l'investigateur*) ou à l'adresse suivante : CIC-IT de Lille, CHU de Lille, ICP 3eme étage aile Est CS 70001, Boulevard du Pr Jules Leclercq, 59037 Lille Cedex. Si après avoir contacté le CIC-IT de Lille j'estime que mes droits ne sont pas respectés je peux adresser une réclamation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), autorité compétente en matière de protection des données.

Contact CNIL

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
3 Place de Fontenoy TSA 80715
75334 PARIS CEDEX 07

Participant n° : |__|__|

Participant	
Nom et prénom :	
Fait à, le ____ / ____ / ____	
<table border="1"><tr><td style="text-align: center;">Signature</td></tr></table>	Signature
Signature	

Investigateur	
Nom et prénom :	
Fait à, le ____ / ____ / ____	
<table border="1"><tr><td style="text-align: center;">Signature</td></tr></table>	Signature
Signature	

6.6 Annexe 6 : Demande d'archivage des documents d'étude préclinique

	Archivage des documents d'étude préclinique	Réf :
		Date: 04/06/2021
		Page 1 sur 1

Nom de l'étude : _____

Nom du porteur de projet : _____

Investigateur : _____

Documents à archiver
Version papier

<input type="checkbox"/> Protocole <input type="checkbox"/> Lettre d'information et consentement <input type="checkbox"/> Recueil de données <input type="checkbox"/> Fiche de pré-évaluation des tests	Nombre de boites : _____ Emplacement : _____ A conserver jusqu'à : ____/____/____
--	---

Documents à archiver
Version électronique

<input type="checkbox"/> Protocole <input type="checkbox"/> Lettre d'information et consentement <input type="checkbox"/> Recueil de données <input type="checkbox"/> BDD	Nom du dossier : _____ Emplacement : _____
--	---

Archivage fait par

NOM/Prénom : _____
Fonction : _____
Signature

6.7 Annexe 7 : Protocole-test de performance n°1

Test de performance n°1

I. Objectif :

L'objectif de cette étude est de valider les performances de la ceinture polar en la comparant avec un dispositif de surveillance de la fréquence cardiaque qui est le scope.

C'est un Test de performance dans une situation d'exercice physique (vélo d'appartement) sur des volontaires non pathologiques.

II. Présentation du gold standard

Le dispositif de comparaison utilisé dans ce test est un moniteur Philips (*IntelliVue MX500*) qui est un dispositif médical de classe IIb. Il permet la surveillance des paramètres vitaux dont la fréquence cardiaque. Ce moniteur sera connecté à un ordinateur portable afin de récupérer les enregistrements de la fréquence cardiaque.

III. Population nécessaire :

Pour ce test, nous aurons besoin de 15 participants (+ 15 autres participants si besoin).

IV. Déroulement du protocole :

La ceinture sera testée sur chaque volontaire pendant un effort physique standardisé.

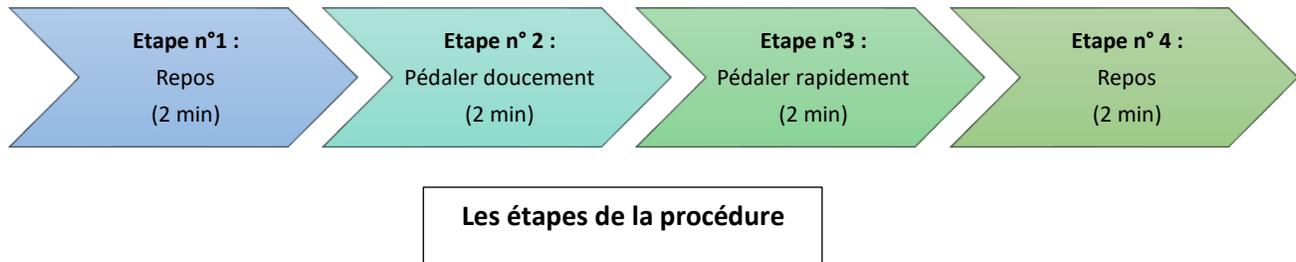
Les horloges des systèmes d'acquisition du scope et de la ceinture doivent être synchronisées pour permettre la postsynchronisation des signaux.

Le protocole se déroule comme suit :

- 1 – Positionnement de la ceinture.
- 2 – Positionnement du dispositif de référence
- 3 – Volontaire mis sur le vélo d'appartement.
- 4 – Début de l'enregistrement
- 5 – 2 minutes de repos
- 6 – 2 minutes d'échauffement (pédalier doux)
- 6 – 2 minutes d'effort.
- 7 – 2 minutes de récupération.
- 8 – Fin d'enregistrement.
- 9 – Retrait de la ceinture.

L'investigateur note les valeurs de fréquence cardiaque (**toute les 20 secondes**) données par :

- 1) le dispositif de référence
- 2) la plateforme.



V. L'utilisation de l'interface :

- 1- Connecter vous sur le site : [REDACTED]
- 2- Créer un compte
- 3- aller dans « patient » puis « créer un patient » et remplir les champs puis appuyer sur « OK »
- 4- Une fois le patient créé, aller dans programme en cours puis dans gérer les programmes et créer un nouveau programme en suivant les étapes ensuite appuyer sur « enregistrer le programme ».
- 5- votre programme est maintenant créé, il est accessible sur l'application.

VI. L'utilisation de l'application :

- 1- Télécharger l'application [REDACTED]
- 2- Créer un compte (adresse mail + mot de passe).
- 3- lorsqu'un programme est créé, celui-ci s'affiche sur l'application dans « mon programme ». Appuyer sur « démarrer » pour lancer le programme.

VII. Analyse des données :

Les données seront comparées point à point à l'aide d'un test de corrélation de Spearman suivi d'un test de Bland & Altman pour estimer le biais, l'erreur standard et l'intervalle de confiance.

Cette analyse permettra de conclure quant à l'équivalence ou à la supériorité de la ceinture par rapport au gold standard.

6.8 Annexe 8 : Recueil de donnée-test de performance n°1

Recueil de données
Test de performance n°1

Participant n°	Date	Tour de dessous de poitrine	Age

	FC (Scope)	FC (Application)
T= 0 seconde		
T= 20 secondes		
T= 40 secondes		
T= 60 secondes		
T= 80 Secondes		
T =100 secondes		
T = 120 secondes		
T= 140 secondes		
T= 160 secondes		
T= 180 secondes		
T= 200 secondes		

T= 220 secondes		
T= 240 secondes		
T= 260 secondes		
T= 280 secondes		
T= 300 secondes		
T= 320 secondes		
T= 340 secondes		
T= 360 secondes		
T= 380 secondes		
T = 400 secondes		
T= 420 secondes		
T= 440secondes		
T= 460 secondes		
T= 480 secondes		

Sur une échelle de 1 à 10, noter Le serrage de la ceinture :

Non serrée	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Très serrée
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------

Résumé

Les équipes du CIC-IT accompagnent cliniciens, académiques, fabricants et usagers dans leur démarche d'innovation. Aujourd'hui, les experts du laboratoire sont fortement sollicités pour les évaluations précliniques des dispositifs médicaux. Cette évaluation est une phase de validation préliminaire aux essais cliniques et elle est tout aussi importante que les évaluations cliniques pour la mise sur le marché et le marquage CE. Depuis plus d'un an le CIC-IT est certifié ISO 9001 :2015 sur ses activités d'analyse, de conception et d'évaluation des innovations en santé. Dans ce cadre-là, des processus ont été mis en place pour chaque activité. Dans une démarche d'amélioration continue, le processus de l'évaluation préclinique a été réorganisé et formalisé en prenant en compte les exigences clients, réglementaires et celle de l'ISO 9001.

Mots clés : évaluation préclinique, processus, amélioration continue, ISO 9001.

Abstract

CIC-IT teams support clinicians, academics, manufacturers and users in their innovation approach. Nowadays the laboratory's experts are heavily solicited for preclinical evaluations of medical devices. This evaluation is an initial validation phase for clinical trials and is just as important as the clinical assessments for marketing and CE marking. For more than a year, the CIC-IT has been certified ISO 9001:2015 for its activities in the analysis, design and evaluation of health innovations. Within this framework, processes have been implemented for each activity. As part of a continuous improvement approach, the preclinical evaluation process was reorganized and formalized, taking into account customers, regulatory and ISO 9001 requirements.

Keywords : preclinical evaluation, process, continuous improvement, ISO 9001