

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 06/07/2018
Par M. LANGLET Maxime**

La gestion des risques appliquée aux dispositifs médicaux

Membres du jury :

Président : Professeur Bertrand DECAUDIN, Doyen de la faculté de Pharmacie

Conseiller de thèse : Professeur Anne GAYOT, de la faculté de Pharmacie

Assesseurs : Docteur Christine GERARD



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique

Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mes professeurs de la faculté de Pharmacie de Lille, pour leur implication et pour avoir partagé leur passion pour l'enseignement tout au long de ces années d'études.

Aux membres de ce jury, pour leur aide précieuse, et leur grande disponibilité.

A mes parents, sans qui je ne serais pas ici, leurs attentions et leurs encouragements m'ont accompagné tout au long de ces années.

A Charlotte, qui m'a toujours soutenu, et que j'ambitionne de rendre heureuse.

A Ninon.

A tous, qu'ils soient remerciés chaleureusement.

Table des matières

I Introduction.....	10
II. Le dispositif médical : un produit de santé.....	12
A) Législation applicable.....	12
1. Définition et origine.....	12
2) Evolution de la législation.....	14
3. Le marché du dispositif médical.....	17
B) Contexte normatif.....	21
1) ISO 13485 Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires.....	21
2) ISO 14971 <i>Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux</i>	22
3. Le dossier de gestion des risques.....	24
C) Rôle des agences.....	25
III. De la gestion des risques.....	28
A) La science du risque.....	28
1. Les différents sens de la notion de risque.....	28
2. Histoire de la notion de risque.....	29
3. Exemples de risques appliqués aux dispositifs médicaux au vu de l'actualité.....	31
B) Gestion des risques ?.....	31
1. Définition.....	31
2. La gestion des risques qualité.....	33
IV. Méthodologie de gestion des risques.....	34
A) Les étapes de la gestion du risque.....	34
1. Identification des phénomènes dangereux.....	34
2. évaluation des risques.....	35
3. maîtrise du risque.....	36
4. revue du risque.....	37
B) Les outils de la gestion du risque.....	37
1. Tableau de gestion des risques.....	38
2. Diagramme d'Ishikawa.....	38
3. Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE).....	39
4. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité.....	40
(AMDEC).....	40
5. Arbre des défaillances.....	41
6. Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP).....	42
7. Analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP).....	42
8. Analyse préliminaire des risques (PHA).....	43
9. Classement et filtration des risques - "Risk ranking and filtering ».....	44
10. Outils statistiques complémentaires.....	44
C) Exemple d'application.....	46
V. Conclusion.....	50
VI. Définitions.....	51
VII. Bibliographie.....	55

I Introduction

Pour répondre aux exigences de santé publique, tout produit de santé doit se conformer à une réglementation de plus en plus dense et contraignante, et le dispositif médical ne fait pas figure d'exception.

Aujourd'hui, la contribution des dispositifs médicaux au système de soin est considérable dans des domaines comme les maladies cardiovasculaires, avec les endoprothèses destinées à l'angioplastie coronarienne, en oncologie, avec les dispositifs d'imagerie, en chirurgie reconstructive, avec les implants, dans le diabète, avec les dispositifs d'administration de l'insuline ou de contrôle de la glycémie, en néphrologie, avec les dispositifs de dialyse, et bien sur, en chirurgie orthopédique : à l'échelle de la France, en 2013, 140.000 prothèses totales de hanche et 80.000 prothèses totales de genou ont été posées (1)(2).

A partir des années 1950, alors qu'il n'existait que très peu de dispositifs médicaux, les premiers risques associés aux dispositifs médicaux sont identifiés : ils concernent l'utilisation des équipements de radiologie aux rayons X. Puis, les problèmes d'infections nosocomiales, en milieu hospitalier, provoqués par des défauts de stérilité des dispositifs de perfusion, ou encore, les risques associés aux dispositifs électriques, vont donner au législateur les bases d'une approche qui ne verra le jour, dans l'Union Européenne, que dans les années 1990.

C'est la directive 93/42/CEE, relative aux dispositifs médicaux, qui introduit la notion de « gestion des risques », un paradigme déjà utilisé et standardisé depuis quelques décennies dans d'autres secteurs de l'industrie.

La gestion des risques est intégré au développement du produit par le fabricant dès l'émergence de l'idée d'un nouveau dispositif médical, avant même toute réalisation de prototype. C'est aussi la philosophie du texte ISO 14971:2007.

Le consultant Félix Kloman dit :« La gestion des risques aujourd'hui est un matériau composite, qui s'appuie sur de nombreuses disciplines dont malheureusement les membres épars ne savent pas ce que font les autres, et même au besoin refusent de se parler ».

Face à cette notion à la fois vague et vaste de « gestion des risques », et à la multiplicité des référentiels, (guide de bonne pratique, normes nationales et internationales), qu'est-ce que la gestion des risques appliquée au dispositifs médical, et comment l'appliquer ?

Pour répondre à ces questions, nous nous intéresserons en premier lieu aux obligations relatives aux dispositifs médicaux, avant d'aborder le concept de risque, et d'essayer de définir la gestion des risques. Enfin, nous apprécierons les outils de gestion de risque proposés par les textes, et envisagerons un cas pratique.

II. Le dispositif médical : un produit de santé

A) Législation applicable

1. Définition et origine

Selon l'article L.5211-1 du Code de la santé publique, « On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs. »

Les dispositifs médicaux (DM) recouvrent des produits nombreux et hétérogènes : pansements, lits médicalisés, fauteuils roulants, seringues, lecteurs de glycémie, pompes à insuline, orthèses, verres optiques, stimulateurs cardiaques, défibrillateurs mais aussi tout autre équipement médical.

Les dispositifs médicaux sont donc utilisés à des fins diagnostiques, thérapeutiques, de modification de l'anatomie ou de la physiologie, ou encore de compensation du handicap (sans recouvrir l'ensemble des aides techniques). D'une manière générale, ils exercent une action mécanique. Ils se distinguent des médicaments par leur mode d'action principal autre que pharmacologique, immunologique ou métabolique. Ils peuvent par contre incorporer un médicament pour une action accessoire.

Parmi les produits qui répondent à cette définition figure un sous-ensemble de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM-DIV) qui n'ont été réglementés au plan européen qu'en 1998 selon la définition suivante :« dispositif médical de diagnostic in vitro»: tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en

combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique ou concernant une anomalie congénitale ou permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels ou permettant de contrôler des mesures thérapeutiques. (3)

On y distingue également des dispositifs destinés à l'auto-diagnostic, à savoir « tout dispositif destiné par le fabricant à pouvoir être utilisé par des profanes dans un environnement domestique. »

Ne sont pas considérés comme dispositifs médicaux, le médicament, le produit cosmétique, le sang humain et ses dérivés, les tissus et d'autres produits d'origine humaine ainsi que les équipements et protections individuelles (hormis ceux utilisés dans le but de protéger le praticien d'éventuelles contaminations).

La différence entre un dispositif médical et un médicament se rapporte à son action principale. Un stylo injecteur pré-rempli de médicament (insuline, héparine), un dispositif transdermique imprégné, etc. sont des médicaments. Une compresse imprégnée, un ciment osseux avec antibiotique, une solution pour hémodialyse, etc. sont des dispositifs médicaux. De même, un stylo injecteur d'insuline à usage multiple destiné à recevoir une cartouche d'insuline pour en permettre l'administration est un dispositif médical, alors qu'une solution d'analogue d'insuline présenté sous forme de stylo à usage unique est un médicament.

La parution des directives européennes a mené à des modifications de statut de certains produits. D'autres modifications de statut sont envisagées dans le cadre de la publication du règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux.

Les frontières sont également étroites avec les cosmétiques (produits de blanchiment dentaire, par exemple), les biocides (désinfectants) et les dispositifs pour diagnostic in vitro (lecteur de glycémie).

2) Evolution de la législation

a) Des directives au règlement

La toute première directive relative aux dispositifs médicaux, 90/385/CEE, était restreinte aux dispositifs médicaux implantables actifs (4). L'origine de sa publication provient du vide juridique autour de l'utilisation des pacemakers. Elle fut adoptée en 1990 et son application devint obligatoire en 1995. La directive 93/42/CEE, adoptée en 1993, a été la principale réglementation européenne du dispositif médical. Il s'agissait d'une harmonisation entre les États de l'Union Européenne, afin de garantir la libre circulation des DM au sein de la communauté, tout en maintenant un niveau de sécurité élevé. En effet, les DM doivent apporter aux patients, aux utilisateurs et aux tiers un niveau de protection élevé. Ils doivent aussi atteindre le niveau de performance demandé. Pour atteindre ces objectifs, différents États membres avaient établi, bien avant l'élaboration des directives, des spécifications contraignantes pour l'utilisation et la mise sur le marché des DM. Mais ces dispositions entravaient la libre circulation des DM, d'où la nécessité d'harmoniser ces règles, sans pour autant diminuer le niveau de sécurité existant. La directive 93/42/CEE a ensuite été amendée suite aux publications des directives 98/79/CE, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, 2000/70/CE qui a modifié la directive 93/42/CEE en ce qui concerne les dispositifs incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humain, 2003/32/CE qui a modifié la directive 93/42/CEE en ce qui concerne les dispositifs fabriqués à partir de tissus d'origine animale, 2007/47/CE qui a renforcé la nécessité pour le fabricant d'apporter des données cliniques.

La directive 93/42/CEE est une directive dite de "nouvelle approche". Elle fixe des exigences essentielles de sécurité, de santé et d'environnement, ces exigences revêtant un caractère obligatoire. L'objectif de ces exigences essentielles n'est pas de décrire des processus de fabrication, mais de définir des obligations de résultats, fixer des objectifs à atteindre et nommer les risques à prendre en considération. Elles sont formulées de manière à rester applicables en cas d'évolution de l'état de la connaissance technique. Ces

exigences essentielles ont été transposées en droit national, devenant ainsi des obligations juridiques permettant l'évaluation de la conformité des produits concernés. Notons que d'après le texte de la directive, la réduction des risques devait être interprétée en fonction des considérations techniques et économiques, et que les exigences essentielles devaient être "appliquées de façon à tenir compte de la technologie et de la pratique existant lors de la conception ainsi que des considérations techniques et économiques compatibles avec un haut niveau de protection de la santé et de la sécurité".

Enfin, après plus de vingt ans et plusieurs modifications majeures, le cadre réglementaire va évoluer. La directive 93/42/CEE va rester applicable jusqu'en 2020 (avec une fin de validité des dernières attestations en 2024). Ainsi, la commission a-t-elle travaillé à la révision de la réglementation qui a été publiée sous la forme d'un règlement (ce qui veut dire qu'il est applicable tel quel par les états membres, à la différence des directives qui doivent être transposées en droit national). Le règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux y compris implantables actifs, a été publié en 2017 au JOUE. Il est entré en vigueur dès 2017 et sera d'application obligatoire en mai 2020.

b) Principales modifications apportées par le règlement 2017/745

L'une des principales nouveautés est un renforcement général des exigences, notamment en matière de gestion des risques. Tous les fabricants de dispositifs médicaux commercialisant en Europe devront établir des systèmes de gestion des risques et de management de la qualité. Ces systèmes couvrent l'ensemble du cycle de vie du produit et sont basés sur les principes suivants: d'abord, la conception et la fabrication doivent permettre une réduction des risques optimisée. Ensuite, pour les risques ne pouvant être éliminés, des mesures de protection, des alarmes par exemple, doivent être mises en place. Enfin, des informations de sécurité, voire une formation aux utilisateurs, devront être fournies.

Concernant les exigences de preuves cliniques, les fabricants peuvent s'appuyer sur des produits équivalents uniquement sous des conditions très strictes ; ils ne peuvent utiliser que des données provenant de recherches

cliniques.

La transparence est également mise en avant, avec une nouvelle version de l'outil Eudamed (banque de données européenne pour les dispositifs médicaux). Cet outil, auparavant uniquement accessible aux autorités compétentes, sera désormais consultable par le public. Il sera complété par des données comme des bilans sur la sécurité et la performance clinique, ou encore des données de surveillance du marché.

Un identifiant unique par DM permettra une meilleure traçabilité dans la chaîne de distribution. Les codes d'identification unique (UDI) devront apparaître sur toutes les étiquettes des dispositifs médicaux et seront renseignés dans Eudamed; d'autres changements importants des exigences d'étiquetage dans la réglementation applicable devront également être pris en compte.

Enfin, on note le développement de la surveillance après commercialisation. Les données collectées par le fabricant après commercialisation devront être utilisées pour améliorer la gestion des risques, et serviront si besoin à mettre en place des mesures correctives.

Par ailleurs, la responsabilité des représentants autorisés augmente : ils seront tenus conjointement et solidairement responsables des dispositifs médicaux défectueux, pour les inciter à examiner plus attentivement les fabricants basés hors UE avant de les accepter ; les représentants autorisés surveilleront aussi probablement plus fréquemment et soigneusement la conformité de ces clients, et prendront des polices d'assurance pour couvrir les risques résiduels ajoutés.

c) Transposition des directives en droit français

En France, les directives sont transposées en droit national dans le Code de la santé publique. Elles sont couramment qualifiées de directives de marquage « CE » du fait que ce symbole apposé sur les produits matérialise leur conformité à des exigences essentielles définies par la réglementation européenne et transposées en droit national.

La réglementation est accessible sur le site web www.legifrance.gouv.fr, dans la section « code de la santé publique » (articles L. 5211-1 et suivants).

La définition du dispositif médical est apparue pour la première fois dans le code de la santé publique en 1994. Auparavant, le terme « dispositif médical » n'existait pas. On parlait « certains produits ou appareils ».

Cette réglementation est devenue opposable, c'est-à-dire d'application opposable (les dispositifs doivent être conformes aux exigences essentielles) en juin 1998 pour la majorité des DM et fin 2003 pour les DMDIV.

3. Le marché du dispositif médical

a) Classification des dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux sont classés en 4 catégories, en fonction de leur risque potentiel pour la santé. A chaque catégorie sont associées des règles d'évaluation et de contrôle spécifiques :

Classe I (classe de risque la plus faible) , qui comprend par exemple les lunettes correctrices, les véhicules pour personnes handicapées, les béquilles, etc. ;

Classe IIa (risque potentiel modéré/mesuré) , qui comprend par exemple les lentilles de contact, les appareils d'échographie, les couronnes dentaires ;

Classe IIb (risque potentiel élevé/important) , qui comprend notamment les préservatifs, les produits de désinfection des lentilles,

Classe III (classe de risque la plus élevée) , qui inclut par exemple les implants mammaires, les endoprthèses, les prothèses de hanche, etc.

La classification d'un dispositif médical est de la responsabilité du fabricant (5). Pour ce faire, le fabricant s'appuie sur des règles de classification établies par la directive, en fonction de la finalité médicale que ce dernier revendique pour son produit.

Les règles de classification sont fixées par la directive 93/42/CEE et comprennent entre autre la durée d'utilisation, le caractère invasif/implantable, la possibilité de réutilisation, la dépendance d'une source d'énergie, ou encore la partie du corps humain entrant en contact avec le dispositif.

b) Le marquage CE

Pour être mis sur le marché dans l'Union Européenne, un dispositif médical doit respecter les exigences de sécurité et de santé définies par la directive. Les directives nouvelle approche donnent obligation au fabricant, quand le produit est mis sur le marché, de rédiger une déclaration CE de conformité, qui a pour but de certifier que le produit satisfait aux exigences essentielles des directives applicables. Cette déclaration contient entre autre la référence des normes appliquées, l'identification du produit, sa classe, etc... Le fabricant doit constituer un dossier permettant de prouver les moyens mis en œuvre pour atteindre les objectifs de sécurité et de santé fixés par la législation.

Ainsi, les dispositifs doivent être conçus de façon à ce que leur utilisation ne compromette ni l'état clinique des patients, ni la sécurité et la santé des patients et des utilisateurs. De plus, les dispositifs doivent atteindre les performances qui sont revendiquées par le fabricant et leurs risques éventuels doivent être acceptables au regard des bénéfices apportés au patient.

Sauf pour les DM de classe 1 (non stérile et sans fonction de mesurage), le marquage CE est obtenu via un organisme notifié qui va étudier le dossier de marquage CE présenté par le fabricant et évaluer la conformité du produit aux exigences essentielles définies par la directive européenne.

Pour les DM de classe 1, il s'agit d'une auto-certification par le fabricant qui lui permet d'apposer le marquage CE sur son dispositif. Si un litige survient entre l'organisme notifié et le fabricant sur la classification du DM, il revient à l'autorité compétente de trancher. Dans le cas des DM de classe I, l'autorité compétente peut prendre une décision de police sanitaire pour non- conformité du DM à la réglementation.

Le marquage CE déposé sur un dispositif matérialise sa conformité aux obligations de fabrication. Apposer ce sigle constitue en soi de la part du fabricant, la déclaration que le produit est conforme à toutes les dispositions applicables. La mise sur le marché de dispositifs marqués ne peut être restreinte que si des preuves de non-conformité sont amenées par l'État-membre dans le cadre des activités de

surveillance du marché.

c) Les acteurs du secteur des dispositifs médicaux

Les principaux acteurs identifiés dans la législation européenne sont le fabricant, l'organisme notifié, l'autorité compétente, et l'utilisateur, qui peut être un professionnel de santé ou un patient (6).

Le fabricant est la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif médical en vue de sa mise sur le marché.

L'organisme notifié est un organisme tiers chargé d'évaluer la conformité d'un dispositif médical aux exigences de mise sur le marché prévues par la directive DM. Les organismes notifiés, qui sont désignés par les autorités compétentes des différents pays de l'UE, doivent respecter des critères d'indépendance, d'intégrité, d'impartialité, de formation et de compétence. Un organisme notifié peut ainsi être spécialisé dans certaines activités et certaines classes de dispositifs médicaux. Parmi ses activités, l'organisme notifié est amené à évaluer des dossiers fournis par le fabricant ainsi qu'à réaliser des audits des fabricants. Actuellement, l'organisme notifié français est le Laboratoire national de métrologie et d'essais/Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux (LNE/G-MED).

L'autorité compétente d'un pays de l'UE est chargée de la surveillance du marché national des dispositifs médicaux. En France, l'autorité compétente est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'ANSM intervient également dans le processus de désignation et de contrôle de l'organisme notifié français.

En France, la surveillance du marché des dispositifs médicaux est assurée par l'ANSM. La Direction générale de la concurrence, de la consommation, et de la répression des fraudes (DGCCRF) est également amenée à intervenir dans le domaine de l'inspection de la distribution au détail des dispositifs médicaux et des contrôles en laboratoire. Cette surveillance conjointe permet de vérifier que les opérateurs économiques respectent leurs obligations, depuis les conditions de

fabrication imposées par la réglementation relative aux DM, jusqu'à leur distribution aux utilisateurs.

Lorsqu'un DM ne respecte pas la législation ou la réglementation en vigueur ou lorsqu'il est identifié comme présentant un risque pour la santé, sa mise sur le marché peut être suspendue pour une période déterminée ou interdite définitivement par le biais d'une décision de police sanitaire (DPS) prise par l'ANSM.

B) Contexte normatif

1) ISO 13485 *Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires*

La norme ISO 13485 (7) énonce les exigences relatives au système de management de la qualité. C'est cette norme qui est utilisée lorsqu'un organisme doit démontrer son aptitude à fournir régulièrement des dispositifs médicaux conformes aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables aux dispositifs médicaux. Il s'agit d'une déclinaison sectorielle de la norme ISO 9001 – Systèmes de management de la qualité. Le principal objectif de l'ISO 13485 est de faciliter la mise en œuvre d'exigences réglementaires harmonisées en matière de dispositifs médicaux, dans le cadre des systèmes de management de la qualité. Par conséquent, elle comprend certaines exigences particulières concernant les dispositifs médicaux.

Les exigences de l'ISO 13485 sont spécifiques aux organismes fournissant des dispositifs médicaux mais peuvent s'appliquer quel que soit le type, ou la taille de l'organisme. La norme ISO 13485 établit les exigences pour un SMQ, mais ne précise pas comment y répondre dans un organisme en particulier. Cette norme, qui s'appuie fortement sur l'ISO 9001 et intègre des exigences supplémentaires spécifiques aux dispositifs médicaux ou en modifie d'autres, notamment sur les points suivants : traçabilité, respect des exigences réglementaires, maîtrise du processus de conception (intégrant l'analyse de risque et les essais cliniques), maîtrise des procédés spéciaux (stérilisation, par exemple), diffusion et la mise en œuvre des fiches d'avertissement. Les exigences de l'ISO 13485 sont réparties dans 5 principaux chapitres : système de management de la qualité (approche processus, exigences générales, documentation), responsabilité de la direction (responsabilité, autorité et communication, politique qualité, objectifs qualité, revue de direction), management des ressources (ressources humaines, infrastructure, environnement de travail), réalisation du produit (planification, processus client, achat, production, équipement de mesure), et enfin, mesure, analyse et

amélioration (contrôles, produit non-conforme, audit interne, action corrective...).

Concernant la gestion des risques, cette norme est explicite: « L'organisme doit documenter un ou plusieurs processus relatifs à la gestion des risques tout au long de la réalisation du produit. Pour obtenir des informations relatives à la gestion des risques, se référer à d'autres documents, par exemple l'ISO 14971. »

2) ISO 14971 *Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*

La norme ISO 14971 (8) établit les exigences à respecter en matière de gestion des risques pour déterminer la sécurité d'un dispositif médical par le fabricant pendant le cycle de vie du produit. C'est une activité requise par la réglementation et par d'autres normes de système de gestion de la qualité comme ISO 13485. Cette norme est harmonisée aux exigences de la directive Européenne sur les dispositifs médicaux. La révision attendue de la norme doit permettre la convergence des exigences avec le règlement européen. La norme décrit un processus permettant aux fabricant de gérer les risques associés à un dispositif médical. Le processus de gestion des risques décrit dans l'ISO 14971 s'articule autour de plusieurs étapes, répétables jusqu'à maîtrise totale des risques:

- Identification des risques: il s'agit d'imaginer tous les risques qui peuvent découler de l'utilisation du dispositif médical, on s'intéresse aux phénomènes dangereux et aux situation dangereuses induites.
- Évaluation des risques: les risques identifiés sont pondéré, selon leur probabilité et leur gravité, ceci permet d'exprimer la criticité de chaque risque. L'analyse de la criticité permet de statuer sur l'acceptabilité du risque, en tenant compte du rapport bénéfice-risque.
- Maîtrise du risque: un risque non accepté doit être maîtrisé: il est éliminé ou réduit par modification de la conception, ajout de fonction de sécurité, information de l'utilisateur,...
- Évaluation du risque résiduel: les moyens de maîtrise du risque mis en place

ont réduit le risque initial mais subsiste un risque résiduel, il faut l'évaluer. En cas de non acceptation il faudra le maîtriser.

– Dernière étape: regarder si les moyens de réduction du risque non pas engendré de nouveaux risques ou modifier un risque déjà traité, auquel cas il faudra évidemment recommencer le travail d'évaluation et de maîtrise.

Les activités de gestion des risques ne sont pas ponctuelles: elles sont initiées dès le début d'un projet et suivent le produit durant toute sa vie : en phase de conception et développement, en phase de production, (les procédés et processus ayant un impact sur la sécurité du produit sont abordés sous l'angle de la gestion des risques, les moyens de maîtrise des risques pourront impacter la fabrication), durant le stockage et le transport: (impact des température, de l'humidité...), après la mise sur le marché et même à la mise au rebut.

La deuxième version de l'ISO 14971, publiée en 2013 apporte de légères modifications à l'annexe ZA (une annexe Z étant un ajout propre à une norme harmonisée à une directive européenne, elle met en regard les exigences d'une directive et les moyens de mise en conformité fournis par la norme). Dans le cas de l'EN ISO 14971, trois directives sont concernées, les relations sont données dans trois annexes : l'annexe ZA pour la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, l'annexe ZB pour la directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, et l'annexe ZC pour la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. D'après la nouvelle annexe ZA, dans un processus de management du risque, l'acceptabilité des risques ne doit pas être évaluée avant réduction, ce qui veut dire que tous les risques doivent être réduits, y compris ceux qui auraient pu être évalués « négligeables » et le concept de réduction des risques ne doit pas tenir compte de considérations économiques (traduction : il faut réduire les risques quitte à rendre le dispositif hors de prix!).

Le règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux va bouleverser quelque peu l'utilisation de cette norme 14971. Si l'application de la norme ISO 14971 est toujours d'actualité, les fabricants devront mettre à jour leurs procédures et documentations pour tenir compte du règlement. Contrairement à la norme ISO

14971, le règlement 2017/745 rend systématique l'évaluation du rapport bénéfice risque et oblige le fabricant à réduire systématiquement les risques. Une version 2019 de la norme est attendue. Il est envisagée que cette version prévoit notamment la mise en place d'une politique d'acceptation des risques compatible avec la réglementation, cette politique permettant de décider si le risque est à maîtriser.

3. Le dossier de gestion des risques

Selon l'ISO 14971 (dont les définitions de l'article 3 sont en libre accès sur le site de l'ISO), le dossier de gestion des risques contient l'ensemble des enregistrements et d'autres documents produits par la gestion des risques. Dans la pratique, ce sont souvent des documents au « format texte », l'analyse des risques étant souvent à part dans un « format tableau ».

Le dossier de gestion des risques est lié à un dispositif médical mais il est souvent pratique de mutualiser les informations concernant différents DM, par exemple lorsqu'un dispositif matériel (ex: un dispositif de mesure) est utilisé en association avec un logiciel (ex: un soft d'exploitation des données).

Les principales exigences de l'ISO 14971 concernant les éléments attendus dans le dossier de gestion des risques sont les suivantes :

- L'ISO 14971 demande au fabricant d'établir un **processus de gestion des risques**. Ce processus est commun à tous les développements et pourra être référencé dans le DGR.
- La gestion des risques d'un DM doit être **planifiée**, les informations de planification sont à formaliser dans le dossier de gestion des risques. On précisera: le domaine d'application, les responsabilités et autorités, les critères d'acceptabilité des risques, On parle du **plan de gestion des risques**.
- L'analyse des risques compile souvent les activités d'**identification**, d'**évaluation** et de **maîtrise** des risques, le travail s'articule le plus souvent autour d'une feuille de calcul non exhaustive: ces activités seront souvent à détailler et à tracer; autant de

documents et d'enregistrements à intégrer au dossier de gestion des risques.

- Un descriptif du dispositif et de son contexte d'utilisation, absolument **nécessaire pour identifier les risques** liés à l'utilisation du dispositif médical et pouvoir évaluer le **rapport bénéfice/risque**, qui contient une description du dispositif, l'emploi prévu, la liste des phénomènes dangereux prévisibles, les résultats des expertises réalisées, etc.

Au moment de transmettre la documentation technique à l'organisme notifié dans le cadre d'une procédure de marquage CE ou au moment de réaliser l'auto-déclaration CE de conformité pour les DM de classe I il faut statuer sur le **résultat des activités de gestion des risques**, cette conclusion pourra être mise à jour au fil de la vie du produit et des nouveaux éléments remontés.

Cette conclusion renseigne notamment l'acceptabilité des **risques résiduels**, le fait que toutes les **situations dangereuses** ont bien été prises en compte, et un rapport de gestion des risques qui est le résultat de la **revue du processus** de gestion des risques appliqué au dispositif. Le dossier de gestion des risques est alimenté durant les 4 grandes étapes de la vie du dispositif médical : lors de la **spécification** du DM, la gestion des risques étant susceptible d'introduire de nouvelles exigences sur le produit ; lors de la **conception et du développement**, où le dossier est mis à jour au fil de la maîtrise des risques. En outre, de nouveaux éléments identifier les risques sont très souvent découverts durant la R&D ; en phase de **production**: les processus et procédés sont mis en regard avec les risques potentiels ; en phase de **post-production**: la surveillance des DM mis sur le marché vient nourrir la gestion des risques.

C) Rôle des agences

Le marquage CE est sous la responsabilité du fabricant. Pour apposer le marquage CE, celui-ci doit soumettre les dispositifs à une procédure d'évaluation de conformité aux exigences essentielles décrites dans les directives européennes applicables. Ces dispositions européennes ont été

transposées en droit français dans le Code de la santé publique.

Pour certains dispositifs, une évaluation par un organisme tiers, appelé organisme notifié, désigné par l'autorité compétente est nécessaire avant d'apposer le marquage CE. Pour la France, l'autorité compétente est l'**ANSM**.

Pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, l'Union européenne constitue un marché unique régi par les mêmes règles dans chacun des États membres. La mise sur le marché des dispositifs médicaux est réalisée sous la responsabilité de leur fabricant après qu'ils y ont apposé le marquage CE, témoin de la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité fixées par les directives européennes. L'**ANSM**, comme les autres autorités en charge de ces dispositifs, intervient, a posteriori, pour surveiller le marché, c'est-à-dire s'assurer de la conformité aux exigences de santé et de sécurité des dispositifs mis sur le marché sur le territoire national.

Cette surveillance s'exerce selon 3 modalités :

- Par l'évaluation des incidents et risques d'incidents qui lui sont signalés dans le cadre de la matériovigilance
- Suite à la communication effectuée dans le cadre de la mise en service sur le territoire national de certains dispositifs, à laquelle sont soumis les fabricants,
- Par toute action d'évaluation que l'ANSM mène de sa propre initiative concernant des dispositifs dont il convient de s'assurer de la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité précitées.

En complément de ces missions, que l'ANSM partage avec ses homologues européens, l'autorité française est également en charge de l'autorisation des investigations cliniques impliquant des dispositifs médicaux, menés sur le territoire national.

Elle a également en charge l'habilitation des organismes chargés d'évaluer la conformité des dispositifs médicaux aux exigences essentielles, ainsi que l'agrément des organismes chargés d'effectuer le contrôle de qualité, auxquels sont soumis certains dispositifs médicaux. Pour mener à bien l'ensemble de ces missions, l'ANSM dispose d'une expertise interne à travers ses évaluateurs, inspecteurs et personnels de laboratoire de contrôle, et fait appel en tant que de besoin à un réseau d'experts externes.

Enfin, l'ANSM a la compétence pour prendre les mesures de police sanitaire appropriées, en cas de risque pour la santé publique.

Dans le cadre de ses missions, la **Haute Autorité de santé** évalue le service attendu des dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie. C'est la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) qui en a la charge.

III. De la gestion des risques

A) La science du risque

1. Les différents sens de la notion de risque

Selon le dictionnaire de la langue française, ou Littré (9):

Risque (*ri-sk'*) s. m.

1 Pêril dans lequel entre l'idée de hasard. *Encore même qu'on ne coure nul risque de la vie, [Pascal, Prov. XI] Quand on a la poitrine attaquée... on se met en risque de ne pouvoir plus se rétablir; [Sévigné, 31 janv. 1680] Qui sait même s'ils [les esprits forts] n'ont pas déjà mis une sorte de bravoure et d'intrépidité à courir tout le risque de l'avenir ? [La Bruyère, XVI] Le risque n'était point égal entre ces deux rivaux, [Voltaire, Hist. de Russie, I, 18] C'est un excellent moyen de bien voir les conséquences des choses, que de sentir vivement tous les risques qu'elles nous font courir, [Rousseau, Hél. I, 11]*

Fig. *Il n'y a plus que le mot prochain qui court risque, [Pascal, Prov. I]*

Au risque de, en s'exposant à. *Jurons, au risque du trépas, Que pour l'ennemi de la France Nos voix ne résonneront pas, [Béranger, Ma dern. Chanson.]*

Faire une chose à ses risques et périls, à ses risques, périls et fortunes, au hasard de tout ce qui peut en arriver. *Ce sera à leurs risques et fortunes, je les en avertis, [Diderot, Pensées philos. § 43] Ennuyé d'être spectateur oisif, je me lançais quelquefois dans l'arène à mes périls et risques, et j'y recevais des leçons de modestie un peu sévères, [Marmontel, Mém. VI]*

À tout risque, à tout hasard. *L'insupportable chaleur, l'espace étroit, l'impossibilité d'y marcher, la vermine me firent préférer le lazaret à tout risque, [Rousseau, Conf. VII]*

2 Se dit, dans les sociétés d'assurance, de chaque édifice, mobilier, navire ou cargaison, que l'on assure.

REMARQUE

Le genre de risque a été longtemps incertain : le XVIIe siècle le faisait féminin ; et, jusqu'en 1762, l'Académie, tout en faisant risque masculin, conservait le féminin dans la locution à toute risque.

ÉTYMOLOGIE

Espagn. riesgo ; ital. risico, risco ; lat. du moyen âge, risicus, risigus. Diez le tire de l'espagn. risco, écueil, rocher escarpé, et risco, du lat. resecare, couper, appuyant cette étymologie sur ce que, dans le provençal moderne, rezegue veut dire danger et rezega couper, et que dans le dialecte de Milan resega signifie scie et danger.

Risques de guerre, dommages qui peuvent résulter de la guerre pour les particuliers. Les compagnies n'assurent pas contre les risques de guerre.

Le Littré

Le risque est une notion difficile à cerner mais de façon générale, on peut dire que c'est un événement indésirable, appréhendé, et peu probable. D'après G. Jousse, dans son *traité de riscologie* (10), le risque peut être défini comme la probabilité de réalisation d'un danger. Ici, la notion de probabilité est importante ; il existe un danger, qui aura un impact sur la cible, à condition qu'il se réalise. En d'autres termes, le risque est la probabilité de subir les conséquences d'un danger. Il est la résultante de deux paramètres : l'impact exercé par l'événement aléatoire et la probabilité d'apparition de cet événement aléatoire.

Selon le référentiel *ISO Guide 73 - Vocabulaire du management du risque* qui a été revu lors du développement de la norme *ISO 31000:2009 - Management du risque — Principes et lignes directrices*, la nouvelle définition (depuis janvier 2010) couple le risque aux objectifs de l'organisation : « Le risque est l'effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs ». Celle-ci abandonnant donc la vision précédente (de 2002) de l'ingénieur : « Le risque est la combinaison de probabilité d'événement et de sa conséquence ».

Le risque est l'association de quatre facteurs : un danger, une probabilité d'occurrence, sa gravité et de son acceptabilité. Le danger étant un événement redouté (par lui-même et par ses conséquences), le « risque » ne se confond donc pas avec le danger, mais résulte de ce que ce danger a une certaine probabilité de se manifester et entraînerait des conséquences d'une certaine gravité. La criticité d'un risque résulte de la combinaison de l'impact (ou effet ou gravité) et de la probabilité d'un risque (AFNOR).

2 Histoire de la notion de risque

A l'aube des temps immémoriaux, le genre humain doit faire face à des risques redoutables mais peu nombreux et relativement aisément identifiables : famines, catastrophes climatiques, épidémies, prédateurs. La prévention se résume alors à

l'instinct de survie. Cependant, peu à peu, une évolution très lente de son environnement va laisser à l'homme le temps de s'adapter et de développer ses moyens de défense. En ces temps anciens, le risque peut se transformer en opportunité et des découvertes capitales vont être effectuées par hasard : agriculture, feu.

Rapidement, afin d'affronter ses peurs et répondre au besoin de trouver une explication à ce qu'il ne peut comprendre, l'homme s'invente des croyances qui vont lui permettre de se confronter à ce monde dangereux. En ce sens, la perception d'un après la mort, qui plus est meilleurs que la vie (thème récupéré par toutes les religions) est un pas gigantesque. Elle engage l'homme à prendre des risques puisque, dans tous les cas, celui-ci est assuré d'un avenir. Sans le savoir scientifique actuel, les premiers gouvernants s'en remettent aux connaissances empiriques des chamanes, auspices et autres sorciers qui, pour identifier les risques, observent les étoiles, ou le vol des oiseaux.

Les deux principales civilisations dont la notre est tributaire vont considérablement influencer notre perception du risque, mais sans remettre en question l'approche précédente des oracles. D'abord, les grecs et leur pensée philosophique, qui apportent un nouveau caractère politique au risque en cherchant à mettre en place la prévention et la protection. Puis, les romains, qui en unifiant un très vaste et pluriel espace géographique sous leur coupe, vont codifier patiemment des réglementations, dont certaines font encore figure de référence aujourd'hui.

Depuis, l'histoire des risques s'est enrichie à chaque époque par les civilisations et nations qui utiliseront cette notion pour croître et prospérer. Mais au XVIIIe siècle, l'entrée du Royaume de Grande Bretagne dans l'ère industrielle déclenche une révolution. Les risques se multiplient de façon exponentielle, tant en terme de causes que de conséquences, et ils vont être associés à l'utilisation de nouvelles sources d'énergie, de nouvelles substances, modes de déplacement, de nouveaux matériels. Et peu à peu, devant l'horreur que lui inspire les catastrophes industrielles générées par ces évolutions (des accidents de cheminots du début du XIXe siècle aux marées noires de la fin du XXe), l'humain va chercher à réduire les risques, sans pour autant se passer de l'industrialisation et de la technologie, qui resteront dans la pensée collective un idéal, une promesse de prospérité pour tout un chacun.

L'acceptation du risque entraîne non la création, car celui-ci existe depuis déjà longtemps, mais le développement spectaculaire du modèle assurantiel, et celui de l'actuariat, « modèle de gestion efficace et subtil puisque réussissant à maintenir le difficile équilibre entre risques à courir et défis à relever ».

Mais dans la deuxième moitié du XXe siècle, à la suite des deux guerres mondiales, ce modèle entre en crise. Il est de plus en plus difficile d'estimer le risque, évaluer les coûts, quantifier le nombre d'accidents prévisibles. Aujourd'hui, il est pratiquement impossible d'identifier de manière exhaustive les risques, et surtout d'en prévenir les causes. C'est dans ce contexte qu'à émergé la cindynique (du grec *kundinov* signifiant danger), ou *science du danger* (11).

B) Gestion des risques ?

1. Définition

Les principes de la gestion du risque sont utilisés efficacement dans de nombreux domaines des affaires et de l'administration, tels que la finance, les assurances, la santé au travail, la santé publique, etc. Dans l'industrie pharmaceutique, il est aujourd'hui manifeste que la gestion du risque qualité est une composante importante d'un système qualité efficace.

Gérer les risques est exigé par les directives applicables aux DM, 93/42/CEE en particulier.

La **gestion des risques**, ou **management du risque** (*risk management*), est la discipline qui s'attache à identifier, évaluer et prioriser les risques relatifs aux activités d'une organisation, quelles que soient la nature ou l'origine de ces risques, pour les traiter méthodiquement de manière coordonnée et économique, de manière à réduire et contrôler la probabilité des événements redoutés, et réduire l'impact éventuel de ces événements.

Selon la Haute Autorité de Santé, une démarche de gestion des risques a pour but d'assurer la sécurité du patient et en particulier de diminuer le risque de survenue d'événements indésirables pour le patient et la gravité de leurs conséquences. L'analyse des risques pour le patient et pour l'utilisateur est le cœur de la gestion des

risques, conduisant à construire le plan des tests nécessaires. Le fabricant doit chercher à supprimer, réduire ou compenser les risques identifiés, et informer sur les risques résiduels. (12)

Concernant le dispositif médical, la méthodologie de cette analyse des risques est internationale et décrite dans la norme ISO 14971. Des exigences plus spécifiques à la fabrication, notamment la stérilisation sont également à satisfaire.

Tout d'abord, voyons ce qu'il faut comprendre par le mot *gestion*. Gérer un risque signifie que dans le cas où l'événement aléatoire apparaîtrait, les conséquences qui en découleront seront acceptables pour l'entreprise, ou en tout cas gérables, c'est-à-dire que leur prise en charge fait déjà l'objet d'une procédure dûment renseignée. Cela signifie que le risque doit avoir été préalablement caractérisé, localisé, estimé et/ou évalué.

C'est après avoir mis en place un processus de gestion des risques que l'entreprise a converti son risque en un risque acceptable, aussi appelé risque résiduel. Cette notion implique que les situations génératrices de risques ne doivent pas seulement être envisagées sous l'angle des nuisances qu'elles génèrent, mais qu'un équilibre avantage/inconvénient doit être trouvé.

2 La gestion des risques qualité

La gestion du risque qualité est basée sur le document ICH Q9. (13)

En ce qui concerne les médicaments, bien que la diversité des parties prenantes soit large, puisqu'elle comprend les patients, les professionnels de santé, ainsi que les autorités politiques et l'industrie, la priorité est donnée à la gestion du risque qualité limitée à la protection du patient. Cependant, la fabrication et l'utilisation d'un médicament, y compris ses composants, entraînent nécessairement un certain degré de risque. Le risque qualité n'est qu'un des éléments du risque global.

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit.

Il s'agit d'un ensemble d'activités qui sera documenté dans un plan de gestion des risques par le fabricant.

IV. Méthodologie de gestion des risques

A) Les étapes de la gestion du risque

1. Identification des phénomènes dangereux

L'identification des risques par un groupe de travail multidisciplinaire nécessite le recensement systématique des informations permettant d'identifier les dangers afférents à la description du problème. (14) L'objectif sera donc de lister les risques potentiels, expliciter les raisons de déclenchement des analyses de risque retenues, et de délimiter leur périmètre respectif. Ceci forme la base des étapes suivantes du processus de gestion des risques.

Une fois que le point d'entrée d'un événement redouté est identifié, la description formalisée du risque peut se mettre en place. Elle consiste à présenter le risque identifié dans un format structuré, par exemple un tableau.

D'une manière générale, toute évaluation des risques est basée sur deux principes fondamentaux : premièrement, la possibilité qu'un ou plusieurs événements aléatoires se produisent, simultanément ou non, et d'autre part la possibilité que leurs conséquences soient importantes.

Le premier principe se traduit par la notion de probabilité, alors que le second sera projeté sur une échelle d'évaluation de conséquences dont l'objectif est de quantifier la gravité des effets.

En ajoutant un troisième principe, la détectabilité par l'entreprise de l'événement indésirable, l'évaluateur se trouve dans un dispositif lui permettant de traiter le risque.

Par ailleurs, même s'il est absent du modèle, l'évaluateur en est l'une des composantes essentielles, dans la mesure où, la méthodologie lui étant fournie, il s'approprie l'outil pour l'appliquer à sa propre situation.

Dans le cadre de cette évaluation, deux choix s'offrent à l'évaluateur. Une approche qualitative et une approche quantitative.

L'approche qualitative se traduira par des critères du type « la probabilité est 1-incertaine, 2-envisageable, 3-probable » et sera par conséquent moins précise que l'approche quantitative. Elle convient parfaitement à des situations dans lesquelles le risque est mal connu, ce qui peut être le cas lorsque l'expérience de la situation en question fait défaut.

Une approche quantitative est également envisageable. Dans ce type de cas, l'étude est généralement beaucoup plus approfondie. Notamment, les probabilités d'apparition de l'événement aléatoire seront évaluées numériquement, et l'ampleur des conséquences possible sera quantifiée numériquement tout comme la détectabilité. Les approches quantitatives se fondent sur la mesure statistique d'événements ou de défaillances, et étudient les combinaisons de probabilités de défaillance dans des analyses de type AMDEC.

Remarquons qu'il existe aussi des approches dites semi-quantitatives, similaires aux approches quantitatives, mais s'appuyant en entrée sur des estimations intuitives de fréquences, qui sont ensuite combinées suivant des règles simplifiées. (15)

2 évaluation des risques

Les impacts potentiels peuvent être de nature très variée, et il est nécessaire de les ramener à une échelle unique pour pouvoir comparer les risques les uns aux autres.

Le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une étendue du risque potentiel. Lorsque le risque est exprimé de façon quantitative, une cotation est employée. Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs comme « haut », « moyen » ou « bas », qui sont définis , le plus précisément possible. Parfois, une « notation du risque » est employée pour définir de façon détaillée les adjectifs de classement des risques.

Dans les évaluations quantitatives du risque, une estimation du risque permet d'évaluer la probabilité de survenue d'un dommage lié à un contexte susceptible de générer un risque (16). Ainsi, l'estimation quantitative du risque s'applique à un dommage donné. D'autre part, certains outils de gestion du risque font référence à

une estimation globale du risque en combinant plusieurs niveaux de gravité et de probabilité d'apparition. Lors du processus de notation du risque, les étapes intermédiaires peuvent également aboutir à une estimation quantitative.

3. maîtrise du risque

La maîtrise du risque inclut la prise de décision visant à diminuer et/ou accepter des risques. L'objectif de la maîtrise du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. L'ampleur des efforts mis en œuvre pour la maîtrise du risque doit être proportionnelle à l'importance du risque. Des processus différents peuvent être utilisés, y compris une analyse coût-bénéfice, pour appréhender le niveau optimal de maîtrise du risque.

La maîtrise du risque va se focaliser sur les questions suivantes :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?

- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?

- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?

- La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

La réduction des risques s'attache à diminuer la probabilité d'apparition d'un péril, voire l'annihiler, lorsque ce péril dépasse un seuil spécifié acceptable. Elle peut aussi comprendre des actions visant à diminuer la gravité du dommage, ou en améliorer la détectabilité. Il faut toutefois être vigilant à ne pas introduire de nouveaux risques dans le système, ou accroître l'importance d'autres risques existants. Il est donc vivement conseillé de revoir l'évaluation du risque pour identifier et évaluer tout changement possible en matière de risque, après la mise en œuvre d'un processus de gestion du risque. (17)

L'acceptation du risque est une décision prise pour accepter un risque. L'acceptation du risque peut être une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés. Pour

certain types de dommages, même les meilleures pratiques de gestion du risque qualité peuvent ne pas éliminer complètement le risque. Dans ces cas, il peut être accepté qu'une stratégie adaptée de gestion du risque qualité soit appliquée et que le risque qualité soit ramené à un niveau spécifié (acceptable). Ce niveau acceptable dépend de nombreux paramètres et doit être décidé au cas par cas.

4. revue du risque

La gestion du risque fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité. Un système de revue et de suivi des événements est mis en œuvre. Les résultats du processus de gestion du risque sont examinés pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience. Une fois le processus de gestion du risque qualité initié, il continue à être utilisé pour les événements qui peuvent avoir un impact sur la décision initiale de gestion du risque qualité, que ces événements soient planifiés (par exemple, résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements) ou non (par exemple, cause/ origine déterminée par les investigations menées sur les anomalies, rappels). La fréquence de tout examen repose sur le niveau de risque. L'examen des risques peut inclure une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque .

B) Les outils de la gestion du risque

La gestion du risque qualité s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Elle utilise des méthodes documentées, exhaustives et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité sur la base des connaissances actuelles portant sur l'évaluation de la probabilité de survenue de la gravité et, parfois, de la détectabilité du risque.

Habituellement, les risques en matière de qualité sont évalués et maîtrisés par des moyens divers et informels (procédures empiriques et/ou internes) reposant, par exemple, sur la compilation d'observations, d'analyses de tendances et d'autres informations. De telles approches fournissent des informations utiles qui peuvent étayer des domaines comme le traitement des réclamations, la gestion des défauts de qualité, des dérives et l'affectation de ressources.

En outre, l'industrie pharmaceutique et les autorités compétentes peuvent évaluer et

maîtriser le risque à l'aide d'outils de gestion du risque reconnus et/ou de procédures internes (18).

1. Tableau de gestion des risques

Nature de la cause	Cause à l'origine du phénomène dangereux	Phénomène dangereux	Dommmage potentiel sur l'homme, les autres équipements ou l'environnement	Niveau de risque initial	Action de réduction des risque à mettre en œuvre	Respon-sable de l'action de réduction du risque	Niveau de risque résiduel	Phéno-mène dange-reux généré

2 Diagramme d'Ishikawa

Parmi les méthodes simples couramment utilisées pour structurer la gestion du risque, en facilitant la prise de décision, on trouve le diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa permet d'analyser des grandes catégories de causes générant un effet particulier.

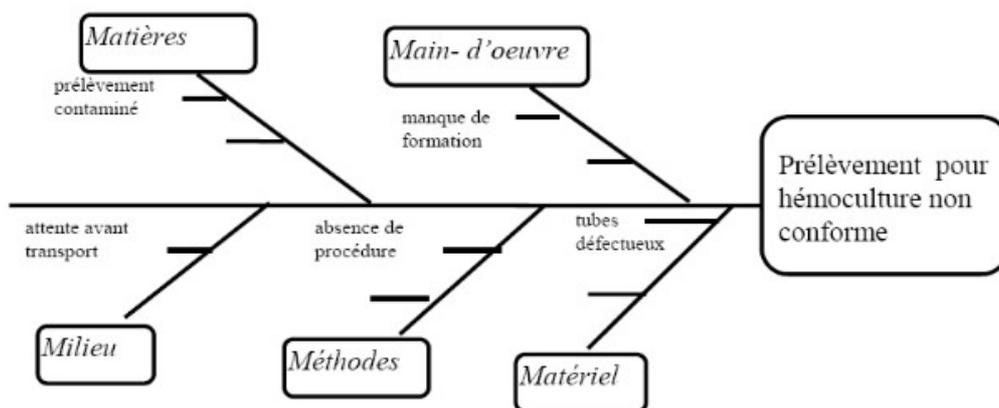
On l'appelle aussi parfois le diagramme cause-effet, ou diagramme en arrêtes de poisson, et sert à analyser le rapport qui existe entre un problème et ses causes.

Les catégories de causes commencent toutes par la lettre M, ce qui permet de les mémoriser facilement :
Machines: il s'agit du matériel nécessaire au projet, des locaux éventuels, les gros outillages, cette catégorie requière un investissement.
Main-d'œuvre: le personnel qui participe au projet, interne et externe mais qui travaille pour le projet ou qui est lié à l'objectif du projet.
Méthodes: les procédures existantes, les modes d'emploi utilisés.
Matières : tout ce qui est consommable et utile au projet ou à l'objectif du projet, les matières premières, le papier, l'électricité, l'eau.
Milieu : l'environnement physique et humain pouvant influencer sur le projet, les conditions de travail, le parking, les espaces verts

On y ajoute parfois une sixième catégorie, celle des Mesures pour tout ce qui peut être quantifié donc mesuré pour parvenir à l'effet escompté.

Ce diagramme permet de visualiser toutes les causes d'un problème donné et peut servir de base de planification des actions à mener pour résoudre chacune des causes.

Voici un exemple de diagramme d'Ishikawa



3. Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)

L'AMDE est un outil permettant l'évaluation des modes de défaillance potentielle des procédés et de leur effet probable sur les résultats et/ou sur la performance d'un produit. Il s'agit donc d'une méthode téléologique, c'est-à-dire une analyse qui part des causes pour aboutir à l'effet. Elle est utilisée dans le cadre d'une démarche préventive.

Cet outil s'est imposé dans les années 60, dans l'aéronautique (NASA notamment) et est parue en 1988 dans les normes de la série ISO 9000.

Les « modes de défaillance » mentionnés dans le nom de cet outil sont en fait les effets de la cause de la défaillance. Admettons un exemple de défaillance qui serait un poids incorrect affiché par un instrument de mesure. L'une des causes de la défaillance serait alors le mauvais étalonnage de l'instrument, lui-même causé par l'oubli d'intervention par le personnel qualifié. Le mode de défaillance, c'est « l'impossibilité pour l'appareil de mesure d'afficher un poids correct. »

Les phases d'évaluation et d'identification étant réalisées, l'AMDE peut être mise en

œuvre. Elle se met en œuvre en renseignant un tableau analytique, qui consiste à déterminer, dans un système défini, tous ses modes de défaillance, ainsi que les causes et effets des défaillances.

Exemple de support pour la réalisation d'une AMDE:

Activités du processus	Sous-activités du processus	Mode de défaillance	Causes	Effets	Moyens de détection

4. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)

L'AMDE peut être étendue pour intégrer une enquête sur le degré de gravité des conséquences, leurs probabilités respectives de survenue et leur détectabilité, devenant ainsi une analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité. L'issue d'une AMDEC est une cotation de risque relatif donnée à chaque mode de défaillance, utilisée pour les classer sur une base de risque relatif. Il s'agit, comme pour l'AMDE, d'une démarche téléologique.

L'AMDEC est une méthode qui a été développée par l'armée américaine en 1949 (sous la référence MIL-P-1629, aujourd'hui disponible sous la référence MIL-STD-1269 A). Elle s'est progressivement étendue à l'industrie aéronautique puis automobile dans les années 1990. Aujourd'hui, elle est très couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique. C'est la méthode la plus répandue et recommandée au niveau international.

L'AMDEC reprend le tableau de l'AMDE et y ajoute une seconde partie dont l'objectif est d'estimer les différents aléas afin d'établir ce que l'on appelle la **criticité**. Pour cela, on utilisera des indices : indice de gravité, indice de fréquence, indice de non-détection. Le produit de ces indices est un indice global appelé indice de priorité du risque, ou IPR.

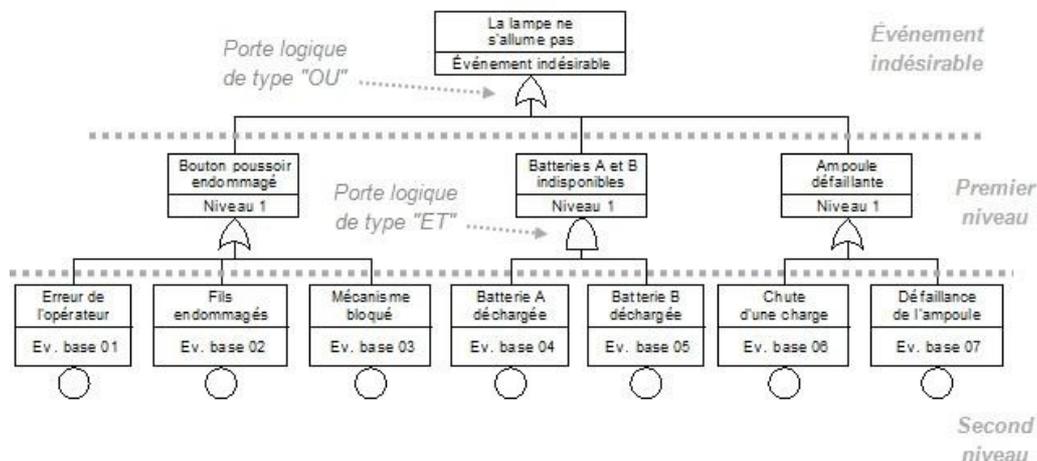
Exemple de support pour la réalisation d'une AMDEC:

Activités du processus	Sous-activités du processus	Mode de défaillance	Causes	Effets	Moyens de détection	Détection	Gravité	Fréquence	IPR

5. Arbre des défaillances

L'arbre des défaillances est une approche qui prend pour hypothèse la défaillance de la fonctionnalité d'un produit ou d'un processus. Cet outil évalue une par une les défaillances du système (ou du sous-système), mais peut associer plusieurs causes de défaillance en identifiant les cascades de causes. Les résultats sont représentés par des pictogrammes sous la forme d'un arbre des modes de défaillance. À chaque niveau de l'arbre, les combinaisons de modes de défaillance sont décrites à l'aide de suites logiques (ET, OU, etc.). L'arbre des défaillances repose sur la connaissance des experts sur les processus pour identifier les causes de défaillances. L'arbre des défaillances peut servir à établir le lien avec la cause principale de la défaillance. L'arbre des défaillances peut être utilisé pour enquêter sur des réclamations ou des dérives afin de mettre en évidence la cause principale et pour veiller à ce que les améliorations prévues résolvent complètement le problème et n'en entraînent pas d'autres (c'est à dire résoudre un problème en causant un problème différent). L'Arbre des défaillances est un outil efficace pour évaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné. Les données résultant d'une analyse de risque par arbre des défaillances présentent les modes de défaillance sous forme de graphique. Cette méthode est utile à la fois à l'appréciation du risque et au développement de programmes de surveillance.

Exemple d'arbre des défaillance:



6. Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)

L'HACCP est un outil systématique, proactif et préventif destiné à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit (cf. Série de Rapports techniques de l'OMS, N° 908, 2003 Annexe 7). Il s'agit d'une approche structurée qui applique des principes techniques et scientifiques à l'analyse, l'évaluation, la prévention et la maîtrise du risque ou de(s) conséquence(s) de dangers dus à la conception, au développement, à la production et à l'utilisation de produits.

L'HACCP se compose des sept étapes suivantes :

- (1) mener une analyse des dangers et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus;
- (2) déterminer les points de contrôle critiques;
- (3) établir les limites critiques;
- (4) créer un système de surveillance des points de contrôle critiques;
- (5) élaborer l'action corrective à entreprendre lorsque la surveillance montre que les points de contrôle critiques ne sont plus maîtrisés;
- (6) établir un système de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP;
- (7) mettre en place un système d'enregistrement.

Cas possibles d'utilisations : Il est possible d'utiliser l'HACCP pour identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique (y compris la contamination microbiologique). L'HACCP est plus utile lorsque la connaissance des produits et des processus est suffisamment approfondie pour aider à l'identification des points de contrôle critiques. Les données résultant d'une analyse HACCP donnent une information sur la gestion du risque qui améliore la surveillance des points critiques, non seulement au cours du procédé de fabrication, mais aussi pendant les phases du cycle de vie.

7. Analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP)

Le concept d'une analyse HAZOP part de l'hypothèse que les risques proviennent de dérives par rapport à la conception ou la conduite des processus. Il s'agit d'une technique de remue-méninges ou « brainstorming » visant à identifier les dangers à

l'aide de «mots-clés ». Ces « mots-clés» (par exemple, Non, Plus, Autre que, Partie de, etc.) sont appliqués aux paramètres pertinents du processus (par exemple, contamination, température) pour aider à identifier les dérives potentielles par rapport au déroulement normal du processus ou à sa conception. Elle est souvent menée par une équipe d'experts en matière de conception ou conduite du processus ou de conception du produit.

L'HAZOP peut être appliquée aux procédés de fabrication, y compris à la sous-traitance de production et de développement, ainsi qu'aux fournisseurs, aux équipements et aux locaux utilisés pour les substances actives et les médicaments. Elle a initialement été utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les risques liés à la sécurité des procédés. Comme c'est le cas avec l'HACCP, les données résultant d'une analyse HAZOP donnent une liste des opérations critiques pour la gestion du risque. Cela améliore la surveillance régulière des points critiques du procédé de fabrication.

8. Analyse préliminaire des risques (PHA)

L'analyse préliminaire des risques est un outil d'analyse basé sur l'expérience et la connaissance d'un risque ou d'une non conformité, d'une part pour identifier des dangers, des situations de risque ou des événements susceptibles de générer des dommages et d'autre part pour estimer leur probabilité d'apparition pour une activité, un produit, des locaux ou un système donnés. L'outil se compose de :

- 1) l'identification de l'éventualité d'apparition d'un risque,
- 2) l'évaluation qualitative des conséquences possibles sur la santé publique,
- 3) un classement du danger en combinant la gravité et de la probabilité d'apparition,
- 4) l'identification des mesures correctives possibles.

Cas possibles d'utilisations : L'analyse préliminaire des risques peut être utile pour analyser des systèmes existants ou identifier des dangers dans les cas où le recours à une méthode plus spécifique n'est pas possible. Elle peut être utilisée d'une part dans le cadre de la conception de locaux, de procédés ou de produits, d'autre part

pour évaluer les différents types de dangers liés à un type de produit, une classe de produits ou à un produit particulier .

L'analyse préliminaire des dangers est couramment utilisée dans les premières étapes du développement d'un projet lorsque peu d'informations ou de détail ou de procédures opératoires sont disponibles ; ainsi, elle est souvent utilisée lors d'études préliminaires et précède d'autres analyses.

En règle générale, les dangers identifiés dans l'analyse préliminaire des risques sont réévalués avec d'autres outils de gestion du risque comme ceux qui sont cités dans ce chapitre.

9. Classement et filtration des risques - "Risk ranking and filtering »

La méthode de « risk ranking and filtering » est un outil de classification et de comparaison des risques entre eux. La classification des risques dans les systèmes complexes nécessite l'évaluation de multiples facteurs qualitatifs et quantitatifs, liés à chaque risque. L'outil décompose le risque initial en plusieurs composantes qui permettent d'identifier les facteurs de risques. La combinaison de ces facteurs de risques permet une cotation qui sera utilisée pour classer les risques. La cotation du risque est ensuite pondérée à l'aide de différents filtres qui permettent de positionner le risque par rapport à un objectif donné.

La méthode de "Risk ranking and filtering » peut servir à établir les priorités en matière d'inspection /audit de sites de fabrication par les autorités compétentes ou les industriels. Les méthodes de classement des risques sont particulièrement utiles pour les situations dans lesquelles l'ensemble des risques et leurs conséquences sont difficilement gérables avec un seul outil d'analyse. La classification des risques est utile pour évaluer des risques qui ont été appréciés de façon quantitative et qualitative au sein d'une même organisation.

10. Outils statistiques complémentaires

Les outils statistiques peuvent intervenir en tant qu'aide et support à la gestion du risque qualité. Ils peuvent permettre une estimation efficace des données, aider à

déterminer l'importance des données et fiabiliser la prise de décision. Une liste des principaux outils statistiques couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique figure ci-après :

1) Cartes de contrôle, par exemple :

- Cartes de contrôle pour acceptation (cf. ISO 7966) ;
- Cartes de contrôle avec moyenne arithmétique et limites de surveillance (cf. ISO 7873) ;
- Cartes des sommes cumulées (cf. ISO 7871) ;
- Cartes de contrôle de Shewhart (cf. ISO 8258) ; - Moyenne mobile pondérée.

2) Plan d'expériences

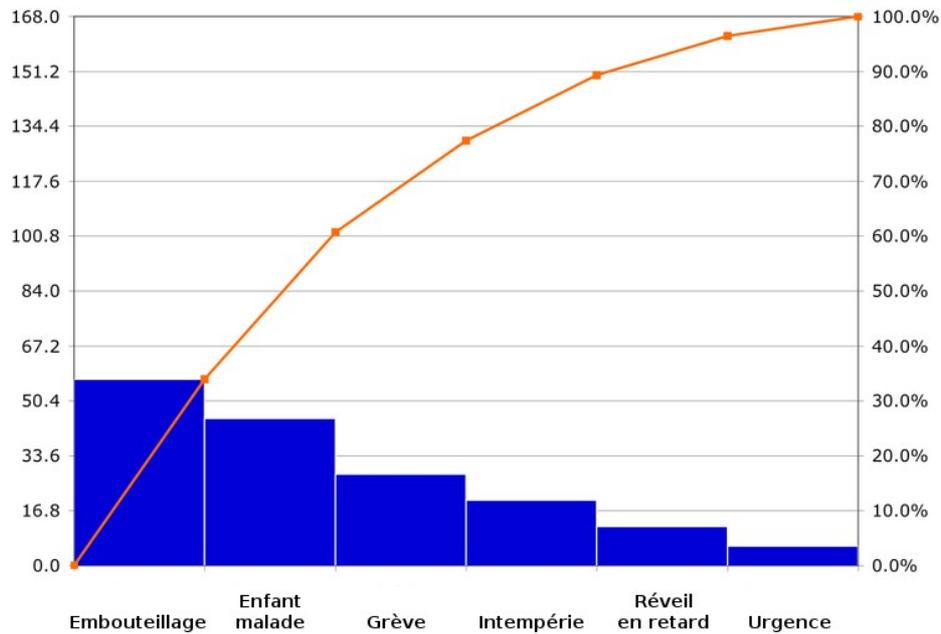
3) Histogrammes

4) Diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto, ou loi des 80/20, est un outil simple et efficace permettant de classer les phénomènes par ordre d'importance, pour une prise de décision rapide.

Il s'agit d'un histogramme qui montre le poids de chaque cause d'un problème, hiérarchisées par ordre d'importance. Il aide donc à la détermination des priorités, et l'on peut alors traiter la ou les causes les plus importantes. Il résulte souvent de cette étude que 80% des conséquences sont dues à 20% des causes.

Voici un exemple de diagramme de Pareto hypothétique, illustrant les causes de retard au travail :



C) Exemple d'application

Voici maintenant une matrice d'une analyse de risque issue du dossier de gestion des risques d'une solution nasale en unidosé stérile servant à nettoyer le nez des nourrissons. Elle se compose d'eau et de chlorure de sodium.

Il sera établi une liste des risques envisageables. Une réunion préliminaire, effectuée par un groupe pluridisciplinaire, permet d'établir cette liste.

Une fois les risques identifiés, une échelle commune d'évaluation de la gravité et de la fréquence va générer l'évaluation individuelle de chacun de ces risques initiaux.

Puis chaque risque identifié et évalué va faire l'objet d'un mode de réduction du risque : c'est la maîtrise du risque. La possibilité existe qu'aucun moyen de réduction n'ait été mis en œuvre, comme vu précédemment, si les mesures envisageables génèrent plus de nouveaux risques qu'elles ne réduisent l'ancien.

Enfin, une estimation des risques résiduels après mise en place des mesures de réduction du risque, est réalisée.

Nature de la cause	Cause à l'origine du phénomène dangereux	Phénomène dangereux	Dommage potentiel sur l'homme, les autres équipements ou l'environnement	Niveau de risque initial	Action de réduction du risque à mettre en œuvre	Responsable de l'action de réduction du risque	Niveau de risque résiduel	Phénomène dangereux généré
Process	Un excès de plastique fondu a été coulé dans le moule	La dose a une forme différente de celle prévue, le bord est coupant	Coupure du nez du bébé	Moyen	Réglage du débit de la coulée de plastique fondu	Service process	Faible	Un manque de plastique, qui pourrait générer des fuites. On met donc en place un contrôle renforcé pour vérifier l'absence de fuites sur les doses.
Process	Défaillance du processus de stérilisation	Perte de stérilité de la dose	Infection	Critique	Renforcer la fiabilité du processus de stérilisation	Service validation	Faible	Aucun
Conditionnement	Contamination croisée sur les lignes de production	Utilisation par le patient d'un produit inconnu	Effets indésirables, et impossibilité pour le patient de décrire le produit utilisé pour être secouru	Critique	Renforcement des règles de vide de ligne, sensibilisation des opérateurs	Service production	Moyen	Aucun
Erreur d'utilisation	Utilisation en plusieurs temps de l'unidose (prévue pour une utilisation unique)	Contamination de la dose après l'ouverture	Infection	Critique	Ajout de la mention « utilisation unique » très visible sur l'étui	Service packaging	Faible	Aucun

Nature de la cause	Cause à l'origine du phénomène dangereux	Phénomène dangereux	Domage potentiel sur l'homme, les autres équipements ou l'environnement	Niveau de risque initial	Action de réduction du risque à mettre en œuvre	Responsable de l'action de réduction du risque	Niveau de risque résiduel	Phénomène dangereux généré
Conditionnement/transport	Effacement du numéro de lot	Impossible d'identifier le lot, par exemple dans le cas d'un rappel de lot	Utilisation d'un produit potentiellement contaminé	Critique	Utilisation d'une encre de meilleure qualité, lors de l'impression des mentions variables	Service process	Faible	Aucun
Process	Fissure sur un bord de la dose, générée par un manque plastique lors du moulage	Perte de stérilité de la dose	Infection	Critique	Réglage du débit de la coulée de plastique fondu	Service process	Faible	Excès de plastique pouvant empêcher l'ouverture des doses.
Process	Excès de plastique au niveau du col d'ouverture de la dose	Impossible d'ouvrir la dose	Le patient ne peut pas utiliser son produit	Faible	Réglage du débit de la coulée de plastique fondu	Service process	Faible	Un manque de plastique, qui pourrait générer des fuites. On met donc en place un contrôle renforcé pour vérifier l'absence de fuites sur les doses.

Nature de la cause	Cause à l'origine du phénomène dangereux	Phénomène dangereux	Domage potentiel sur l'homme, les autres équipements ou l'environnement	Niveau de risque initial	Action de réduction du risque à mettre en œuvre	Responsable de l'action de réduction du risque	Niveau de risque résiduel	Phénomène dangereux généré
Process	Température du plastique trop élevée	Présence de particules de plastique noirci dans la dose	Relargage de petites particules dans la solution	Critique	Réglage de la température du plastique fondu	Service process	Faible	Si la température est réglée trop basse, cela se verra immédiatement au moment des essais. Aucun phénomène dangereux généré.

V. Conclusion

La somme des textes ISO 13485, ISO 14971, 93/42/CEE et 2017/745 établit donc un cadre pour la gestion des risques appliquée aux dispositifs médicaux. Il s'agit donc d'une revue, menée de manière à améliorer la qualité en continu, et enrichie en permanence sur la base du retour d'expérience des utilisateurs.

Nous avons discerné à l'issue de cette analyse, deux grands schémas de gestion de risques :

- Soit une approche répondant point par point à la réglementation. Il est alors aisé de se baser sur la liste des risques présente dans la directive européenne ;
- Soit en utilisant un outil d'analyse des risques type AMDEC, méthode très utilisée (19) pour ce type d'analyse ;

Certes le nouveau règlement 2017/745 a renforcé l'approche de gestion des risques, avec une place importante accordée aux risques liés à l'utilisation des dispositifs médicaux, et une surveillance accrue après la mise sur le marché permettant d'étoffer le système de gestion des risques, mais il ne détermine pas un outil en particulier pour la gestion des risques, et surtout l'échelle d'acceptabilité du risque n'est pas standardisée. La gestion des risques et leur acceptation reste sujette à interprétation et doit tenir compte, entre autre, de considérations économiques compatibles avec un haut niveau de protection de la santé et de la sécurité (3).

VI. Définitions

Acceptation du risque : décision d'accepter un risque (Guide ISO 73).

Analyse de risque : appréciation du risque associé aux dangers identifiés.

Appréciation du risque : processus systématique d'organisation des informations afin d'étayer les décisions dans le cadre d'une gestion du risque. Cela comprend l'identification des dangers ainsi que l'analyse et l'évaluation des risques associés. Communication relative au risque : partage des informations relatives à un risque et à sa gestion entre la personne en charge de la décision et les autres parties prenantes.

L'**assurance de la qualité** est la somme des activités et des responsabilités destinées à assurer que les médicaments qui parviennent au patient sont sans danger, efficaces et acceptables.

Le **contrôle de la qualité** est un élément des BPF au cours duquel des échantillons de médicament sont testés par rapport à des normes de qualité spécifiques. Les échantillons sont testés au laboratoire par le fabricant au cours du processus de fabrication (le laboratoire délivre alors un certificat d'analyse pour chaque lot). Des essais peuvent être réalisés par l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique au cours du processus d'homologation. Ils peuvent aussi être réalisés par l'acheteur (ou par le CPT) après réception des produits. La présence à ce stade d'échantillons non conformes et de mauvaise qualité peut être due à diverses causes telles que de mauvaises conditions de fabrication, de stockage ou de manipulation.

Cycle de vie du produit : toutes les phases de la vie d'un médicament jusqu'à l'arrêt de sa production, comprenant son développement initial et sa commercialisation.

Danger : source potentielle d'un dommage (ISO/IEC Guide 51).

DéTECTABILITÉ : capacité à mettre en évidence ou identifier un danger.

DOMMAGE : conséquences défavorables pour la santé lié à un problème qualité ou de non disponibilité d'un médicament.

Évaluation du risque : comparaison d'un risque estimé avec des critères de risque donnés en utilisant une échelle quantitative ou qualitative pour déterminer l'importance du risque.

Examen du risque : examen ou surveillance des données provenant du processus de gestion du risque en tenant compte (le cas échéant) des nouvelles connaissances scientifiques et de l'expérience liée à ce risque.

Exigences : les besoins ou attentes explicites ou implicites des patients ou de ceux qui les représentent (par exemple, professionnels de la santé, autorités compétentes et législateurs). Dans ce document, le terme « exigences » ne recouvre pas seulement des exigences administratives, légales ou réglementaires, mais aussi des besoins et des attentes.

Gestion du risque : application systématique de la politique, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité lors de l'appréciation, de la maîtrise, de la communication et de l'examen du risque.

Gestion du risque qualité : processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Gravité : mesure des conséquences possibles d'un danger.

Identification du risque : utilisation systématique d'informations permettant d'identifier les sources potentielles de dommages (dangers) se rapportant à un risque ou un problème donné.

Maîtrise du risque : actions mises en œuvre pour appliquer les décisions de gestion du risque (Guide ISO 73).

Directive nouvelle approche : Désigne une Directive européenne d'harmonisation technique mettant en œuvre les cinq principes de base suivants: L'harmonisation des législations nationales est limitée aux exigences essentielles de sécurité des produits mis sur le marché ou mis en service ; Seuls les produits répondant aux exigences essentielles de sécurité peuvent être mis sur le marché et bénéficier de la libre

circulation dans la Communauté ; Les organismes européens de normalisation sont chargés d'élaborer les spécifications techniques dont les professionnels ont besoin pour fabriquer des produits conformes aux exigences fixées par les directives ; Ces spécifications techniques restent des normes volontaires, dépourvues de caractère obligatoire, puisque le fabricant est libre quant au choix des moyens techniques garantissant la conformité du produit aux exigences essentielles ; Les administrations doivent reconnaître aux produits fabriqués conformément aux normes européennes une présomption de conformité aux exigences essentielles établies par la directive.

L'objectif visé par la nouvelle approche consiste à adopter assez rapidement ces Directives afin d'assurer à terme la libre circulation de produits industriels réputés sûrs dans l'Union européenne.

Ces produits industriels doivent être marqués CE. Il existe aujourd'hui une vingtaine de directives adoptées selon la nouvelle approche et concernant de larges pans du domaine de la production industrielle.

Parties prenantes : personne, groupe ou organisation qui peut influencer sur un risque, être concernée ou se sentir concerné par un risque. Les personnes en charge de la décision peuvent, elles aussi, être des parties prenantes. Dans le cadre de cette ligne directrice, les principales parties prenantes sont les patients, les professionnels de santé, les autorités compétentes et les industriels.

Personne(s) en charge de la décision : personne(s) ayant la compétence et l'autorité pour prendre des décisions appropriées dans le domaine de la gestion du risque qualité.

Qualité : degré de conformité d'un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées.

Réduction du risque : mesures prises pour diminuer la probabilité d'apparition d'un dommage et la gravité de celui-ci.

Risque : combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité (Guide ISO/IEC 51).

Système qualité : ensemble de tous les aspects d'un système qui met en œuvre

une politique qualité et veille à ce que les objectifs soient atteints.

Tendance : terme statistique se référant à la variabilité d'une ou de plusieurs donnée(s).

VII. Bibliographie

(1) La réglementation européenne des DM : approche historique et technique.

Fouad

Tarabah. Éditions AFNOR.

(2) STATISTA, *Nombre annuel d'implantations de prothèses totales de genou (PTG) en France de 2008 à 2013*, 2018, consulté le 04 mars 2018,

<https://fr.statista.com/statistiques/507270/evolution-nombre-implantations-protheses-total-genou-france/>

(3) Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux

(4) A. Poyet "Le dispositif médical : aspects réglementaires et économiques. Evolution sur les dix dernières années.", thèse d'exercice pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie, sous la direction de Hans-Martin Späth, Lyon, Université Claude Bernard, 2003

(5) Les DM et les accessoires : guide à l'usage des praticiens. J. Collanquin, P. Labrude. Éditions Pharmathème.

(6) Laboratoire national de métrologie et d'essais, *Marquage CE*, 2017, consulté le 04 mars 2018, http://www.gmed.fr/pages/services/marquage_ce.asp

(7) ISO 13485 : Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires

(8) ISO 14971 : Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux

(9) Le Littré, « *risque* », *définition dans le dictionnaire Littré*, consulté le 04 mars 2018, <https://www.littre.org/definition/risque>

(10) Traité de riscologie : la science du risque. G. Jousse. IMESTRA éditions

(11) Gérer les risques Pourquoi ? Comment ? J. Le Ray. (juin 2010) Éditions Afnor

(12) Psychologie du risque : identifier, évaluer, prévenir. Collectif. Éditions de Bock

(13) ICH harmonised tripartite guideline quality risk management Q9

(14) La gestion de projet. Roger Aim. Gualino éditeur.

(15) C. Duflot, "Gestion des risques appliquée au dispositif médical", thèse d'exercice pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie, sous la direction de Anne-Thérèse Gayot, Lille, Université de Lille 2, 2006

(16) Blog gestion de projet, Claire Cornic, *Qu'est-ce que la matrice de gestion des risques*, 2014, consulté le 04 mars 2018, <http://www.blog-gestion-de-projet.com/matrice-gestion-des-risques/>

(17) NF ISO 31000 : Norme management du risque Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux

(18) ANSM, *Obligations en matière de gestion du risque des médicaments*, consulté le 04 mars 2018, [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qualite-et-securite-des-medicaments-les-obligations/\(offset\)/2#paragraph_92657](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qualite-et-securite-des-medicaments-les-obligations/(offset)/2#paragraph_92657)

(19) Les cahiers de l'innovation, *La méthode AMDEC, [analyse des risques]*, consulté le 11/06/2018, <https://www.lescahiersdelinnovation.com/2016/01/la-methode-amdec-analyse-des-risques/>

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2017/2018

Nom : LANGLET

Prénom : Maxime

Titre de la thèse : La gestion des risques appliquée aux dispositifs médicaux

Mots-clés : Dispositifs médicaux, Gestion des risques, Analyse de risque

Résumé : Face à la notion de « gestion des risques », et à la multiplicité des référentiels, (guide de bonne pratique, normes nationales et internationales), qu'est-ce que la gestion des risques appliquée au dispositifs médical, et comment l'appliquer ?

Pour répondre à ces questions, nous nous intéresserons en premier lieu aux obligations relatives aux dispositifs médicaux, avant d'aborder le concept de risque, et d'essayer de définir la gestion des risques. Enfin, nous apprécierons les outils de gestion de risque proposés par les textes, et envisagerons un cas pratique

Membres du jury :

Président :

Pr. DECAUDIN Bertrand, Doyen de la faculté de Pharmacie de Lille

Conseiller de thèse :

Pr. GAYOT Anne, de la faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Dr. GERARD Christine