



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2015

THESE n°44

TH E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN

PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 8 juin

2015

par

Melle DUMAS Marie-Astrid

Née le 22 mai 1989

**POST-MARKETING SURVEILLANCE DU DISPOSITIF MEDICAL DE CLASSE III,
TYPE IMPLANT INTERSOMATIQUE ;**

exemple d'une étude post-marketing

JURY

Pr Daniel Hartmann

Pr Gilles Aulagner

Dr Régis Verdier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël
GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN
HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain
GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES
**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET
PHARMACIE GALENIQUE**

• CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• BIOPHYSIQUE

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• DROIT DE LA SANTE

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• ECONOMIE DE LA SANTE

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• INFORMATION ET DOCUMENTATION

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

• INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

• QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

• MATHEMATIQUES – STATISTIQUES

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

• CHIMIE ORGANIQUE

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

• CHIMIE THERAPEUTIQUE

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

• BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

• PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET
TOXICOLOGIE**

• TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

• PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

• PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

• IMMUNOLOGIE

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

• HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

• MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

• PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

• BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

• INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBALD (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

• Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques

Madame Emilie BLOND
Madame Florence RANCHON

• Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Madame Sophie ASSANT 85ème section
Monsieur Benoit BESTGEN 85ème section
Madame Marine CROZE 86ème section
Madame Mylène HONORAT MEYER 85ème section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

Ce travail est un travail personnel que j'ai pu réaliser avec le soutien et l'aide de différentes personnes de mon entourage personnel, universitaire, et professionnel que je tiens à remercier.

Mes premières pensées vont à ma famille, mes parents plus particulièrement qui ont toujours été présents et qui m'ont soutenue durant ces six années de travail difficile, dont cet écrit est l'aboutissement, et qui m'ont permis de me consacrer entièrement à mon cursus sans me soucier des aspects matériels.

Je remercie le Professeur Hartmann d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse ainsi que les deux autres membres, le professeur Aulagner et le Docteur Verdier.

Je tiens à remercier mes amis. Tout d'abord Manon avec qui j'ai partagé ces années de Pharma, et qui les a rendues studieuses autant qu'amusantes.

Blandine, qui a toujours été là dans les moments de réussite ou dans les moments de doute.

Annabelle et Lucie qui avec qui j'ai terminé ce cursus dans la joie, les tensions et la bonne humeur !

Ben, dont la présence récente m'a apporté un grand élan de motivation pour finaliser et mener à bien ce travail, et penser plus sereinement à mes projets futurs.

Je remercie tous les enseignants de la faculté de Pharmacie de Lyon qui m'ont apporté les connaissances nécessaires pour devenir pharmacien et bien commencer ma vie professionnelle ainsi que les professeurs de la faculté de Toulouse grâce à qui j'ai pu me spécialiser dans le domaine objet de ce travail, les études cliniques.

Je remercie groupe Lépine, et plus particulièrement le docteur Régis Verdier avec qui j'ai travaillé sur ce projet et qui m'a guidée et aidée tout au long de celui-ci, ainsi que Laurence Reyes qui m'a apporté des connaissances sur l'aspect règlementaire des dispositifs médicaux.

Je remercie Mary et Ghaleb, qui ont contribué à l'obtention de mon stage de fin d'étude qui m'a permis de réaliser ce travail.

Merci à Pauline, qui a consacré de son temps à une relecture attentive de ce travail.

Table des matières

Introduction	16
Partie 1 : Post marketing surveillance des DM de classe III – Réglementation et définitions.	18
I. Dispositifs médicaux de classe III.....	19
I.1. Classification des DM.....	19
I.2. Définition d'un DM de classe III	20
I.3. Analyse de risques pour un DM de classe III	21
I.3.1. Analyse et gestion des risques telle que définie dans la directive 93/47/CEE modifiée par la 2007/47/CE	22
I.3.2. Norme 14971 sur l'analyse de risque des dispositifs médicaux	24
II. Réglementation européenne concernant la PMS des DM de classe III.....	25
II.1. Historique, évolution.....	25
II.2. Exigences actuelles, recommandations, normes	27
II.2.1. Directive 93/42/CEE modifiée par la 2007/47/CEE.....	27
II.2.2. Meddev 2.12 et 2.7-1	28
II.2.3. Normes ISO	29
III. La PMS en pratique.....	30
III.1. Importance de la mise en place du système de surveillance post marché et rôle de l'ON .. 30	
III.2. Données de la PMS	32
III.2.1. Veille scientifique	32
III.2.2. Matériovigilance	34
III.2.2.1. Définition de la matériovigilance	34
III.2.2.2. Effets indésirables soumis à déclaration.....	34
III.2.2.3. Circuit de la déclaration.....	35
III.2.3. Anomalies avant l'utilisation chez le patient.....	36
III.2.4. Post-Market Clinical Follow-up	37
III.2.4.1. Etude interventionnelle.....	38
III.2.4.1.1. Recherche biomédicale.....	39
III.2.4.1.2. Suivi de soins courants	39
III.2.4.2. Etude non-interventionnelle	40
III.2.4.3. Difficultés rencontrées pour la mise en place d'une étude clinique	41

III.2.4.3.1. Délai d'obtention des autorisations	41
III.2.4.3.2. Durée de suivi d'un DM de classe III.....	42
III.2.4.3.3. Recrutement des investigateurs	43
III.2.4.3.4. Recueil des données d'une étude observationnelle	43
III.3. Conséquences des signaux recueillis et mesures à mettre en place.....	43
III.3.1. Décision prise par le fabricant	44
III.3.2. Décision prise par l'autorité	44
Partie 2 : Application à un dispositif médical de classe III, type implant inter-somatique – Cage CCE®	45
I. Pathologies cervicales	46
I.1. Rappel anatomique.....	46
I.2. Pathologies visées par la cage CCE	46
I.2.1. Arthrose cervicale.....	46
I.2.2. Hernies cervicales	47
I.2.3. Sténose cervicale	47
I.3. Traitements	48
I.3.1. L'arthrodèse cervicale.....	49
I.3.2. La prothèse cervicale	49
I. Cage CCE®	52
I.1. Description	52
I.2. Fonctionnalité, performance attendue	53
II. PMS de la cage CCE®	54
II.1. Matériovigilance	54
II.2. Données cliniques sur dispositifs équivalents.....	54
II.2.1. Les équivalents au sens du Meddev 2.7.1	54
II.2.2. Méthodologie de recherche	57
II.3. Etude spécifique à mettre en place.....	58
III. Protocole d'étude clinique post-marketing observationnelle	60
III.1. Rationalité de l'étude	60
III.2. Matériel et méthodes	61
III.2.1. Population	61
III.2.1.1. Critères d'éligibilité.....	61

III.2.1.2. Description de la population.....	62
III.2.1.3. Nombre de sujets nécessaires	63
III.2.2. Objectifs et critères de jugement.....	65
III.2.2.1. Objectif et critère de jugement principal	65
III.2.2.2. Objectifs et critères de jugement secondaires.....	66
III.2.3. Design de l'étude et calendrier	67
III.2.4. Statistiques	68
III.2.4.1. Analyse du critère de jugement principal	68
III.2.4.2. Analyse des critères de jugement secondaires.....	69
III.3. Information des patients.....	69
III.4. Mode de déclaration et de soumission	70
III.5. Résultats attendus.....	70
Conclusion.....	72
Bibliographie.....	74

Table des figures

Figure 1 : L'analyse des risques, un rôle central en post-marketing surveillance.....	21
Figure 2 : Cycle de vie d'un dispositif médical	31
Figure 3 : Circuit des déclarations de matériovigilance.....	36
Figure 4 : Les différents types de recherche clinique.....	38
Figure 5 : Arthrose cervicale : clichés standards. A. De face. B. De profil. D. De trois quarts.	
Arthrose inter somatique C5-C6 avec pincement discal important	47
Figure 6 : Prothèse de disque et arthrodèse par cage chez un même patient	50
Figure 7 : Vue durant l'intervention sur le disque	51
Figure 8 : Cage Cervicale Elastique®	52
Figure 9 : Echelle visuelle analogique	66
Figure 10 : Flowchart de l'étude	68

Table des tableaux

Tableau 1 : Critères d'équivalence du dispositif CCE® selon le Meddev	54
Tableau 2 : Liste des équivalents de CAGE CERVICALE ELASTIQUE®	55
Tableau 3 : Equivalence de l'implant concurrent par rapport à CCE®	56
Tableau 4 : Tableau de résultats des données cliniques issues de la littérature	58

Table des annexes

Annexe 1 : Questionnaire NDI.....	77
Annexe 2 : Questionnaire EQ5D.....	80
Annexe 3 : Note d'information aux patients.....	81
Annexe 4 : Avis favorable CCTIRS.....	83
Annexe 5 : Autorisation CNIL.....	85

Liste des abréviations

ANSM: Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé

CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

CNIL : Commission Nationale Informatique et liberté

DM: dispositif médicaux

HAP : hydroxyapatite

Meddev: Medical Device Guidance

NCB : névralgie cervico-brachiale

NDI : Neck Disability Index

ON: organisme notifié

PEEK : polyétheréthercétone

PMCF: post-market clinical follow-up

PMS: post-marketing surveillance

Introduction

Le domaine des dispositifs médicaux (DM) est aujourd’hui en pleine évolution. La règlementation concernant les études cliniques des DM, longtemps restée beaucoup moins exigeante que la règlementation concernant les médicaments, tend à se durcir. Le nouveau règlement qui a pour but de renforcer ces exigences devrait paraître très prochainement, c'est pourquoi les industriels se doivent d'anticiper autant que possible ces futurs changements.

En effet, dans le cadre des DM, l'octroi du marquage CE exige des essais cliniques pré-marketing si le dispositif est revendiqué innovant et qu'il ne s'inscrit pas dans une série générique existante. Dans ce cas, il ne peut être comparé à aucun autre et nécessite sa propre étude bien conduite.

Dans le cas où le DM s'inscrit dans une série d'équivalents existants, différents tests non cliniques sont réalisés : tests mécaniques, essais de conception, biocompatibilité, durée de vie, tests de stérilité. En ce qui concerne l'évaluation clinique, elle se fait par l'évaluation des données disponibles sur les dispositifs équivalents, par la recherche exhaustive et rigoureuse des études publiées. On définit des critères pertinents pour la sélection des publications : objectifs, critères de jugement, nombre de sujets suffisant.

Concernant les études de surveillance post-marketing, le référentiel Meddev recommande de mettre en place des études spécifiques mais précise que la recherche de données sur les équivalents peut être suffisante à condition que celle-ci soit dûment justifiée.

On remarque bien à travers ces textes, que la législation et les guides, bien que quelque peu imprécis, expriment une nécessité de réaliser des études appropriées pour suivre la performance et la sécurité des implants. En effet, il peut paraître quelque peu inadapté de se baser sur des implants définis comme équivalents pour justifier le fait de ne pas réaliser d'évaluation spécifique, les DM de classe III étant destinés à rester dans le corps pour une durée moyenne de 10 ans.

C'est pourquoi, il y a une volonté au sein du groupe Lépine d'anticiper ces futures exigences en mettant en place une surveillance adéquate concernant ses implants.

Dans une première partie, nous allons replacer le contexte réglementaire concernant la surveillance post-marketing des dispositifs médicaux de classe III, donner quelques définitions et nous verrons comment cette surveillance est gérée en règle générale, la revue de l'analyse des risques, les différents niveaux de recommandations (lois, normes référentiels).

Ensuite nous appliquerons cela à la surveillance post-marketing d'un implant particulier : la cage cervicale élastique CCE®. Nous détaillerons la mise en place d'un protocole d'étude clinique observationnelle qui permettra de suivre la performance et la sécurité de cet implant en vie réelle.

Partie 1 : Post marketing surveillance

des DM de classe III – Réglementation et

définitions

I. Dispositifs médicaux de classe III

I.1. Classification des DM

Selon l'article L5211-1 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. »

La classification des dispositifs médicaux se base sur des textes réglementaires et des guides d'application : l'annexe de la directive 93/42/CE et sa transposition en droit français et sa modification par la directive 2007/47/CE ainsi que sur la directive 2003/12/CE relative à la reclassification des implants mammaires et la directive 2005/50/CE relatives aux implants orthopédiques.

Les DM sont répartis en 4 classes en fonction du niveau de risque (DECAUDIN 2012):

- classe I : faible degré de risque (ex : instruments chirurgicaux réutilisables, dispositifs médicaux non invasifs, dispositifs médicaux invasifs à usage temporaire)
- classe IIa : degré moyen de risque (ex : dispositifs médicaux invasifs à court terme, dispositifs médicaux invasifs de type chirurgical à usage unique)
- classe IIb : potentiel élevé de risque (ex : dispositifs médicaux implantables long terme, DM de protection contre les MST...)
- classe III : potentiel très sérieux de risque (ex : dispositifs médicaux implantables à long terme en contact avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, dispositifs médicaux implantables résorbables, implants mammaires, implants articulaires de hanche, de genou et d'épaule ...)

Selon l'arrêté du 20 avril 2006 (Ministère de la Santé et des Solidarités 2010) fixant les règles de classification des dispositifs médicaux, la classification se fait selon 18 règles faisant intervenir 7 critères principaux qui sont :

- la durée,
- le caractère invasif ou non et le type d'invasivité
- le type chirurgical ou non (réutilisable ou non),
- le caractère implantable ou non,
- les dispositifs actifs ou non,
- l'utilisation : thérapeutique ou diagnostique des DM actifs, nettoyage, désinfection
- la localisation du dispositif invasif : système circulatoire central, système nerveux central, hanche, genou, épaule.

(VILLARS, PARIENTE et CONORT 2005)

C'est au fabricant de déterminer la classe de son dispositif selon ces règles, en fonction de l'utilisation revendiquée. Le fabricant doit établir une déclaration CE de conformité après avoir apporté la preuve que son dispositif satisfait aux exigences essentielles (de sécurité et de santé des patients) de la directive 93/42/CE qui lui est applicable.

1.2. Définition d'un DM de classe III

Les dispositifs de classe III représentent le niveau de risque le plus élevé pour le patient. Cette classe regroupe différents types de DM.

Ce sont les dispositifs en contact avec des zones intérieures critiques du corps humain telles que le système nerveux central, le système cardiaque, et le système circulatoire central ou périphérique. Ce sont aussi les dispositifs incorporant une substance médicamenteuse, ou encore des produits d'origine animale.

On compte aussi parmi les classe III, les DM chirurgicaux à long terme ou biodégradables, mais aussi les DM à usage temporaire (< 60 min), à court terme (< 30 jours), invasifs à long

terme (> 30 jours) ou implantables qui sont destinés à être en contact direct avec les systèmes nerveux central et circulatoire.

Les implants recouverts d'hydroxyapatite font partie de la classe III car on considère qu'ils ont une action biologique puisque l'hydroxyapatite est un matériau dont la composition à base de phosphate et de calcium est proche de celle de l'os et favorise par exemple, la technique « on-growth », par accélération de la repousse osseuse sur l'hydroxyapatite de surface.

Les prothèses de hanche, genou, épaule, les implants mammaires constituent des exceptions à cette règle et font partie de la classe III comme spécifié dans directive 2005/50/CE concernant la reclassification des prothèses articulaires. (COLLIGNON, et al. 2014)

Exemples de dispositifs médicaux de classe III : stent coronaire actif, prothèse de hanche, cage cervicale revêtue.

1.3. Analyse de risques pour un DM de classe III

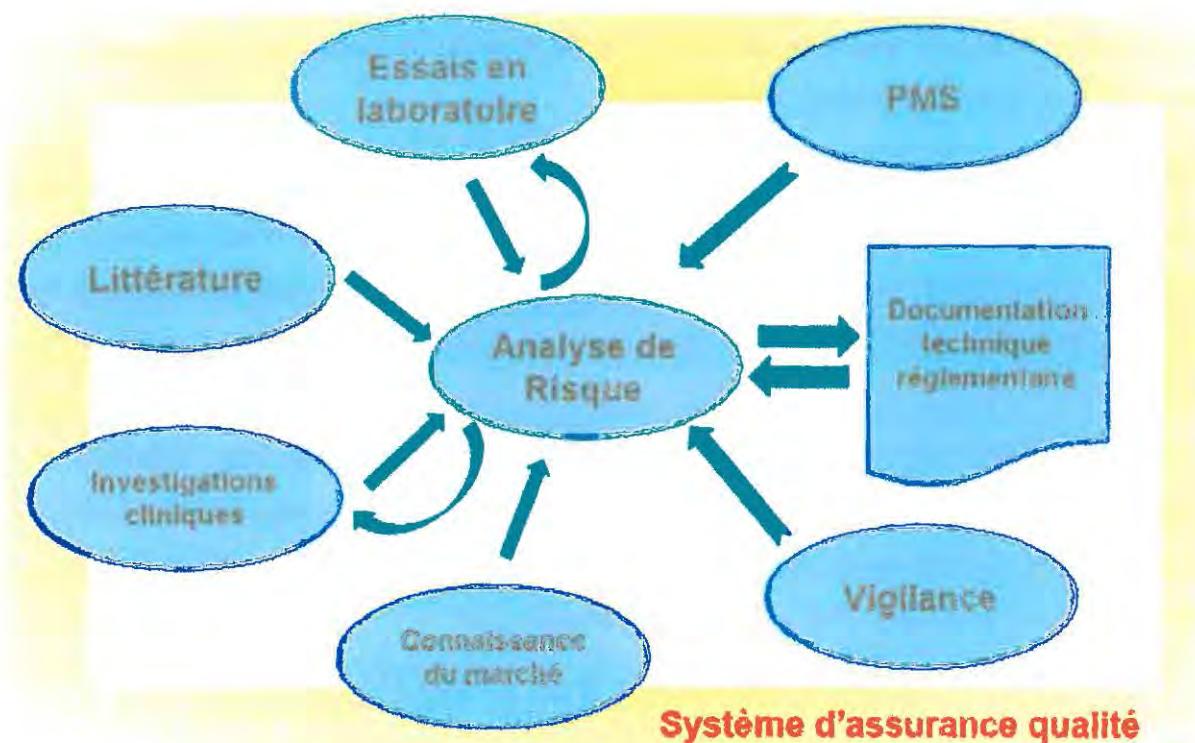


Figure 1 : L'analyse des risques, un rôle central en post-marketing surveillance (ANSM 2013)

L'analyse des risques est capitale avant la mise sur le marché d'un dispositif médical mais celle-ci est constamment revue et mise à jour tout au long de la vie du produit, son importance est donc tout aussi grande après le début de la commercialisation (Figure 1).

I.3.1. Analyse et gestion des risques telle que définie dans la directive 93/42/CEE modifiée par la 2007/47/CE

La directive européenne 93/42/CEE modifiée définit le dispositif médical et la classification.

L'annexe I fixe les grandes lignes des objectifs à atteindre concernant la sécurité des patients face à l'utilisation du dispositif médical.

Les modifications de la législation européenne concernant l'analyse des risques des dispositifs médicaux n'a pas subi de changement substantiel après amendement par la directive de 2007.

Les exigences générales stipulent que le rapport bénéfice/risque de la mise en place d'un DM chez un patient doit être favorable dans les conditions d'utilisation définies par le marquage CE, et ne pas mettre en danger la santé ou la vie de celui-ci. On entend par « dispositif », le DM lui-même ainsi que tous ces accessoires.

L'objectif sera donc d'identifier tous les risques qui peuvent exister, dus au dispositif lui-même, qui lui seront donc spécifiques (migration de la vis pour une cage cervicale par exemple), à son implantation, à l'opération (infections, hémorragies). Cela va permettre de mettre en place des mesures permettant de réduire ces risques identifiés. Les mesures prises ont pour but de réduire la fréquence de survenue des événements potentiels mais pas leur sévérité. Elles doivent être effectives, c'est-à-dire s'apparenter à des tests, des validations de procédés et/ou de conception pour autoriser à réduire le risque à un ou plusieurs niveaux inférieurs. Si les mesures sont simplement assimilées à une information du praticien (la notice d'instructions, les étiquettes), le risque reste inchangé.

La gestion du risque s'applique de la conception jusqu'à l'implantation du DM et au-delà de celle-ci.

Les trois grands principes à appliquer pour permettent de mener la gestion des risques de manière optimale sont (Parlement Européen 2007):

- éliminer ou réduire autant que possible les risques (sécurité inhérente à la conception et à la fabrication),
- le cas échéant, prendre les mesures de protection appropriées, y compris des dispositifs d'alarme au besoin, pour les risques qui ne peuvent être éliminés,
- informer les utilisateurs des risques résiduels dus à l'insuffisance des mesures de protection adoptées.

L'analyse des risques, effectuée par le fabricant, est fondamentale pour les opérations de conception. Elle doit être et documentée quel que soit le mode de preuve choisi. Le résultat de cette analyse doit figurer :

- dans le dossier technique, si le mode de preuve retenu est "l'examen de la conception" et/ou "l'examen de type",
- dans la documentation des spécifications de la conception avec mise à jour obligatoire pour le mode de preuve par "approbation du système complet de l'assurance qualité",
- dans le dossier technique et tenu à disposition de l'organisme notifié (structure indépendante de toute autorité européenne, chargée d'évaluer les dossiers technico-réglementaires des dispositifs médicaux afin d'en délivrer le marquage CE constituant une autorisation de commercialisation des DM) si le mode de preuve retenu est la "déclaration CE de conformité".

Son objectif est d'identifier les dangers potentiels dus à l'utilisation du DM (interface utilisateur/DM) et d'en estimer les risques. (VILLARS, PARIENTE et CONORT 2005)

L'analyse des risques a pour but ultime d'accepter ou non l'utilisation du dispositif en fonction du nombre et des types de risques mis en évidence. Cette analyse des risques peut conduire à la révision de la conception si les risques ne sont pas jugés acceptables par le fabricant.

I.3.2. Norme 14971 sur l'analyse de risque des dispositifs médicaux

La norme ISO 14971 a été publiée en 2001 et révisée en 2007, 2009 et 2013. Elle a pour but de permettre aux fabricants de dispositifs médicaux de répondre aux exigences essentielles de la législation en vigueur concernant la gestion des risques pour les patients et opérateurs.

Elle définit un processus permettant de repérer les dangers potentiels et situations dangereuses associés à l'utilisation d'un dispositif, d'analyser ce risque en estimant sa sévérité et sa fréquence, de mettre en place des mesures de maîtrise des risques et d'en surveiller l'efficacité. Les exigences de l'ISO 14971 s'appliquent à tous les stades du cycle de vie d'un dispositif médical. (ISO 2013)

Le principe est « réduire les risques autant que possible dans la limite de ce qui est praticable ».

C'est au fabricant de fixer le seuil d'acceptabilité du risque.

Tout ceci s'inscrit dans un plan de gestion de risque dans lequel figurent les critères d'acceptabilité du risque, les objectifs des mesures de gestion et de minimisation des risques.

Le concept de risque a deux composantes : la sévérité et la fréquence. Les risques vont du niveau I au niveau IV. Ils doivent chacun faire l'objet d'une acceptation individuelle, et le risque résiduel global doit aussi être accepté, c'est pourquoi il faut sommer tous les risques de chaque niveau.

Après les mesures de minimisation du risque, c'est la composante fréquence qui va être diminuée selon le type de mesure. Après la mise en place de ces actions à mener, il y a un risque appelé risque résiduel. Si ce risque n'est pas « acceptable » au regard de ce qui est définie dans le plan de gestion de risque du fabricant, une revue de la littérature est nécessaire pour voir si, concernant des dispositifs équivalents, le rapport bénéfice/risque reste favorable. (AFNOR 2013)

En pratique, après la mise en place des mesures de minimisation des risques, on a des risques restants de différents niveaux. Ceci va permettre de définir un risque global qui est acceptable ou pas, en fonction de la proportion des risques de niveaux III et II. Les risques de niveaux IV quelle que soit leur proportion dans la totalité des risques ne permettent pas d'accepter le risque global.

II. Réglementation européenne concernant la PMS des DM de classe III

II.1. Historique, évolution

Aujourd’hui, la mise sur le marché des dispositifs médicaux est régie par la directive 93/42/CE modifiée. Avant celle-ci, il appartenait à chacun des pays membres de réglementer cette mise sur le marché sur son territoire.

En France, dans les années 1980, une homologation de certains produits potentiellement dangereux (matériel médico-chirurgical) est mise en place, mais ne concerne pas tous les dispositifs et la notion de matériovigilance fait ses débuts. De fait, seuls les produits homologués sont signalés en cas de problème et peuvent faire l’objet de sanction (suspension ou retrait de l’homologation par exemple).

Des questions commencent à être soulevées lors de la signature de l’Acte Unique Européen en 1985, qui crée un espace sans frontière au sein des pays membres et autorise la libre circulation des biens, des services, des personnes et des capitaux. Les divergences de réglementation et d’exigences entre les différents pays engendrent des entraves à la mise sur la marché des dispositifs médicaux, ceci ne pouvant être corrigé qu’en substituant chaque réglementation nationale par une réglementation communautaire harmonisée (Caro et Lebret s.d.).

Face à cela, en juin 1990, l’Europe met en place la directive 90/385/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs. En 1993, cette réglementation est élargie à tous les dispositifs médicaux par la directive 93/42/CE, sauf les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro qui feront l’objet de modification par la directive 98/79/CEE.

En 2007, la directive 2007/47/CEE précise les dispositions applicables à la mise sur le marché des dispositifs médicaux. Elle concerne l’évaluation clinique dont doivent faire l’objet les DM, notamment l’annexe X qui introduit de nouvelles exigences essentielles. (Parlement Européen 2007).

La directive 2005/50/CE y fait également référence, concernant les prothèses articulaires du genou, de la hanche, et de l'épaule.

Ces directives, sur lesquelles la réglementation est basée actuellement présentent des points forts :

- elles constituent une réglementation globale d'un champ très vaste de produits,
- elles permettent dans les grands principes de rapprocher les différentes réglementations nationales,
- elles sont favorables à l'innovation.

Cependant, certains aspects restent à améliorer malgré les évolutions au cours des années :

- il y a un manque de transparence et une dispersion de l'information entre les différentes directives,
- le domaine du DM étant hétérogène, la réglementation actuelle est trop générale ce qui entraîne des difficultés d'harmonisation,
- la surveillance du rapport bénéfice/risque des dispositifs innovants est inadaptée.

C'est pourquoi le 26 septembre 2012, la Commission Européenne a déposé le projet de règlement européen concernant les dispositifs médicaux. Comme c'est un règlement, il sera d'application directe, sans transposition en droit national. Il devrait entrer en vigueur courant 2015 et être mis en application à partir de 2017.

Les enjeux majeurs du règlement sont :

- le champ d'application,
- le renforcement du contrôle des ON,
- le renforcement des exigences demandées aux fabricants,
- la transparence et la traçabilité,
- le renforcement de la centralisation européenne pour permettre une meilleure harmonisation des pratiques,
- la surveillance et la gouvernance du secteur,
- la mise sur le marché des DM de classe III, en particulier innovants,
- la révision des règles appliquées au DMDIV (dispositif médical de diagnostic in vitro),

Il a pour objectifs le renforcement de la sécurité, la cohérence et l'homogénéité des procédures en Europe, ainsi que la préservation de l'innovation et de la compétitivité.

Certains changements vont être majeurs, d'autres vont juste renforcer les exigences déjà existantes.

L'évaluation et l'investigation clinique constituent un chapitre entier du règlement, ce qui montre que c'est une exigence incontournable. Les DM de classe III doivent faire l'objet d'investigation clinique spécifique, la notion de données sur dispositifs équivalents ne sera plus suffisante.

Concernant le suivi clinique après commercialisation (SCAC), le fabricant devra collecter et évaluer de manière proactive les données cliniques résultant de l'utilisation. Le SCAC doit faire l'objet d'un plan de SCAC inclus dans la documentation technique.

En ce qui concerne la matériovigilance, un rapport d'évaluation devra être suivi, pour les DM de classe IIb et III, qui contiendra les incidents graves mais aussi « toute progression statistiquement significative de la fréquence et de la gravité des incidents qui ne sont pas des incidents graves ».

II.2. Exigences actuelles, recommandations, normes

II.2.1. Directive 93/42/CEE modifiée par la 2007/47/CEE

La surveillance post-marketing des dispositifs médicaux est une exigence réglementaire dont il est fait état dans la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CEE.

L'annexe II décrit le système de qualité auquel se doit de se restreindre le fabricant dans le cadre de la déclaration CE de conformité. C'est la procédure par laquelle le fabricant remplit les obligations imposées, garantit et déclare que les produits concernés répondent aux dispositions de la directive qui s'y appliquent.

Le paragraphe 3, concernant le système qualité, a subi une modification dans le point 3.1, qui évoque « un engagement du fabricant de mettre en place et de tenir à jour une procédure systématique d'examen des données acquises sur le dispositif depuis sa production, y compris les dispositions visées à l'annexe X, et de mettre en œuvre des moyens appropriés pour appliquer les mesures correctives nécessaires. Cet engagement comprend l'obligation pour le fabricant d'informer les autorités compétentes des incidents suivants dès qu'il en a connaissance. » (Parlement Européen 2007).

Le paragraphe 5 concerne le système de surveillance de la mise en place du système qualité par l'ON. Cela montre que cet aspect de la commercialisation d'un dispositif est très important et contrôlé réglementairement.

L'engagement d'examen des données acquises apparaît également dans l'annexe IV concernant la vérification CE. C'est la procédure par laquelle le fabricant assure et déclare que les produits qui ont été soumis aux dispositions de conformité sont conformes au type décrit dans le certificat CE et répondent aux exigences de la présente directive qui leur sont applicables.

On le retrouve au point 3 de l'annexe IV, l'annexe V, l'annexe VI concernant l'assurance qualité et au point 4 de l'annexe VII.

La surveillance des incidents après commercialisation, la matériovigilance, fait partie de la PMS. Elle est évoquée dans l'article 10 de la directive où il est dit que :

- les incidents ou risques d'incident desquels le fabricant a connaissance doivent être rapportés aux autorités compétentes.
- ceux détectés par l'utilisateur doivent être portés à connaissance de l'autorité mais aussi du fabricant.

L'évaluation de l'incident doit se faire conjointement par l'Etat membre et le fabricant et ils doivent informer la Commission Européenne et les autres Etats Membres quant aux mesures adoptées.

II.2.2. Meddev 2.12 et 2.7-1

Le Meddev est le guide européen fournissant des recommandations permettant aux fabricants de répondre aux exigences réglementaires figurant dans les directives européennes s'appliquant aux dispositifs médicaux et il permet aux organismes notifiés d'avoir un référentiel pour effectuer l'évaluation des dossiers de marquage CE.

Le Meddev est découpé en différentes sections. Celles dont nous parlerons ici sont les sections 2.7-1 relative à l'évaluation clinique, 2.12-1 relative au système de vigilance des dispositifs médicaux, 2.12-2 relative aux études de suivi clinique post-marketing.

Le Meddev 2.7-1 concerne l'évaluation clinique des DM en général, décrit les différents moyens de la réaliser pour le fabricant (recul clinique, données de la littérature, investigation clinique spécifique) et explique aussi le rôle que doit jouer l'ON dans cette évaluation clinique.

Le Meddev 2.12-1 décrit le système européen de notification des incidents impliquant les dispositifs médicaux et le FSCA (Field Safety Corrective Actions) connus sous le nom de système de vigilance des DM. Il fournit des recommandations aux entités impliquées telles que les fabricants, les organismes notifiés, les autorités compétentes dans le but d'améliorer la sécurité des patients en réduisant l'apparition ou réapparition d'incidents impliquant l'usage de dispositifs.

Le Meddev 2.12-2 donne des éléments pour bien conduire les études de PMCF qui permettent de répondre aux exigences de post-marketing surveillance de la directive. Il guide les fabricants et organismes notifiés concernant différentes questions : dans quels cas mettre en place ce type d'étude ? Quels sont les principes généraux de ces études PMCF ? Comment utiliser les données obtenues ? Quel est le rôle de l'ON ?

II.2.3. Normes ISO

La norme ISO 14971 traite de l'application de l'analyse des risques aux dispositifs médicaux. Il est fait référence à la post-marketing surveillance dans l'annexe F où il est dit que le plan de gestion des risques doit inclure une partie concernant le choix de PMS adoptée, celle-ci devant être basée sur l'analyse des risques. Les détails sur les éventuelles études cliniques à mettre en place doivent être spécifiés. Les fabricants doivent établir des procédures générales pour collecter les informations sur l'implant comme les utilisateurs, le personnel de soin, les incidents reportés ou encore les retours-client. (AFNOR 2013)

La norme ISO 14155 traite des bonnes pratiques cliniques concernant les investigations sur les dispositifs médicaux à usage humain. Le fabricant pourra donc s'y référer lorsqu'il voudra mettre en place une étude spécifique de surveillance de son DM. (AFNOR 2012)

Le système de qualité est très important en post-marketing. La norme ISO 13485 fait référence à la post-marketing surveillance à travers la communication avec les clients, notamment les retours d'information et les réclamations : « l'organisme doit établir une procédure documentée de système de retour d'information permettant de détecter rapidement les problèmes de qualité et d'intégrer ces éléments dans les processus ».

Le fabricant doit détecter le problème, l'analyser, en déterminer une cause éventuelle, et si besoin mettre en place des mesures correctives.

III. La PMS en pratique

III.1. Importance de la mise en place du système de surveillance post-marché et rôle de l'ON

Les autorités européennes ont rappelé 434 dispositifs en 2008, 611 en 2009 et 748 en 2010. Il y a une augmentation aussi de la part de la FDA depuis 2008. Ceci peut sembler inquiétant mais en réalité, ces rappels s'inscrivent dans le plan de surveillance post-marketing établi par le fabricant.

L'évaluation clinique réalisée en pré-marquage CE doit être mise à jour activement au moyen des données obtenues après commercialisation. La décision de ne pas mener un suivi clinique dans le cadre du plan de surveillance du dispositif après commercialisation doit être dûment justifiée et documentée.

La mise en place d'un suivi clinique après commercialisation devra toujours être envisagée lors de l'identification de nouveaux risques ou dans les cas suivants :

- il y a des écarts au niveau de l'équivalence non soutenus par des données cliniques
- il n'y a aucune étude réalisée en pré-marquage CE
- les études pré-marquage CE ont été réalisées sur des échantillons trop faibles
- il est nécessaire d'avoir des études sur des durées plus longues en raison de la durée de vie du produit (ce qui est souvent le cas pour les dispositifs implantables de classe III)

La surveillance post-commercialisation peut être réalisée de différentes façons :

- des enquêtes auprès des patients, utilisateurs et recueil des réclamations clients et des cas de matériovigilance
- une revue de la littérature sur l'implant ou sur ses équivalents
- un suivi clinique après commercialisation : PMCF.

(Université Lille 2 2012)

Elle est assurée par le fabricant, consiste en une analyse systématique des données disponibles sur le dispositif depuis le début de sa production et fait partie intégrante du cycle de vie du dispositif (Figure 2). C'est une obligation réglementaire conformément aux annexes II, IV, V, VI et VII de la directive 93/42. Les recommandations du Meddev sont utilisées pour répondre à ces exigences (Meddev 2.7.1, 2.12-2, 2.12-1).

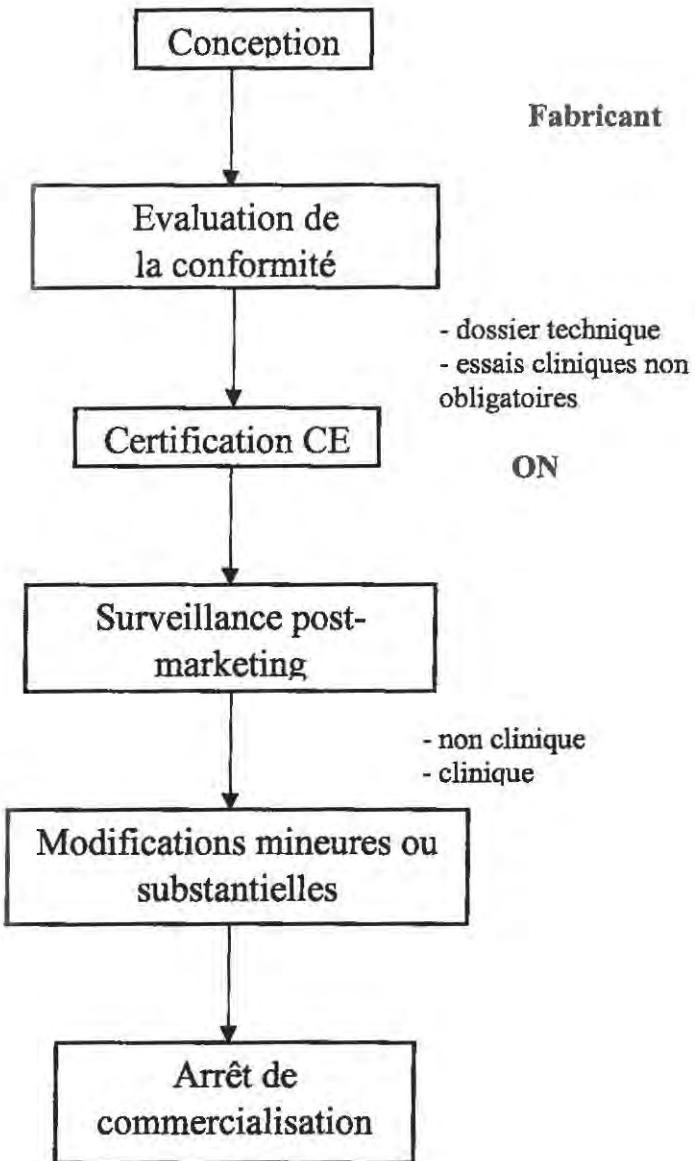


Figure 2 : Cycle de vie d'un dispositif médical

L'organisme notifié joue un rôle important dans cette surveillance post-marché, qu'il évalue bien en amont de la commercialisation. C'est à lui de valider ce processus au sein du système qualité du fabricant et d'en vérifier sa mise en œuvre, sa conformité à la réglementation et aux normes et son efficacité. Cependant, il ne doit pas aider le fabricant dans cette tâche.

Par exemple, il peut auditer le fabricant et vérifier qu'une étude clinique prévue est bien mise en place et bien suivie, ou alors échantillonner des incidents survenus et s'assurer que des mesures correctives ont été mises en place. L'ON va aussi évaluer le système de détection des incidents.

Il évalue aussi le système de vigilance du fabricant et vérifie que les personnes désignées pour une fonction tiennent bien leur rôle (LNE/G-MED s.d.).

III.2. Données de la PMS

III.2.1. Veille scientifique

III.2.1.1. Définition d'un équivalent clinique au sens du Meddev

Selon le Meddev, l'équivalence clinique se base sur trois points principaux :

- le même usage attendu : ceci fait référence à la condition clinique pour laquelle le patient est traité, la gravité, le site d'application et la catégorie de population à laquelle appartient le patient.
- les mêmes caractéristiques techniques : la conception, les spécifications, les propriétés physico-chimiques de l'implant doivent être identiques à l'implant objet de l'évaluation clinique, à tel point qu'il ne doit pas y avoir de différence significative dans la performance et la sécurité entre les deux dispositifs.
- l'équivalence biologique : la biocompatibilité des matériaux en contact avec les fluides corporels et les tissus doit être la même, ainsi que les dispositifs équivalents doivent être en contact avec les mêmes fluides et tissus.

Dans chaque cas le fabricant doit apporter la preuve non clinique de ces équivalences et y faire référence dans le rapport d'évaluation clinique. On l'appelle la synthèse de l'art antérieur. (MEDDEV 2009)

Cependant, le Meddev n'a pas de valeur réglementaire, ce sont des recommandations qui ont but d'aider le fabricant ou l'ON à répondre au mieux aux exigences. Le fabricant peut donc décider de s'appuyer sur celui-ci mais peut aussi utiliser une méthode un peu différente.

III.2.1.2. Méthodologie de recherche des données cliniques

On va rechercher en priorité les données concernant les implants strictement équivalents, c'est-à-dire qui sont techniquement, cliniquement et biologiquement équivalents. Cependant,

il peut arriver que le dispositif n'ait pas d'équivalent strict au sens du Meddev, dans ce cas-là, on choisira un dispositif techniquement équivalent, avec le même site d'application, destiné à la même population et donc pour la même indication, mais il pourra être biologiquement différent, c'est-à-dire que les matériaux le composant ne seront pas les mêmes. Nous justifions ce choix par le fait que les études biocompatibilités des matériaux de notre l'implant sont toutes validées.

Pour cela, nous utilisons une méthodologie de recherche bien définie qui consiste en la recherche des publications sur les équivalents sur des sites reconnus tels que PUBMED. Dans « advanced search », on rentre l'équation de mots clés qui comporte le plus généralement la classe d'indication comme par exemple « hip arthroplasty » pour les prothèses de hanche et le nom commercial de l'implant. Cette équation pourra être adaptée si la recherche ressort trop peu de résultats ou au contraire un nombre trop élevé de réponses.

Parmi les résultats obtenus, on sélectionne les articles où l'indication est précisée, les données recueillies doivent avoir une valeur clinique, il est préférable que l'article comporte des données de survie. On ne prendra pas les études sur un cas. On ne retiendra que les articles publiés en français ou en anglais.

La recherche passe aussi par la lecture des principaux journaux d'orthopédie internationaux, tels que « Journal of Bone and Joint Surgery american », « Journal of Bone and Joint Surgery british », « Clinical Orthopaedics and related research », « Journal of Arthroplasty », « Revue de chirurgie orthopédique et traumatologie ».

Lorsqu'il s'agit de prothèse de hanche ou de genou, la recherche de données se fera également dans les rapports des grands registres nationaux tels que les registres australien, suédois, anglais et norvégien. Les données qu'on y trouve sont principalement des données de survie de l'implant sur du long terme, qui peuvent aller jusqu'à 12 ans. Chaque mise à jour des registres fait état des données sur les implants les plus posés.

La recherche se fera aussi à partir des sites internet des concurrents fabricants de l'implant équivalent. Cependant on y trouve rarement des résultats, en effet les sites sont souvent protégés par un identifiant, ou alors il n'y a pas ce genre d'information.

Une fois, les publications sélectionnées, il faut en extraire les informations intéressantes pour juger de la sécurité et de la performance du produit. On récupère donc les données démographiques (âge et sexe des sujets), les données cliniques (scores, données radiologiques, survie de l'implant), les complications, le nombre de décès et de perdus de vue.

Il faut s'assurer que l'implant objet de la publication a bien été posé pour les mêmes indications que celles prévus pour le dispositif objet de l'évaluation clinique.

Ensuite, on réalise la synthèse des informations des différents articles trouvés pour expliquer le rapport bénéfice/risque qui en découle pour le patient. De nouvelles complications ou effets indésirables peuvent être déduits de ces recherches.

III.2.2. Matériovigilance

III.2.2.1. Définition de la matériovigilance

La matériovigilance s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, en dehors de ceux faisant l'objet d'investigations cliniques.

La matériovigilance a pour objectif d'éviter que ne se produisent ou ne se reproduisent des incidents et risques d'incidents graves (définis à l'article L.5212-2) mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et /ou correctives appropriées. (ANSM s.d.).

Elle comporte :

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

La matériovigilance est régie par différents textes en France depuis 1994 : la loi 9443 du 18 janvier 1994, les décrets du 16 mars 1995, et 15 janvier 1996, les arrêtés du 2 septembre 1996, 10 février 1997.

III.2.2.2. Effets indésirables soumis à déclaration

Les articles L.512-2 et R.665-49 précisent que les incidents soumis à déclaration sont les événements indésirables graves. Selon la Commission Nationale de Matériovigilance, un incident ou risque d'incident est considéré comme grave lorsqu'il :

- a entraîné le décès
- a mis en jeu le pronostic vital
- a entraîné une incapacité importante ou permanente
- a nécessité une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- a nécessité une intervention médicale ou chirurgicale
- est à l'origine d'une malformation congénitale

L'article R-665-50 définit les signalements facultatifs comme :

- Réaction nocive et non voulue se produisant lors de l'utilisation d'un dispositif médical conformément à son utilisation,
- Réaction nocive et non voulue résultant de l'utilisation d'un dispositif médical ne respectant pas les instructions du fabricant
- Tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical. (Allorent 2004)
- Tout indication erronée, omission ou insuffisance dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance.

III.2.2.3. Circuit de la déclaration

Le circuit de la déclaration d'incident ou risque d'incident de matériovigilance met en jeu différents acteurs (Figure 3)

Les personnes soumises à la déclaration obligatoire sont les utilisateurs qui sont assimilés aux professionnels de santé, les patients étant exclus de circuit obligatoire, les fabricants et les tiers qui sont représentés par les distributeurs, les responsables de la mise sur le marché.

Les signalements émanant de ces personnes sont transmis auprès du correspondant local de pharmacovigilance qui est désigné volontairement et pour tous les dispositifs médicaux. Son rôle est multiple :

- il transmet sans délai au Ministre chargé de la santé les déclarations d'incident ou risque d'incident obligatoires,
- il transmet chaque trimestre les incidents soumis à déclaration facultative au Ministre chargé de la santé,
- il informe les fabricants des signalements qui lui sont parvenus,

- il conduit des enquêtes spécifiques sur la sécurité des DM. (Allorent 2004)

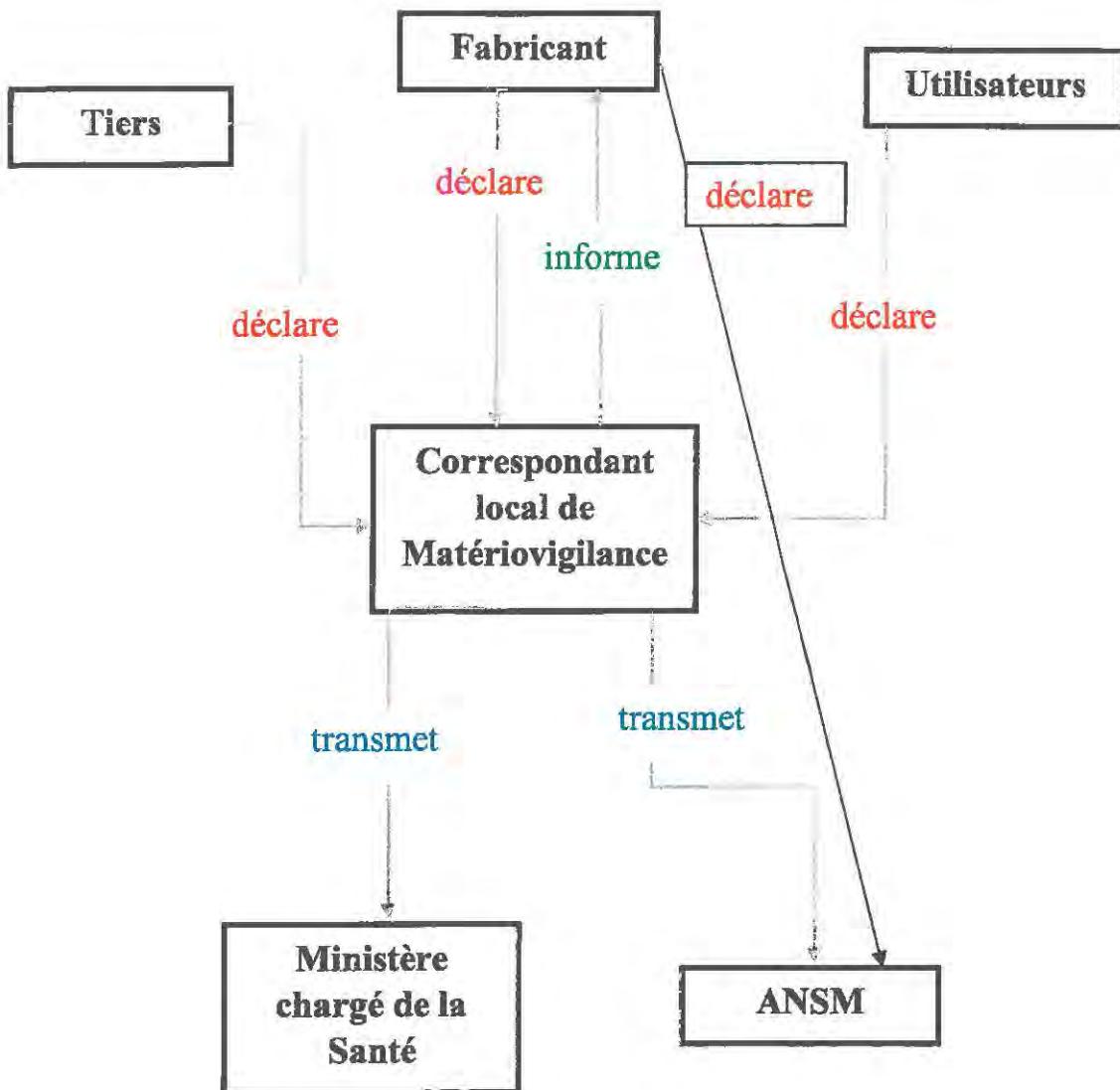


Figure 3 : circuit des déclarations de matériovigilance

III.2.3. Anomalies avant l'utilisation chez le patient

Les anomalies non-cliniques ou les non-conformités répertorient tous les problèmes qui surviennent avant la pose du dispositif chez le patient. On peut citer, dans ce cadre-là, toute anomalie provenant des fournisseurs de matériaux, anomalies survenant pendant la livraison, le stockage, défaut de packaging, notice, étiquetage, tout incident survenant pendant la conception, la stérilisation, tous les retours clients avant utilisation. Par exemple, le chirurgien peut se rendre compte qu'un sachet stérile contenant un implant est ouvert dans la boîte

conduisant à une perte de stérilité probable. Ce n'est pas un incident car l'implant n'a pas été posé, mais c'est un risque d'incident qui aurait pu avoir de graves conséquences pour le patient si le chirurgien n'avait pas remarqué cette anomalie. C'est pourquoi, ce cas est un cas de matériovigilance.

Les anomalies se définissent par un écart entre la situation attendue selon le système qualité du fabricant et la situation existante. La mise en place et l'application de système qualité va donc permettre de détecter ces signaux. Une non-conformité va être une non-satisfaction à une exigence spécifiée dans un référentiel ou une réglementation.

Les signaux émis hors du site fabricant vont être recueillis grâce aux réclamations client qui sont des communications écrites, électroniques ou verbales faisant état des déficiences relatives à l'identité, la qualité, la durabilité, la fiabilité, la sécurité ou les performances d'un dispositif médical commercialisé.

III.2.4. Post-Market Clinical Follow-up

Les études PMCF sont des études conduites après l'obtention du marquage CE et qui ont pour but de répondre à des questions spécifiques relatives à la performance et la sécurité clinique (par exemple les risques résiduels) d'un dispositif lorsqu'il est utilisé dans les conditions définies par le marquage CE. La méthodologie choisie pour conduire ces études peut être différente selon la question posée, comme nous allons le détailler dans les paragraphes suivants (Figure 4).

La mise en place des études de Post-Market Clinical Follow-up se justifient par différentes questions :

- le caractère innovant du dispositif
 - un changement significatif du produit ou de son usage attendu
 - un produit à haut risque
 - une population cible à haut risque
 - une sous-population non étudiée
 - un ou des risques identifiés dans la littérature sur un dispositif équivalent
 - la volonté d'obtention de plus d'information sur la sécurité et la performance de l'implant.
- (Meddev 2012).

Recherche clinique

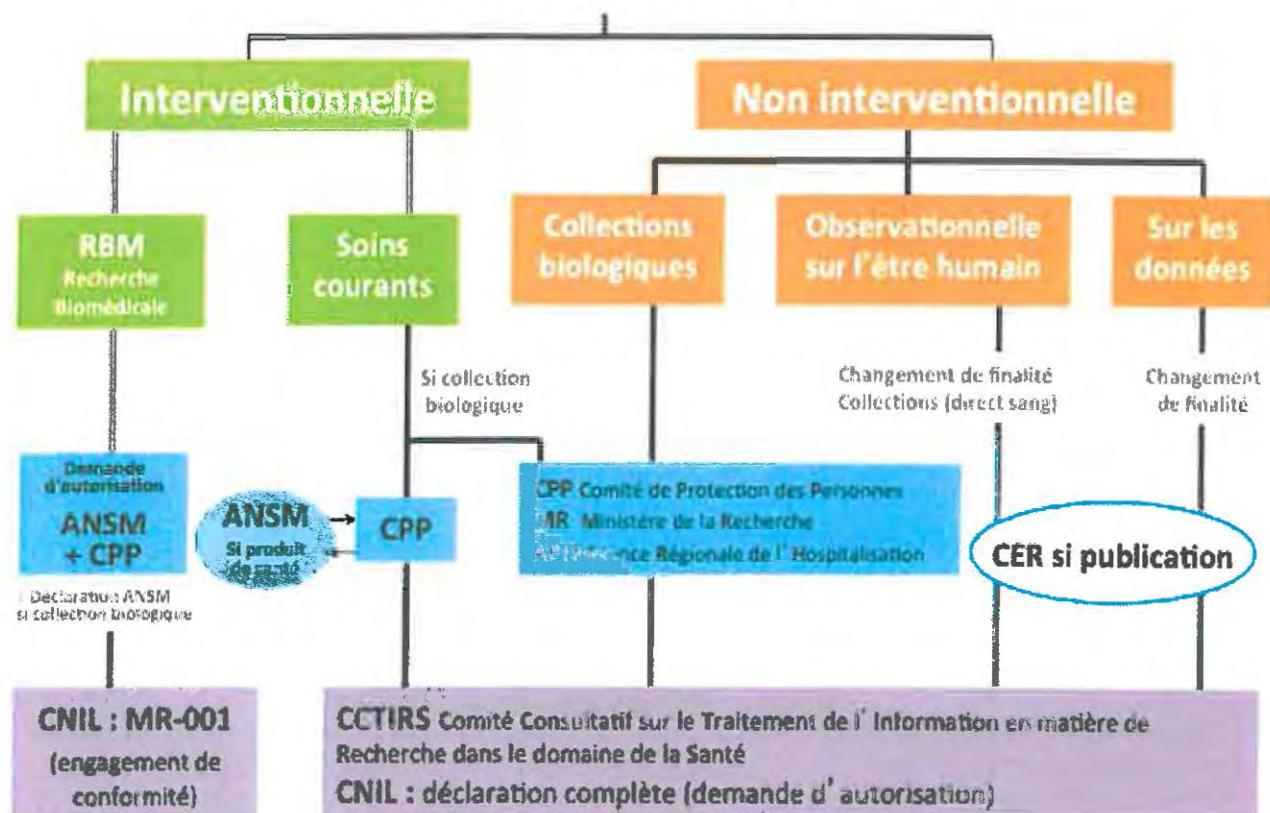


Figure 4 : les différents types de recherche clinique (Centre hépatobiliaire Paul Brousse s.d.)

III.2.4.1. Etude interventionnelle

On parle d'étude interventionnelle lorsqu'il y a intervention sur la recherche et non sur les soins. Il existe deux types de recherche interventionnelle.

III.2.4.1.1. Recherche biomédicale

Selon l'article L1121-1 du CSP, on parle de Recherche Biomédicale (RBM) lorsqu'on impose une contrainte à la personne saine ou malade par rapport à son suivi habituel par exemple un examen d'imagerie supplémentaire par rapport à la prise en charge normal. On parle aussi de RBM lors le choix de la stratégie thérapeutique est imposée par la recherche.

Dans le cadre des dispositifs médicaux, Les essais cliniques interventionnels portant sur un dispositif médical (DM) sont entendus comme tout essai clinique, ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif. Les recherches interventionnelles nécessitent l'avis favorable du Comité d'éthique, le CPP (Comité de Protection des Personnes) et conjointement, l'autorisation de l'ANSM (

Figure 4). Le CPP est choisi par le promoteur de l'étude.

Comme pour toutes les études, l'autorisation de la CNIL concernant les données à caractère personnel recueillies pendant l'étude sera nécessaire, mais dans le cadre de la RBM (Recherche Biomédicale), on pourra avoir recours à la procédure MR001 (ANSM 2013). C'est une procédure simplifiée. En effet, les recherches biomédicales étant conduites dans le cadre d'exigences législatives et réglementaires selon des méthodologies standardisées, la Commission, en concertation avec le Comité Consultatif a estimé qu'il était possible de simplifier la procédure en adoptant une méthodologie de référence. Elle couvre tous les traitements des données personnelles mis en œuvre dans le cadre de recherches biomédicales y compris les essais pharmacogénétiques (une partie sur les données des sujets de l'étude et une partie sur les investigateurs et autres professionnels participant). Cela permet à l'organisme de n'adresser à la CNIL qu'un engagement de conformité à la dite méthodologie. (CNIL 2010)

III.2.4.1.2. Suivi de soins courants

C'est un type de recherche interventionnelle créé par la loi de 2004, définie comme suit par l'article L1121-1-2 du CSP : « recherches, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des

modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis du comité mentionné à l'article L1123. »

L'objectif de ces essais est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est à dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications.

Les modalités particulières de surveillance mises en œuvre dans les recherches de soins courants ne comportent que des risques et des contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche. La procédure est donc allégée et ne nécessite que l'avis favorable du CPP et non l'autorisation de l'ANSM. Pour le traitement des données à caractère personnel, il est nécessaire d'obtenir l'avis favorable du CCTIRS et l'autorisation de la CNIL (Figure 4).

L'information des personnes participant à l'étude fait l'objet d'un document écrit soumis au comité de protection des personnes concerné (ANSM 2013).

III.2.4.2. Etude non-interventionnelle

Les études non-interventionnelles sont les études cliniques dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Le dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro est utilisé conformément à la notice d'instruction ou à la notice d'utilisation, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. L'affection du malade à une stratégie médicale donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante, la décision d'utiliser le DM ou DMDIV est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude (ANSM 2013).

La définition de la recherche non interventionnelle a été établie par la directive européenne 2001/20/CE, et ne concernait que la recherche sur les médicaments. C'est la transposition en droit français qui a inclus les autres produits de santé dont les dispositifs médicaux et précise que ceux-ci doivent être utilisés conformément à la notice d'utilisation ayant reçu le marquage CE.

On va avoir trois types de recherche non-interventionnelle :

- la recherche sur les prélèvements ou collections biologiques pour laquelle il faut obtenir l'avis favorable du CPP. Les collections doivent être déclarées par ailleurs au MESR (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche) et à l'ARH (Agence Régionale

d'Hospitalisation). C'est une nouveauté de la loi de bioéthique. Les recherches sur prélèvements ne doivent impliquer, pour le patient, aucune contrainte supplémentaire. Le travail scientifique se fera sur les seuls prélèvements, ce qui n'empêche pas l'utilisation des données cliniques de son dossier. Si une recherche biologique implique de faire des prélèvements supplémentaires au patient, non utiles à sa prise en charge diagnostique ou thérapeutique, cette recherche est, ipso facto, classée en recherche interventionnelle. (CHRU Besançon s.d.)

- la recherche observationnelle sur l'être humain : Etude dans le cadre duquel le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies.
- la recherche sur les données : Il n'y a aucune action sur le patient, elle est de ce fait non interventionnelle. L'avis de la CNIL sera nécessaire en cas de création d'un fichier informatisé de données. De plus, l'avis d'un comité d'éthique serait envisageable en cas de publication.

Dans ces trois cas, il faut suivre le chemin CCTIRS et CNIL pour avoir l'autorisation de mettre en œuvre la recherche. (CHRU Besançon s.d.)

III.2.4.3. Difficultés rencontrées pour la mise en place d'une étude clinique

III.2.4.3.1. Délai d'obtention des autorisations

L'obtention de l'autorisation à démarrer l'étude comporte, dans notre cas (étude non interventionnelle observationnelle) deux phases :

- la soumission au CCTIRS auquel il faut envoyer un dossier papier. Celui-ci rend un avis favorable ou non dans un délai d'un mois. L'avis favorable est indispensable à la déclaration du dossier à la CNIL.

- la soumission à la CNIL qui se présente sous forme de dossier électronique qui permet ou non d'obtenir une autorisation. Le délai de réponse est de deux mois renouvelable une fois. Le problème rencontré est qu'il est nécessaire de relancer plusieurs fois chacune de ces deux instances et tout particulièrement la CNIL. En effet, le délai imparti n'est pas toujours respecté et l'absence de réponse de sa part équivaut à un rejet du dossier. Dans ce cas là, le gestionnaire de l'étude est obligé de resoumettre son dossier et la perte de temps a des conséquences sur le démarrage de l'étude.

III.2.4.3.2. Durée de suivi d'un DM de classe III

Un implant de classe III, type implant cervical pour reprendre l'exemple utilisé dans cet écrit, a une durée de vie attendue de dix ans, c'est pourquoi, lors de la mise en œuvre d'une étude pour suivre les performances et la sécurité du dispositif, il est nécessaire que le suivi soit de dix ans après l'inclusion du patient. Ce temps important de suivi peut engendrer certaines difficultés à la mise en place de l'étude.

La première difficulté va concerner le patient, en effet, après avoir reçu l'opération, l'état de celui-ci s'améliore et il sera difficile pour lui de s'astreindre à un suivi régulier de dix ans, n'en voyant pas l'intérêt. Il en va parfois de même pour le chirurgien, qui ne convoque pas son patient systématiquement s'il n'y a pas de complication majeure. De plus, concernant ce type de chirurgie, les révisions et échec de l'implant surviennent après plusieurs années.

Tous ces éléments peuvent conduire à un nombre relativement important de perdus de vue et de données manquantes. C'est pourquoi, la mise en œuvre de telles études peut être lourde et nécessite un monitoring important. Tout particulièrement dans le cas des études observationnelles. En effet, dans ces cas-là le gestionnaire de l'étude ne doit pas imposer de suivi ou de contraintes supplémentaires au patient ou à l'investigateur, il faut donc un calendrier d'étude assez souple pour laisser le temps au chirurgien de revoir ses patients dans les délais qu'il a l'habitude de pratiquer mais qui permet tout de même une analyse pertinente avec des données suffisantes.

III.2.4.3.3. Recrutement des investigateurs

L'adhésion des investigateurs potentiels au protocole n'est également pas chose facile. Tout d'abord, il y a toujours la peur que le temps passé à la conduite de l'étude empiète trop sur leur travail. En effet, la gestion d'une étude nécessite une logistique rigoureuse, avec le remplissage régulier de l'e-CRF pour chaque patient inclus, le suivi.

Un autre point critique est l'information des patients. Le chirurgien craint d'inquiéter ces derniers qui pourraient assimiler le fait d'une nécessité de surveillance à un danger potentiel accru de cet implant par rapport aux autres. En France, ce type d'étude n'est pas encore très développé, les patients n'ont donc pas cette culture de participation à une étude en tant que « procédure normale ». Parfois le mot « étude » est confondu avec « essai » et il y a cette notion de test qu'on va réaliser sur leur personne avec un produit qui selon eux, ne serait pas au point.

III.2.4.3.4. Recueil des données d'une étude observationnelle

Tout d'abord, il est difficile en rédigeant le protocole de trouver la limite entre l'interventionnel et le non-interventionnel. En effet, une étude de suivi observationnelle ou non interventionnelle implique que le chirurgien réalise sur le patient le suivi habituel et que par conséquent, le promoteur de l'étude n'impose pas de contrainte supplémentaire. Or, en pratique, le chirurgien opère son patient et le revoit parfois une fois après l'intervention, mais en général, si le patient va bien, il ne retourne pas voir son chirurgien. Une étude nécessite cependant d'être cadré à minima, avec un calendrier d'étude pour pouvoir recueillir des données cohérentes et les exploiter.

III.3. Conséquences des signaux recueillis et mesures à mettre en place

La surveillance active ou passive du dispositif médical, c'est-à-dire, tous les retours qui sont effectués auprès du fabricant ou les mesures de surveillance spécifiques que celui-ci a mis en place, vont conduire à la détection de signaux sur le produit. En fonction de la fréquence et de la gravité de ces signaux, les conséquences peuvent être multiples.

III.3.1. Décision prise par le fabricant

Si le problème est ponctuel, le plus souvent, il n'y aura pas d'action corrective car cela ne remet pas en cause la conception ou la fabrication. On parlera d'incident isolé.

Il peut arriver qu'un incident survienne plusieurs fois. En fonction de la nature de cet incident mineure, ou grave, le fabricant va être amené à revoir la conception ou les procédures de fabrication. L'analyse des risques devra être reprise en mentionnant ce problème et en spécifiant les solutions adoptées.

Il pourra s'agir aussi simplement d'ajouter une recommandation ou une complication dans la notice d'instruction du dispositif.

III.3.2. Décision prise par l'autorité

L'ANSM est susceptible de retirer du marché, interdire ou restreindre la mise sur le marché ou la mise en service d'un dispositif médical, y compris en fixant les conditions relatives à son utilisation ou à la qualification du personnel en charge de cette utilisation.

Les différentes décisions possibles sont, de la plus à la moins importante :

- interdiction d'utilisation totale ou partielle
- modification de la catégorie du DM
- rappel ou retrait du DM ou du lot
- recommandation de maintenance ou de suivi
- modification du DM impliqué
- modification du parc de DM
- modification du système d'assurance qualité
- modification du conditionnement ou de la stérilisation
- aucune action

Partie 2 : Application à un dispositif
médical de classe III, type implant
inter-somatique – Cage CCE®

I. Pathologies cervicales

I.1. Rappel anatomique

Le cou, qui porte la tête pesant en moyenne trois kilogrammes, est constitué de sept vertèbres cervicales. Celles-ci relient la tête au tronc et permettent la traversée d'éléments vitaux tels que nerfs et vaisseaux. La partie cervicale de la colonne vertébrale est la plus mobile, autorisant des mouvements d'avant en arrière et des mouvements latéraux. Entre chaque vertèbre se trouvent les disques intervertébraux qui constituent une surface de glissement entre les pièces osseuses. (Mekieje Tumchou Maï 2008)

I.2. Pathologies visées par la cage CCE

I.2.1. Arthrose cervicale

L'arthrose cervicale ou cervicarthrose est une arthrose c'est-à-dire la dégradation du cartilage du rachis cervical. Elle est très fréquente après 40 ans car une des causes fréquentes de la maladie est la sénescence. La cervicarthrose se complique souvent en NCB (Névralgie cervico-brachiale).

L'arthrose cervicale se caractérise par une perte d'eau due à une dégradation des protéines entraînant une perturbation du gradient électrochimique. Ceci rend le disque intervertébral moins déformable et par conséquent qui mettra plus de temps à retrouver sa forme initiale lors de chacun des mouvements. Il va donc y avoir pour conséquence un pincement du disque (Figure 5).

L'arthrose est plus fréquente à l'étage inférieur c'est-à-dire entre les vertèbres C3 et C7.

Il existe différentes formes cliniques qui peuvent être des cervicobrachialgie, cervicocéphalgie, cervicoscapulalgie, cervicodorsalgie ou des formes compliquées telles que la névralgie cervico-brachiale ou NCB et l'insuffisance vertébrobasilaire. (Mekieje Tumchou Maï 2008).



Figure 5 : Arthrose cervicale : clichés standards. A. De face. B. De profil. C. De trois quarts. Arthrose inter somatique C5-C6 avec pincement discal important (Mekieje Tumchou Maï 2008)

I.2.2. Hernies cervicales

La hernie discale est la deuxième cause de toutes les atteintes discales. Elle se définit comme la sortie du noyau centrale mou du disque vertébral due au déchirement de la structure fibreuse entourant ce disque. Cette lésion a pour cause la perte de flexibilité et d'élasticité des disques qui survient avec l'avancée en âge. (Medtronic 2014)

Décrivées initialement par Mixter et Barre, elles sont scindées en deux entités : les hernies « molles » précoces et les hernies « dures », plus tardives. Elles peuvent être asymptomatiques, mais selon leur volume et leur localisation, elles peuvent être à l'origine de cervicalgie ou de névralgie cervico-brachiale (NCB) par compression de la racine du nerf ou plus rarement par atteinte de la moelle épinière.

I.2.3. Sténose cervicale

La sténose rachidienne cervicale est causée par le rétrécissement du canal rachidien qui résulte généralement d'une prolifération osseuse ou tissulaire, du vieillissement. Ainsi, une compression des nerfs peut se produire, la moelle épinière peut également être affectée.

Les symptômes sont très semblables à ceux de la hernie discale, à la différence que la sténose est un processus chronique d'évolution lente. Elle se manifeste par une douleur lancinante telle un choc électrique, une perte de sensibilité, de la faiblesse, des sensations de brûlure, des fourmillements et des picotements dans les bras.

Le diagnostic se fait tout d'abord par un examen physique complet. Un examen neurologique permet d'évaluer la compression chronique des racines nerveuses. Les examens radiologiques (radiologie, scanner, IRM) permettent de confirmer le diagnostic. (Medtronic 2014)

I.3. Traitements

En premier lieu, des traitements physiques sont proposés soit le repos complet, la réalisation régulière de traction, la physiothérapie par ionisation, les manipulations vertébrales.

Le traitement conservateur est préconisé en première intention. Il consiste en la limitation des contraintes mécaniques par le repos, les orthèses, l'éducation posturale et ergonomique, et aussi les traitements médicamenteux par cinq grandes familles pharmacologiques : les antalgiques classiques ou morphiniques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes, les myorelaxants et certains antiépileptiques. Pour les hernies par exemple, le but est d'en attendre la résorption naturelle en limitant la douleur du patient pour favoriser une meilleure qualité de vie.

C'est en seconde intention seulement qu'interviennent les traitements chirurgicaux lorsque certaines conditions sont réunies, c'est-à-dire, en cas de bonne corrélation radio-clinique. Un traitement chirurgical n'est envisagé qu'après échec du traitement médical bien conduit pendant plus d'un mois.

Le diagnostic de NCB par hernie discale doit être confirmé par un scanner ou une IRM et la corrélation entre la lésion visible et la symptomatologie doit être bien établie.

La chirurgie est aujourd'hui le plus réalisée par abord antérieur, selon différentes techniques :

- l'intervention de Smith-Robinson qui consiste en une discectomie complétée par une arthrodèse qui indiquée pour les hernies dures ou molles,
- la discectomie-arthrodèse complétée par une ostéosynthèse qui permet d'améliorer le taux de fusion des disques par arthrodèse,

- la discectomie simple sans greffe de Hirsh, plus simple et plus rapide,
- le remplacement prothétique discal,
- la discectomie-arthrodèse par cage intersomatique. Les implants sont en céramique, hydroxyapatite, polyméthyle de méthacrylate, en titane, en PEEK. Cette technique sera détaillée dans un paragraphe ultérieur concernant la cage cervicale CEE®.
- l'implantation d'une cale inter-épineuse entre les apophyses pour empêcher le pincement des nerfs, (Medtronic 2014)

Il existe différentes techniques avec différentes voies d'abord : postérieure, antérolatérale, latérale de Verbiest. (Mekieje Tumchou Maï 2008)

Les deux techniques chirurgicales les plus couramment utilisées aujourd'hui sont l'arthrodèse cervicale et la pose d'une prothèse discale cervicale, ce qui est valable pour les deux pathologies présentées ci-avant (hernie et sténose).

I.3.1. L'arthrodèse cervicale

Le chirurgien procède à un rabotage des extrémités des vertèbres et une cage est implantée à la place du disque. Cette cage est un implant qui permet la soudure de la vertèbre inférieure et de la vertèbre supérieure. L'espace intervertébral est donc intact mais la mobilité est supprimée au niveau de ces deux vertèbres.

Le fait d'immobiliser deux disques constraint les autres à travailler plus et ainsi à s'user précocement. (Centre du rachis d'angers s.d.)

I.3.2. La prothèse cervicale

L'avantage de ce type de chirurgie est qu'elle conserve la mobilité des disques opérés et permet ainsi de restreindre les contraintes sur les autres disques des niveaux inférieurs et supérieurs et donc de ne pas précipiter leur usure.

Le disque est enlevé, une prothèse en titane, hydroxyapatite ou autre matériau est fixée entre les vertèbres sus et sous-jacentes.

Figure 6). La pose se fait de la même manière que pour une cage classique. (Centre du rachis d'angers s.d.)



Figure 6 Prothèse de disque et arthrodèse par cage chez un même patient (Centre du rachis d'angers s.d.)

Technique opératoire :

Toute technique par voie antérieure à travers le disque intervertébral (ablation complète du disque) nécessite un geste d'arthrodèse associée soit à l'aide d'un matériel biocompatible ("cage intersomatique") soit à l'aide d'une greffe osseuse (le plus souvent greffon d'os iliaque prélevé sur le bassin). On y associe parfois la mise en place d'une plaque en avant des disques.

Nous prendrons l'exemple d'un traitement chirurgical d'une Hernie Discale Cervicale.

La durée de l'intervention est variable selon la technique opératoire, la complexité du geste à réaliser, et la présence de pathologies associées. Elle varie de 40 à 90 minutes en moyenne.

Le patient est allongé sur le dos, sur une table spécifique à la chirurgie rachidienne.

Un contrôle radiographique est effectué avant l'intervention pour centrer l'ouverture de la peau en regard du niveau lésionnel. L'ouverture cutanée est de quelques centimètres (environ 5 cm) au niveau du cou.

Une fois la peau ouverte, le chirurgien écarte le muscle sterno-cléido-mastoïdien, afin de trouver un passage entre les gros vaisseaux du cou en arrière (artère carotide externe) et le tractus aéro-digestif (œsophage et trachée) en avant. On aborde alors la face antérieure du rachis, ainsi que le disque lésé (Figure 7).



Figure 7 : Vue durant l'intervention sur le disque

Après avoir confirmé par une radiographie qu'il est sur le bon disque, il va pouvoir l'enlever complètement (une discectomie) à l'aide d'instruments spéciaux adaptés à ce type de chirurgie, le but étant de retirer tout le disque, et, donc la hernie discale à l'origine de la douleur. Une fois la hernie retirée, on remplace le disque par un matériel particulier, une cage intersomatique entre les 2 vertèbres qui sera rempli soit de morceaux d'os (greffon) pris ailleurs (sur la crête iliaque), soit d'os artificiels (substitut osseux). Au fil du temps, cet os se soude avec les vertèbres du dessus et du dessous et les stabilise (arthrodèse).

Dans certains cas, cette greffe est renforcée par la mise en place d'une plaque vissée dans les 2 corps vertébraux.

On peut, dans certains cas, remplacer le disque malade par une prothèse totale de disque, permettant ainsi de conserver une mobilité à ce niveau.

Cette prothèse permet une récupération immédiate, sans immobilisation contraignante, et une reprise des activités professionnelles plus rapide.

Une immobilisation par un collier cervical mousse est débutée juste après l'intervention, dont la durée est variable en fonction de la technique chirurgicale utilisée. (Institut Parisien du Dos 2013)

I. Cage CCE®

I.1. Description

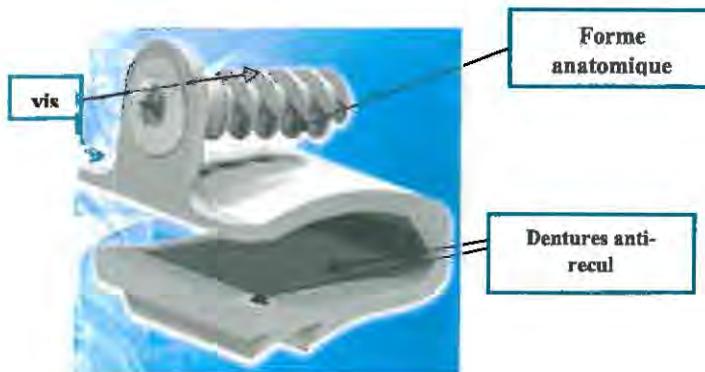


Figure 8. Cage Cervicale Elastique®

La Cage Cervicale Elastique CCE® est un implant du rachis cervical destiné à être placé entre deux vertèbres cervicales pouvant aller de C3 à C7. C'est une petite cage dont la largeur va de 14 à 16 mm, la profondeur va de 12 à 14 mm et la hauteur de 5 à 7 mm.

Elle est en titane revêtu d'hydroxyapatite pour permettre une meilleure intégration osseuse. L'ancrage primaire dans l'os se fait grâce à des dentures anti-recul, la vis en titane revêtue d'HAP permet une fixation sécurisée de la cage (Figure 8).

La Cage CCE® est un implant de classe III. La classification a été effectuée selon l'annexe IX de la directive 93/42/CE et se justifie comme suit : l'implant est destiné à un usage à long terme suivant la définition donnée dans l'annexe IX. De plus, il s'agit d'un dispositif invasif de type chirurgical, implantable, non actif. On applique donc la règle 8 de la classification de la directive : « tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb [...], sauf s'ils sont destinés à avoir un effet biologique ou être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III ». Etant revêtue d'HAP, CEE® est donc un implant de classe III. (Parlement Européen 2007)

I.2. Fonctionnalité, performance attendue

La Cage Cervicale Elastique est utilisée dans le cas d'une arthroplastie du rachis cervical entre les niveaux C3 et C7.

Elle permet de réduire la douleur due à l'arthrose, sténose ou hernie tout en conservant un minimum de mobilité au niveau du cou.

Les implants de ce type ont été conçus pour pallier aux complications engendrées par une discectomie simple sans cage.

La conception de cette cage a été guidée par la recherche de stabilisation du rachis cervical et la recherche d'une mobilité contrôlée qui permettent au rachis de conserver une fonctionnalité dynamique.

Le design du dispositif lui permet de fonctionner comme un absorbeur de chocs. Ceci va permettre de prévenir la dégénérescence accélérée des segments adjacents au niveau opéré.

La différence que présente la cage CCE® par rapport aux autres cages est que dans son cas, on ne va pas rechercher de fusion avec les disques.

Sa conception plutôt simple permet au chirurgien de réaliser une technique opératoire facile par voie d'abord antérieur.

Il existe trois hauteurs de cage (5, 6 et 7mm), pour chaque hauteur, on trouve quatre surfaces différentes (12x10mm, 14x12mm, 16x14mm, 18x16mm). Et il y a cinq longueurs de vis (12, 14, 16, 18 et 20mm). Cette déclinaison de taille permet de répondre aux indications revendiquées.

II. PMS de la cage CCE®

II.1. Matériovigilance

La matériovigilance et les retours clients font partie intégrante de la post-marketing surveillance. Pour des raisons de confidentialité, les exemples ne seront pas cités dans cette partie.

II.2. Données cliniques sur dispositifs équivalents

II.2.1. Les équivalents au sens du Meddev 2.7.1

On définit tout d'abord les critères d'équivalence sur l'implant objet de l'évaluation clinique (Tableau 1).

Tableau 1 : Critères d'équivalence du dispositif CCE® selon le Meddev (Groupe l épine 2014)

Manufacturer	Groupe Lépine
Trade Name	Elastic Cervical Cage®
Equivalence criteria (MEDDEV 2.7.1)	<p>Clinical criteria Indications: slipped disc, symptomatic degenerative disc Site of application: cervical rachis (level C3 to C7) Patient population: Patient requiring cervical arthrodesis Expected performance: restore cervical height, preserve cervical dynamism</p> <p>Biological criteria Materials in contact with the same body fluids/tissues: - Titanium alloy TA6V (ISO 5832-3) - Hydroxyapatite powder (ASTM F1185, ISO 13779) - Titanium powder (ASTMF 1580)</p> <p>Technical criteria Hydroxyapatite coating</p>

L'étape suivante est la synthèse de l'art antérieur où on recherche les dispositifs potentiellement équivalents et selon les critères retenus, on définit la liste de ces équivalents (Tableau 2).

Tableau 2 : Liste des équivalents de CAGE CERVICALE ELASTIQUE⁷ (Groupe l'épine 2014)

Manufacturer	Research date	Source (url / commercial doc / other)
B. Braun	04/07/12	http://www.bbraun.com
Synthès	04/07/12	http://www.synthesprodisc.com
Biomet	04/07/12	http://www.biomet.com/spine/
Euros	04/07/12	http://www.euros.fr
Scient-X	04/07/12	http://www.scient-x.com
Mathys	04/07/12	http://www.mathysmedical.com
Orthomed	04/07/12	http://www.orthomed.fr
Zimmer	04/07/12	http://www.zimmer2.eu
Surgic	04/07/12	http://www.surgi-c.com
Medicrea	04/07/12	http://www.medicrea.com
LDR	04/07/12	http://www.ldrmedical.com

Pour chacun de ces équivalents, on compare ses caractéristiques au dispositif évalué, tel que le montre le Tableau 3.

Tableau 3 : Équivalence de l'implant concurrent par rapport à CCE® (Groupe lérine 2014)

Manufacturer	SurgiC	
Trade name	DCI®	
Characteristics	<p>The DCI® is a cervical stabilization system that provides an alternative to fusion or total disc replacement. The DCI® offers controlled, restricted motion in axial compression and flexion. The slow, natural transition to post-op biomechanics offers adjacent segment protection.</p> <p>Raw material : Titanium alloy</p>	
Indications	<p>The DCI® implant is indicated for anterior implantation into the cervical disc space at 1 to 3 levels from C3 to C7 and controls segmental motion in cases of cervical disc herniation, cervical disc degenerative disease (DDD) and cervical canal stenosis (central or foraminal) with or without myeloradiculopathy in patients with or without neck pain.</p>	
Equivalence criteria (MEDDEV 2.7.1)	<p><u>Clinical equivalence</u></p> <p>Same indications Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Same site of application Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Same patient population Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Same expected performance Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p><u>Biological equivalence</u></p> <p>Same materials in contact with the same body fluids/tissues. Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p><u>Technical equivalence</u></p>	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p>
Is the medical device equivalent according to the criteria of the MEDDEV 2.7.1?	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p>	

On répète le même tableau pour chaque équivalent.

Dans le cas de l'implant CCE®, aucun dispositif n'est strictement équivalent. Une revue de la littérature est tout de même réalisée sur les dispositifs s'apparentant le plus à la cage cervicale élastique. C'est le cas de l'implant DCI®, qui ne diffère que par le matériau. Bien évident, c'est une différence à prendre en compte ; en revanche, les biocompatibilités du titane et de l'HAP de CCE® ayant été validées, on peut considérer la cage CCE® comme biologiquement sûre, et se focaliser sur les autres caractéristiques lors de la revue des publications.

Cependant, cela ne sera pas suffisant pour juger de la performance et de la sécurité de l'implant évalué. C'est pourquoi une étude clinique spécifique de surveillance est mise en place.

II.2.2. Méthodologie de recherche

On effectue une revue de la littérature sur l'implant objet de l'étude. Il est rare de trouver des publications si le fabricant n'a pas mené d'étude spécifique. Cependant, il est possible que les chirurgiens orthopédistes aient publié des données. La méthodologie est la même que celle que nous allons voir concernant la recherche des données cliniques sur les équivalents.

Une fois la liste des équivalents établie et les critères d'équivalence bien définis pour chaque implant concurrent, on sélectionne tous les équivalents stricts au sens du MEDDEV 2.7.1. S'il n'y en pas, on sélectionne le ou les implants les plus pertinents.

Sur ces dispositifs choisis, on effectue une revue rigoureuse de la littérature, en recherchant toutes les publications y faisant référence. Pour cela, les sources sont diverses :

- Site web des concurrents,
 - Pubmed (équation de mots clés définis et réutilisés pour chaque mise à jour du document)
- Ex : Cervical cage DCI®: dynamic[All Fields] AND cervical[All Fields] AND implant[All Fields]
- Registres nationaux,
 - Sources web secondaires s'il n'y a pas de résultat.

Parmi les articles présélectionnés, on ne retiendra que ceux qui nous permettront d'évaluer cliniquement le dispositif, c'est-à-dire ceux qui mentionneront le nombre de sujets inclus dans l'étude (on ne prendra pas les études de case-report), la proportion d'hommes et de femmes, l'indication ; les critères de jugement doivent inclure des critères cliniques (scores fonctionnels par exemple). Il doit être fait état des données de survie de l'implant (taux de reprises ou pourcentage de survie à n années), la durée de suivi et le nombre de perdus de vue (Tableau 4).

Tableau 4 Tableau de résultats des données cliniques issues de la littérature

Author Year medical Device	N	Age (mean) Gender	Indications	Follow- up (min – max)	Lost to Follo w-up Death	Survival Clinical or radiological results	Complications /comments
Matge 2009 Cervical cage DCI®	104	Mean 50 years (32-79) 57% women	- 85.6% cervical disc herniation - 35% cervical canal stenosis - 24% cervical degenerative disease	12 months for 41 patients	NR* Death NR	<u>Clinical evaluation:</u> VAS neck** : Preop : 6 pts Postop: 3 pts Satisfaction: 85% satisfied patients <u>Radiologic evaluation:</u> No fusion No distortion nor breakage	One case of migration (expulsion) due to wrong sizing during the learning curve (first patient)

*NR= not reported

II.3. Etude spécifique à mettre en place

Le fabricant peut choisir de détecter le signal de manière active en conduisant une étude clinique avec un protocole adapté à la recherche de signaux spécifiques. La détection de signaux alertant tels que les complications ou les effets indésirables ne sera, la plupart du temps pas l'objet principal de l'étude mais un objectif secondaire. En effet, une étude de surveillance post-marketing va avoir pour objectif premier d'évaluer la performance et la survie de l'implant en vie réelle.

Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs types d'études peuvent être mis en place, interventionnelles ou observationnelles. Cela sera défini en fonction de l'objectif recherché, des moyens octroyés, de la faisabilité par rapport à l'entreprise et du type de dispositif.

Dans le cas de la cage cervicale CCE®, nous optons pour une étude observationnelle pour différentes raisons. Premièrement, l'objectif est de suivre l'implant dans son utilisation habituelle par le chirurgien ; il est donc important de limiter les restrictions pour coller le plus possible avec la réalité. La pose de l'implant et les suivis postopératoires doivent être ceux

habituellement conduits par le chirurgien. Le fabricant recueillera seulement les données obtenues par le biais de ce suivi.

De plus, une étude observationnelle avec peu de critères de sélection des sujets permet d'inclure plus de patients et d'être plus représentatif de la réalité.

On a une meilleure faisabilité aussi sur ce type d'étude, notamment concernant les moyens mis en jeu mais également concernant l'aspect administratif. En effet les soumissions aux autorités sont moins lourdes. Une lettre d'information remplacera le consentement des patients susceptibles d'être inclus dans l'étude. Ceci favorise une meilleure adhésion des investigateurs au protocole.

III. Protocole d'étude clinique post-marketing observationnelle

III.1. Rationalité de l'étude

La mise en place d'une étude post-marketing concernant la cage cervicale CCE® est nécessaire tant sur le plan règlementaire qu'éthique. En effet, il est essentiel pour le fabricant de surveiller ses implants après leur mise sur le marché de ceux-ci, plus particulièrement lorsqu'il s'agit d'un implant de classe III, qui par définition présente certains risques potentiels. Il est important par ailleurs de se conformer à la directive 93/42/CEE qui exige la mise en place d'un système approprié de surveillance post-commercialisation dans le but de surveiller les risques associés à l'utilisation normale du DM en question sur le marché et de vérifier que le rapport bénéfice/risque est favorable pour le patient.

De plus, il faut soulever le fait que l'analyse de la littérature fait état de très peu de données disponibles sur des implants de ce type, l'évaluation en est donc peu documentée.

Le dispositif Cage Cervicale Elastique® présente certains risques a priori. Ce sont les risques dus à la chirurgie en elle-même, (c'est-à-dire fractures, hématomes, pseudarthrose) ainsi que les risques dus à l'implant (migration du dispositif, calcification péri-articulaire, réaction de contact avec l'os).

Le but de cette étude est donc de confirmer la sécurité et la performance de l'utilisation l'implant dans les conditions et aux fins prévues par le marquage CE.

L'étude CCE01 va être mise en place dans ce cadre.

III.2. Matériel et méthodes

III.2.1. Population

III.2.1.1. Critères d'éligibilité

L'étude CCE01, comme discuté précédemment, a pour but de surveiller les performances et la sécurité de l'implant CCE® en vie réelle. Il est donc nécessaire d'être représentatif au niveau des pratiques chirurgicales, de suivi mais aussi au niveau de la population qui fera l'objet de l'étude. Pour cette raison, les critères d'inclusion et de non-inclusion seront peu restrictifs et permettront d'englober tous les patients susceptibles de recevoir ce type de chirurgie : arthrodèse par pose d'un implant inter-somatique type cage cervicale.

Concernant les critères démographiques nous choisirons des adultes des deux sexes.

Pour les critères nosologiques, on se limitera aux indications de l'implant qui sont :

- les atteintes dégénératives du rachis cervical qui sont l'arthrose ou les hernies discales cervicales
- la sténose cervicale engendrant une atteinte clinique radiculaire ou médullaire sur plusieurs segments.

Le diagnostic doit avoir été fait et confirmé par examens radiologiques standards et dynamiques en préopératoire.

Les patients doivent avoir suivi un traitement conservatif dans les conditions optimales d'efficacité (dosage adapté, observance), qui consiste en du repos premièrement, ainsi que la prise d'antalgique, d'anti-inflammatoires ou de corticoïdes.

Comme il s'agit d'une étude observationnelle, l'inclusion se fera sur des patients ayant eu une chirurgie pour la pose de la cage CCE® ou pour lesquels cette chirurgie est programmée, ainsi la chirurgie ne sera pas prévue dans le but de la participation à l'étude.

Concernant la non-inclusion, les patients ayant un pronostic vital raccourci ou ne pouvant recevoir un suivi de 10 ans ne pourront rentrer dans l'étude.

III.2.1.2. Description de la population

Comme nous l'avons vu précédemment, la surveillance post marketing passe par la mise à jour des données cliniques sur les implants définis comme équivalents au sens du Meddev. Ce travail nous a permis par les différents articles trouvés sur les implants du même type, d'appréhender la population ciblée par cette thérapeutique.

Selon les études existantes sur ce type d'implant, les patients ont en moyenne 50 ans, le pourcentage d'hommes est d'environ 45% et celui de femmes est d'environ de 55%. L'indication la plus fréquente pour laquelle est posée une cage cervicale apparaît être la hernie discale cervicale, suivie des sténoses et des pathologies dégénératives du disque cervical.

Au cours de l'étude, le recueil de données préopératoires, données du séjour hospitalier et données de suivi postopératoires nous permettra de réaliser une description précise *a posteriori* de la population étudiée. Grâce à cela, nous pourrons qualifier la population à partir de laquelle les données ont été extraites et vérifier que les critères d'inclusion ont bien été respectés.

Données recueillies :

Données préopératoires :

- Date de naissance
- Sexe
- Situation professionnelle
- Accident du travail (Oui/Non)
- Tabagisme : Oui (si ≥ 10 cigarettes/jour), Non (si < 10 cigarettes/jour)
- Evaluation du type de douleur, d'un déficit de sensibilité, d'un déficit moteur, des réflexes ostéo-tendineux, signes de myélopathie, traitement médicamenteux à visée antalgique
- Courbure cervicale, arthrose des articulaires postérieures, hernie discale molle, processus disco-ostéophytique dégénératif, rétrécissement significatif du canal médullaire, signe de souffrance médullaire sur l'IRM, autres niveaux considérés comme dégénératifs mais qui ne seront pas opérés

Données de séjour hospitalier :

- Date d'intervention
- Opérateur
- Niveau(x) opéré(s)
- Caractéristiques du dispositif médical implanté
- Durée de l'intervention
- Utilisation d'un distracteur cervical intervertébral à broches (type Caspar)
- Utilisation d'un distracteur intersomatique à palettes
- Uncussectomie
- Autre moyen de distraction utilisé
- Cage implantée pré-comprimée
- Traitement post-op prescrit (collier,...)

Données de suivi post-hospitalisation :

Au dernier suivi les données suivantes sont récupérées :

- Date du suivi
- Evaluation de l'évolution du déficit de sensibilité, du déficit moteur, des réflexes ostéo-tendineux, des signes de myélopathie, traitement médicamenteux à visée antalgique
- Décès avec date et cause du décès

III.2.1.3. Nombre de sujets nécessaires

L'objectif du calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN) est double. Tout d'abord il s'agit d'inclure suffisamment de sujets dans l'essai pour avoir une puissance suffisante. Dans notre cas, nous n'effectuons pas un essai comparatif, le but est donc d'avoir une précision suffisante telle que définie a priori de l'étude.

Le deuxième objectif est que tout en ayant suffisamment de patients, nous n'incluions que le nombre nécessaire pour respecter les règles éthiques. En effet, il n'est pas utile de faire subir les contraintes d'un essai à un patient supplémentaire si nous avions défini un besoin minimal suffisant au préalable. Dans le cas de notre étude, ce problème est moindre puisque nous

sommes dans le cas d'une étude observationnelle qui n'impose pas de contrainte supplémentaire au patient par rapport à son suivi habituel.

Calcul du NSN :

- probabilité de survie estimée à 90% à 10 ans
- précision de 5% définie a priori
- risque α de première espèce = 5%

Soit l'intervalle de confiance à 5% de la probabilité de survie de l'implant :

$$IC_{95} = \left[p - z_{\alpha} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} ; p + z_{\alpha} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \right]$$

$$IC_{95} = \left[0,9 - 1,96 \sqrt{\frac{0,9(1-0,9)}{n}} ; 0,9 + 1,96 \sqrt{\frac{0,9(1-0,9)}{n}} \right]$$

Avec : $0,9 - 1,96 \sqrt{\frac{0,9(1-0,9)}{n}} = 0,85$

Soit n :

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,09}{(0,90 - 0,85)^2}$$

$n = 139$

Nous estimons un taux de perdus de vue de 10% durant le suivi de l'étude, il est donc nécessaire de tenir compte de ceci dans le calcul du NSN :

$NSN - 10\% NSN = 139$

$$90\% \text{ } NSN = 139$$

$$NSN = \frac{139}{0,9}$$

$$\boxed{NSN = 154,4}$$

Le nombre de sujets nécessaires à l'inclusion de l'étude est donc de 155 patients.

III.2.2. Objectifs et critères de jugement

III.2.2.1. Objectif et critère de jugement principal

L'objectif principal de l'étude sera l'évaluation de la performance et de la sécurité de la cage cervicale. En effet la notion de performance dans le dispositif médical est plus utilisée que l'efficacité qui, selon le dictionnaire se définit comme le résultat optimal que peut obtenir un matériel. Ici, on le voit comme les résultats attendus de par la conception, les matériaux, la technique de pose de l'implant, ses caractéristiques intrinsèques et extrinsèques.

Afin de répondre à cet objectif, le critère de jugement sera la probabilité de survie de l'implant qu'on définit par rapport au taux de reprises chirurgicales (probabilité de survie = 100% - taux de reprises). On pourra dire qu'il y a reprise lors de toute ré-intervention avec changement de tout ou partie de l'implant, identique ou non au précédent, et quelle qu'en soit la cause.

Lors de la mise en place d'une étude clinique, il est important de ne choisir qu'un seul et unique objectif principal pour pouvoir conclure dessus, à risque a tel que défini a priori, comme nous l'avons fait ici en évaluant la survie de la cage cervicale comme le recommande l'HAS. Cependant, la performance de l'implant n'est atteinte que si le patient voit son examen clinique amélioré. C'est pourquoi nous avons choisi des critères secondaires adaptés à ces questions.

III.2.2.2. Objectifs et critères de jugement secondaires

Au-delà de remplacer une fonction, on attend de l'implant une amélioration symptomatologique des pathologies pour lequel il est indiqué. C'est pourquoi nos objectifs secondaires seront une évaluation clinique, radiologique et la surveillance des effets indésirables.

Pour répondre à cela, les critères de jugement associés des scores et échelles pour l'évaluation clinique :

- L'évaluation de la douleur cervicale sera effectuée grâce à l'utilisation d'une échelle visuelle analogique (Figure 9) allant de 0 à 10. Par souci d'objectivité, le patient n'aura pas la correspondance du score avec la position de sa douleur sur l'échelle.

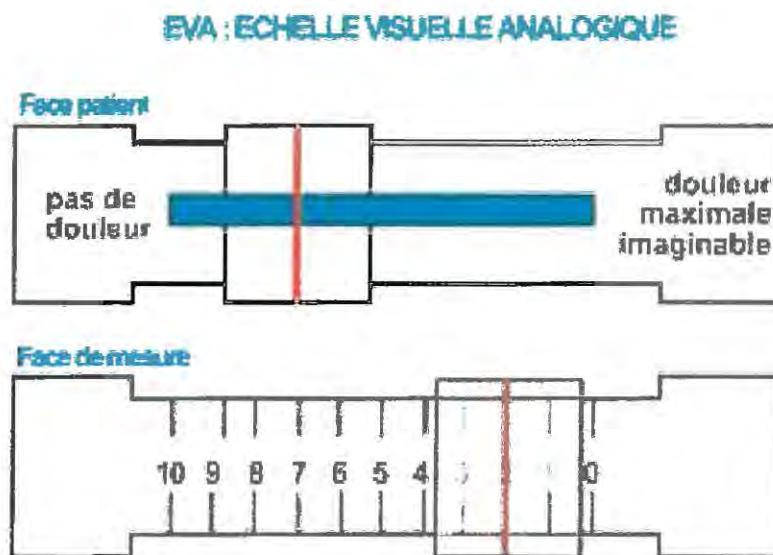


Figure 9 : échelle visuelle analogique (Smartfiche Médecine s.d.)

- La fonctionnalité du rachis sera mesurée grâce au Neck Disability Index (NDI) (Annexe 1) qui est un score fonctionnel allant de 0 à 50 dans l'ordre de croissant d'incapacité. Il est composé de dix rubriques évaluant la douleur, l'impact sur les tâches et activités de la vie quotidienne, sur le travail.

- L'évaluation de la qualité de vie sera effectuée grâce à un questionnaire, l'EQ5D (Annexe 2), composé de cinq sections mesurant l'état physique et psychologique du patient.

On va s'intéresser à la bonne pose et la tenue de la cage par une évaluation radiologique grâce à laquelle on va regarder s'il y a eu migration de l'implant, de la vis, enfouissement du plateau, ostéolyse, contact antérieur. On quantifiera la fréquence de survenue de chaque événement comme critère de jugement.

Enfin, les effets indésirables tels que les hématomes, infections, fractures, complications neurologiques ou thromboemboliques seront recueillis pendant le séjour hospitalier. En post-hospitalier, les effets-indésirables retenus seront les complications sans reprise chirurgicale (douleur, raideur, infection). Là encore nous allons calculer la fréquence de survenue de chaque événement.

III.2.3. Design de l'étude et calendrier

L'étude est une étude ouverte rétro-prospective observationnelle, avec un seul bras, non randomisée, multicentrique nationale en France.

L'étude est rétro-prospective car il y a une antériorité de deux ans sur la pose des cages CCE® par les chirurgiens désignés comme investigateurs. Dans le domaine de l'orthopédie, le recul clinique est une notion très importante, la conclusion de l'étude se fera après un suivi de dix ans, il paraît donc important de prendre en compte les patients qui ont reçu leur chirurgie deux ans auparavant. De plus le nombre de poses par an ne permet pas d'atteindre le NSN très rapidement. Le recueil rétrospectif des données est permis dans le cas présent par le fait que l'étude est observationnelle et que le suivi est le même que le suivi habituel, c'est pourquoi on peut donc directement exploiter les données existantes.

On a choisi de mettre en place une étude observationnelle car l'objectif est d'évaluer l'utilisation du dispositif en vie réelle. Le chirurgien pratique donc son intervention comme il a l'habitude de le faire et assure le suivi recommandé pour ce type de chirurgie. Le gestionnaire de l'étude impose seulement une fourchette de temps dans lequel les différentes observations devront être faites, mais celui-ci est organisé de façon à ce que l'investigateur et le patient n'aient pas de contrainte supplémentaire. Le calendrier de l'étude est donc relativement souple avec cinq visites prévues sur les dix ans de suivi.

	Information du patient	EQ-5D	EVA	NDI	Radio	Indication si reprise
V0	x	x	x	x	x	
V1	ou x	x	x	x	x	x
V2	ou x	x	x	x	x	x
V3	ou x	x	x	x	x	x
V4		x	x	x	x	x

Figure 10 : Flowchart de l'étude

III.2.4. Statistiques

III.2.4.1. Analyse du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été défini comme le taux de survie de la cage CCE®. Pour analyse des données obtenues, nous utilisons la méthode d'analyse de survie qui est la méthode Kaplan-Meier par laquelle on cherche à estimer la distribution de la durée de survie (durée de survie définie comme le taux de reprises chirurgicales. On pourra dire qu'il y a reprise lors de toute ré-intervention avec changement de tout ou partie de l'implant, identique ou non au précédent, et quelle qu'en soit la cause) ou distribution de survie.

Le résultat sera rendu en pourcentage de survie (il aurait pu sous la forme d'un pourcentage de révisions). Il sera nécessaire de préciser le follow-up moyen ou durée de suivi moyenne des sujets pour évaluer la pertinence des chiffres obtenus.

III.2.4.2. Analyse des critères de jugement secondaires

Pour les critères secondaires d'évaluation clinique, les données seront présentées sous forme de moyenne et écart type. (Scores et EVA).

La variation des critères secondaires quantitatifs sera analysée par un test t de Student apparié ou un test non paramétrique apparié (Wilcoxon apparié) en fonction de la normalité ou non de la distribution. Celle-ci se vérifie par un test de Shapiro-Wilk.

Les critères de jugement secondaires qualitatifs (évaluation radiologique, effets indésirables), seront analysés par une mesure de fréquence avec un intervalle de confiance à 5%.

III.3. Information des patients

Nous sommes dans le cas particulier d'une étude rétro-prospective, par conséquent tous les patients ne seront pas informés au même moment dans le calendrier de l'étude. Cependant, aucune donnée ne sera recueillie tant que ce dernier n'a pas donné son accord.

Une note d'information est rédigée (Annexe 3) et sera remise au patient par son chirurgien à la prochaine visite prévue après le démarrage de l'étude. Par exemple, si on démarre l'étude et que le chirurgien voit le patient n°1 lors de sa 3^{ème} visite de suivi à 7 ans après l'intervention, il l'informera que ses données seront recueillies depuis avant son intervention.

Le patient sera informé du type de données recueillies, de la durée de l'étude, que son suivi sera inchangé. Dans le cas de notre étude, qui est une étude observationnelle le patient signe un formulaire de non opposition qui n'est pas un consentement à proprement dit. Il peut se retirer de l'étude à tout moment.

III.4. Mode de déclaration et de soumission

Il s'agit d'une étude observationnelle, donc d'un recueil de données. L'autorisation de mise en place d'un tel protocole ne nécessite pas l'autorisation de l'ANSM ni le passage devant un CPP.

Le caractère critique de cette étude est le traitement des données à caractère personnel. C'est pourquoi, sa mise en œuvre nécessite l'avis favorable du CCTIRS (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé)

En effet, l'étude CCE01 utilise un e-CRF (ou cahier d'observation électronique) qui est la base de données KEOPS avec une double interface, celle du chirurgien et du promoteur. L'investigateur va rentrer ces données au fur et à mesure avec son propre login qu'il ne doit, en aucun cas, communiquer. Le promoteur aura, lui, un login spécial qui ne lui donnera accès qu'aux données non identifiantes, où les patients seront désignés par un numéro. La base permet d'effectuer des relances sur les données manquantes auprès du chirurgien, ou directement auprès du patient.

Nous avons soumis ce protocole au CCTIRS et celui-ci a reçu un avis favorable (Annexe 4). L'étape suivante est la déclaration CNIL, où le détail informatique du traitement des données devra être expliqué et la garantie de sécurité de celles-ci établie. Celle-ci doit tenir compte des remarques faites par le CCTIRS.

Nous obtenons l'avis favorable de la CNIL le 23 décembre 2014 (Annexe 5), ce qui autorise le traitement des données mises en œuvre lors de l'étude et nous permet ainsi de commencer l'étude CCE01.

III.5. Résultats attendus

A la fin de ce travail, l'étude est en phase de recrutement. Il n'y a donc pas encore de résultat disponible. Cependant, nous pouvons discuter des résultats que nous sommes en droit d'attendre avec cette étude, compte tenu des données que nous pouvons trouver provenant d'études sur des dispositifs similaires, notamment deux études sur l'implant concurrent DCI® de 2013 et 2014 (Li 2013), (Wang 2014), très proche de la CCE, mettant en évidence des taux de survie proches de 100% à 2 ans. C'est pourquoi, concernant le critère de jugement

principal, nous nous attendons à observer un bon taux de survie d'environ à 10 ans, aux alentours de 90%.

Quant aux objectifs secondaires, on doit voir une amélioration des scores qui doit tout d'abord être statistiquement significative. Une fois ceci montré, nous devrons discuter de la significativité clinique des différences obtenues. Les études de Li et Wang mettent en évidence une importante diminution du score NDI, du préopératoire au postopératoire : de 14 points dans l'étude Li et de 23 points dans l'étude de Wang. Nous pouvons donc raisonnablement attendre une diminution de 15 points du score en moyenne chez les 155 patients.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle DUMAS MARIE-ASTRID

La surveillance post-marketing (PMS) est une exigence réglementaire en Europe concernant les dispositifs médicaux et plus particulièrement les produits critiques tels que les implants de classe III.

La directive européenne 93/47/CE modifiée définit les grandes lignes des objectifs à atteindre mais reste relativement vague quant à la mise en œuvre de cette surveillance post-marketing. C'est pourquoi, le nouveau règlement se fait attendre avec impatience par les fabricants, les organismes notifiés ainsi que les autorités pour clarifier les flous réglementaires existants et savoir comment gérer de manière précise la sécurité du produit après sa mise sur le marché.

En pratique la PMS a plusieurs composantes, elle peut se faire de manière passive par un recueil des retours de matériovigilance par exemple ou de manière active par la mise en place de mesures spécifiques. Le but final étant la détection d'un éventuel signal sur le produit après le début de sa commercialisation.

Une des mesures actives consiste en la mise en place d'étude de suivi spécifique du produit en post-marketing (clinical follow-up study). Ceci n'étant pas formulé dans les textes comme une exigence réglementaire proprement dit puisque la revue des données cliniques sur les équivalents peut être suffisante à condition qu'elle soit bien argumentée.

En ce qui concerne la surveillance post-marketing de la cage cervicale élastique, en plus du recueil des cas de matériovigilance et de la revue de la littérature sur les dispositifs équivalents, nous avons décidé de mettre en place une étude de suivi post-marketing. C'est une étude observationnelle avec pour objectif principal l'évaluation de la performance et de la sécurité de l'implant. Le but étant de rester le plus représentatif de la population réelle bénéficiant de ce traitement, les critères d'éligibilité choisis sont peu nombreux et peu restrictifs.

La mise en place d'une étude observationnelle telle que celle-ci paraît relativement simple, cependant il y a tout de même des difficultés à ne pas négliger :

- avant le démarrage de l'étude, le délai d'obtention des autorisations
- le temps de suivi des patients relativement long
- le recrutement des investigateurs
- la limite entre l'interventionnel et le non interventionnel.

Le protocole de l'étude clinique CCE01 a été soumis au CCTIRS (Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information concernant la Recherche dans le domaine de la Santé), conformément aux exigences concernant une étude non interventionnelle, et a obtenu un avis favorable. Le dossier a ensuite été envoyé à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) et a obtenu son autorisation.

L'étude est donc actuellement en phase de recrutement des patients.

Ce travail a permis de se rendre compte de l'importance de la place des professionnels de santé dans l'industrie des dispositifs médicaux. En effet, la criticité de ces produits appelle des compétences particulières pour leur surveillance concernant la sécurité et la performance. Ceci met notamment l'accent sur le savoir-faire du pharmacien dans la mise en place d'études cliniques adaptées pour ce type de produits de santé.

Le Président de la thèse,
Nom : Daniel HARTMANN

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le - 5 MAI 2015
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,


Professeure C. VINCIGUERRA

Bibliographie

- AFNOR. ISO 14155: Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques. Paris: AFNOR; 2012.
- AFNOR. NF EN ISO 14971: application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. Paris: AFNOR; 2013.
- Allorent S. Le circuit triangulaire des signalements de matériovigilance: apport de ce système dans la sécurité des dispositifs médicaux. thèse d'exercice: Pharmacie: UFR Nantes; 2004
- ANSM. Dispositif Médical, de l'idée au marché, approcher autrement la réglementation, Présentation. 2013.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b0c7f1a0ae31a0ddfd0f56a71ddf366.pdf. (consulté le 12.04.2014)
- ANSM. Matériovigilance. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Materiovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Materiovigilance/(offset)/0) (consuté le 14.04.2014)
- ANSM. Mise en place et conduite en france d'essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. 2013.
[http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/(offset)/0) (consulté le 03.07.2014)
- Caro I, Lebret R. Marquage CE des dispositifs médicaux. http://utc.fr/~farges/dess_tbh/96-97/Projets/CE/Marqu/CE.htm (consulté le 20.06.2014)
- Centre du rachis d'angers. Arthrodèse et prothèse cervicale.
<http://www.centreduerachis.fr/index.php/fr/techniqueschirurgicales/techniques-chirurgicales/arthrodese-et-prothese-discale-cervicale> (consulté le 17.06.2014)
- Centre hépatobiliaire Paul Brousse. Monter un projet de recherche clinique.
<http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.centre-hepatobiliaire.org%2Frc%2Fcom%2Fcentre-hepatobiliaire%2Fhtm%2FArticle%2F2011%2Fchb-20111208-162229->

030%2Fsrc%2Fhtm_fullText%2Ffr%2FDiapositive1.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.centre-hepato-bilia (consulté le 02.07.2014)

- CHRU Besançon. La recherche non interventionnelle. http://www.chu-besancon.fr/recherche/aide_pratique/institutionnel_ei_rech_non_interventionnelle.htm (consulté le 01.09.2014)
- CNIL. Méthodologie de référence MR-001, pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales. 2010
- Collignon C, Denis C et al. Dispositif médical : définition. 2014. <http://www.aviesan.fr/fr/aviesan/accueil/menu-header/vademecum-reglementaire/dispositif-medical-definition> (consulté le 10.03.2014)
- Decaudin B. Règles de classification. 2012. http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursesenligne/marquagece/co/3_1_Regles.html (consulté le 06.03.2014).
- Groupe lépine. Evaluation of clinical data of HAP cervical cage range. 2014
- Institut Parisien du Dos. Traitement chirurgical d'une hernie discale cervicale. 2013. <http://www.institut-parisien-du-dos.fr/les-traitements/chirurgicaux/par-voie-anterieure/traitement-chirurgical-d-une-hernie-discale-cervicale.html> (consulté le 3.12.2014).
- LNE/G-MED. Réglementation Européenne: La phase dite "post-marché". <http://www.gmed.fr/pages/dossiers/phase-post-marche.asp> (consulté le 15.06.014)
- MEDDEV. Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies. *ec.europa.eu*. décembre 2009. http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_7_1rev_3_en.pdf (consulté le 19.05.2014)
- MEDDEV. post Market Clinical Follow up studies. janvier 2012.
- Medtronic. «A propos de la sténose rachidienne.» medtronic. 2014. <http://www.medtronic.fr/votre-santé/stenose-vertebrale/index.htm> (consulté le 16.06.2014)
- Medtronic. A propose de la hernie discale. 2014. <http://www.medtronic.fr/votre-sante/hernie-discale/index.htm> (consulté le 16.06.2014)
- Mekieje Tumchou Maï P. Cervicarthrose : aspects épidémio-cliniques et radiographiques dans le service de rhumatologie au chu du point g à Bamako. Thèse d'exercice: Médecine: Bamako; 2008

- Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 20 avril 2006 fixant les règles de classification des dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-7 du code de la santé publique. Annexe I. Mars 2010.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000427312&categorieLien=cid> (consulté le 6.03.2014).
- Parlement Européen. Directive 2007/47/CE du Parlement Européen et du conseil. 2007.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:fr:PDF> consulté le 20.06.2014)
- Parlement Européen. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux modifiée. 11 novembre 2007.
- Smartfiche Médecine. Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique. <http://smartfiches.fr/handicap-douleur/65-douleur-aigue-et-douleur-chronique> (consulté le 25.06.2014)
- Université Lille 2. Mise en place d'un plan de surveillance du dispositif après commercialisation. Le marquage CE des dispositifs médicaux. 2012. http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/MarquageCE_web.html (consulté le 14.04.2014)
- Villars F, Pariente JL, et al. Le marquage CE pour les dispositifs médicaux. Progrès en urologie. 2005: 985-991.

Annexe 1 : Questionnaire NDI

NECK DISABILITY INDEX

Ce questionnaire a été établi afin de permettre à votre médecin d'apprécier le retentissement de vos douleurs cervicales sur votre vie au quotidien.

Veuillez répondre à toutes les questions en ne cochant que **LA case** qui vous correspond le mieux. Bien que deux réponses dans une même rubrique puissent vous correspondre, nous vous remercions de ne cocher **qu'une seule case**, celle qui se rapporte plus précisément à votre cas.

Rubrique 1 : Intensité des douleurs cervicales

- 0 – Je n'ai pas de douleurs en ce moment
- 1 – La douleur est très légère en ce moment
- 2 – La douleur est moyenne en ce moment
- 3 – La douleur est très intense en ce moment
- 4 – La douleur est assez intense en ce moment
- 5 – La douleur est la pire que je puisse imaginer en ce moment

Rubrique 2 : Soins personnels (se laver, s'habiller etc.).

- 0 – Je peux prendre soin de moi normalement sans entraîner plus de douleurs que d'ordinaire
- 1 – Je peux prendre soin de moi normalement mais cela provoque plus de douleurs que d'ordinaire
- 2 – M'occuper de moi est douloureux, et je le fais lentement et avec précaution
- 3 – J'ai besoin d'aide mais je me débrouille pour la plupart de mes soins personnels
- 4 – J'ai besoin d'une aide quotidienne pour la plupart de mes soins personnels
- 5 – Je ne peux pas m'habiller, je me lave avec difficulté et je reste au lit

Rubrique 3 : Soulever des charges

- 0 – Je peux soulever des charges lourdes sans plus de douleurs que d'ordinaire
- 1 – Je peux soulever des charges lourdes mais cela provoque plus de douleurs que d'ordinaire
- 2 – Les douleurs cervicales m'empêchent de soulever des charges lourdes du sol, mais je peux y arriver si elles sont placées commodément, par exemple sur une table
- 3 – Les douleurs cervicales m'empêchent de soulever des charges lourdes, mais je peux soulever des charges moyennes ou légères si elles sont posées commodément
- 4 – Je ne peux soulever que de très légères charges
- 5 – Je ne peux rien soulever ou porter du tout

Rubrique 4 : Lecture

- 0 – Je peux lire autant que je le veux, sans douleurs cervicales
- 1 – Je peux lire autant que je le veux, avec de légères douleurs cervicales

- 2 – Je peux lire autant que je le veux, avec des douleurs cervicales modérées
- 3 – Je ne peux pas lire autant que je le veux à cause de douleurs cervicales modérées
- 4 – Je peux à peine lire à cause de douleurs cervicales intenses
- 5 – Je ne peux pas lire du tout à cause de mes douleurs cervicales

Rubrique 5 : Maux de tête

- 0 – Je n'ai pas du tout de maux de tête
- 1 – J'ai des maux de tête légers et peu fréquents
- 2 – J'ai des maux de tête modérés et peu fréquents
- 3 – J'ai des maux de tête modérés et fréquents
- 4 – J'ai des maux de tête intenses et fréquents
- 5 – J'ai presque tout le temps des maux de tête

Rubrique 6 : Concentration

- 0 – Je peux me concentrer complètement sans difficultés, quand je le veux
- 1 – Je peux me concentrer complètement avec de légères difficultés, quand je le veux
- 2 – Il m'est relativement difficile de me concentrer, quand je le veux
- 3 – J'ai beaucoup de difficultés à me concentrer, quand je le veux
- 4 – J'ai d'énormes difficultés à me concentrer, quand je le veux
- 5 – Je n'arrive pas du tout à me concentrer

Rubrique 7 : Travail (professionnel ou personnel)

- 0 – Je peux travailler autant que je le veux
- 1 – Je ne peux faire que mon travail courant, mais rien de plus
- 2 – Je peux faire la plus grande partie de mon travail courant, rien de plus
- 3 – Je ne peux pas faire mon travail courant
- 4 – Je peux à peine travailler
- 5 – Je ne peux pas travailler du tout

Rubrique 8 : Conduite

- 0 – Je peux conduire ma voiture sans aucune douleur cervicale
- 1 – Je peux conduire ma voiture autant que je le veux, avec de légères douleurs cervicales
- 2 – Je peux conduire ma voiture autant que je le veux, avec des douleurs cervicales modérées
- 3 – Je ne peux pas conduire ma voiture autant que je le veux, en raison de douleurs cervicales modérées
- 4 – Je peux à peine conduire en raison de douleurs cervicales intenses
- 5 – Je ne peux pas du tout conduire ma voiture à cause des douleurs cervicales

Rubrique 9 : Sommeil (avec ou sans prise médicamenteuse)

- 0 – Mon sommeil n'est pas perturbé
- 1 – Mon sommeil est à peine perturbé (moins d'1 heure sans dormir)
- 2 – Mon sommeil est un peu perturbé (1-2 heures sans dormir)
- 3 – Mon sommeil est modérément perturbé (2-3 heures sans dormir)
- 4 – Mon sommeil est très perturbé (3-5 heures sans dormir)

- 5 – Mon sommeil est complètement perturbé (5-7 heures sans dormir)

Rubrique 10 : Loisirs (cuisine, sports, activités manuelles...)

- 0 – Je peux participer à toutes mes activités de loisirs sans aucune douleur cervicale
- 1 – Je peux participer à toutes mes activités de loisirs, avec quelques douleurs cervicales
- 2 – Je peux participer à la plupart de mes activités habituelles de loisirs, mais pas à toutes, à cause de mes douleurs cervicales
- 3 – Je ne peux participer qu'à quelques-unes de mes activités de loisirs habituelles, à cause de mes douleurs cervicales
- 4 – Je peux à peine participer à des activités de loisirs, à cause de mes douleurs cervicales
- 5 – Je ne peux participer à aucune activité de loisir à cause de mes douleurs cervicales

Annexe 2 : Questionnaire EQ5D

EQ-5D descriptive system

L'EQ-5D descriptive est une échelle de qualité de vie généraliste. Elle est composée de 5 attributs (mobilité, soins corporels ...) comportant chacun 3 niveaux fonctionnels. A l'intérieur d'un attribut, chaque niveau fonctionnel est côté par un chiffre :

- 1 pas de problème
- 2 problèmes modérés
- 3 problèmes sévères

Cochez la case qui correspond le mieux à votre état de santé aujourd'hui.

Mobilité

- | | |
|-------------------------------------|----------------------------|
| Je n'ai aucun problème pour marcher | <input type="checkbox"/> 1 |
| J'ai des problèmes pour marcher | <input type="checkbox"/> 2 |
| Je suis alité(e) | <input type="checkbox"/> 3 |

Soins corporels

- | | |
|--|----------------------------|
| Je n'ai aucun problème pour m'occuper de moi | <input type="checkbox"/> 1 |
| J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller | <input type="checkbox"/> 2 |
| Je suis incapable de m'habiller ou de me laver seul(e) | <input type="checkbox"/> 3 |

Activités usuelles (*travail, étude, ménage, activités familiales ou de loisirs*)

- | | |
|--|----------------------------|
| Je n'ai aucun problème pour effectuer mes activités usuelles | <input type="checkbox"/> 1 |
| J'ai des problèmes pour effectuer mes activités usuelles | <input type="checkbox"/> 2 |
| Je suis incapable d'effectuer mes activités usuelles | <input type="checkbox"/> 3 |

Douleur/Inconfort

- | | |
|--|----------------------------|
| Je n'ai ni douleur ni inconfort | <input type="checkbox"/> 1 |
| Je ressens une douleur et un inconfort modérés | <input type="checkbox"/> 2 |
| J'ai une douleur et un inconfort extrêmes | <input type="checkbox"/> 3 |

Anxiété/Dépression

- | | |
|--|----------------------------|
| Je ne suis ni anxieux ni dépressif | <input type="checkbox"/> 1 |
| Je suis modérément anxieux ou dépressif | <input type="checkbox"/> 2 |
| Je suis extrêmement anxieux ou dépressif | <input type="checkbox"/> 3 |

Annexe 3 : note d'information aux patients

Madame, Monsieur,

Le Dr/Pr _____, du service de _____, à (ville) _____

Vous propose de participer à une étude observationnelle, sans modification de votre prise en charge, organisée par GROUPE LEPINE, conceptrice de l'implant cervical CCE®.

Vous souffrez de douleurs au cou ou au bras, qui nécessitent ou qui a nécessité une chirurgie d'arthrodèse cervicale à l'aide de l'implant CCE®. Ceci est une intervention classique qui permet d'obtenir une fusion entre 2 vertèbres au niveau du cou, à l'aide de l'implant placé entre celles-ci.

Cette étude se déroule dans le cadre de votre prise en charge normale, aucune procédure ne sera ajouter, supprimer ou modifier. Votre chirurgien réalisera l'intervention prévue et recueillera les paramètres de suivi habituel. Ceux-ci seront analysés de façon anonyme par GROUPE LEPINE pour surveiller la sécurité et la performance de l'implant CCE® durant les 10 suivant l'intervention.

Si vous avez déjà subi cette intervention, les paramètres préopératoires recueillis et ceux recueillis à l'occasion de votre suivi post-opératoire seront transmis de manière codée à GROUPE LEPINE dans le même but.

Les données seront recueillies dans une base de données informatisée.

Cette étude sera réalisée dans 2 centres. Votre temps de participation totale s'élèvera à 10 ans.

Vous vous rendrez aux visites auprès de votre chirurgien, prévues par le suivi habituel de cette prise en charge thérapeutique, c'est-à-dire 4 visites dans les 10 ans suivant l'intervention :

- entre 1 mois et 2 ans
- entre 2 ans et 5 ans
- entre 5 ans et 7 ans
- entre 7 ans et 10 ans

Les examens effectués à chaque visite seront identiques à ceux effectués lors du suivi standard et seront réalisés par votre chirurgien:

- questionnaire EQ-5D pour l'évaluation de votre qualité de vie
- questionnaire NDI pour évaluer les conséquences de la douleur cervicale sur votre vie de tous les jours.
- échelle visuelle analogique pour l'évaluation de la douleur

- radiographie du cou

Les données recueillies seront transmises au promoteur GROUPE LEPINE, sans votre nom, ni toute autre donnée directement identifiante.

Elles seront analysées par des méthodes statistiques et intégrées dans un rapport d'étude.

Les résultats globaux de la recherche vous seront communiqués.

Votre participation à l'étude est libre et volontaire. Vous avez le droit de refuser et vous bénéficierez dans tous les cas de la meilleure prise en charge possible.

Vous avez le droit de vous retirer de la recherche à tout moment, sans avoir à en expliquer les raisons, cela n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge.

Conformément au chapitre IX de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par loi n°2004-801 du 6 août 2004, cette étude a été soumise au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), et à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Conformément aux articles 38, 39 et 40 de cette même loi, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette étude et d'être traitées. Vous pouvez également accéder par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de l'étude et qui connaît votre identité.

Fait à, le.....

• Patient :

Nom, Prénom : accepte que les données recueillies à l'occasion de son suivi chirurgical soient utilisées dans le cadre de l'étude observationnelle n° ____

Signature :

• Médecin investigateur :

Nom, Prénom :

Signature :

Annexe 4 : Avis favorable CCTIRS


MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DE L'INDUSTRIE ET DU NUMÉRIQUE
MINISTÈRE DE L'ÉGALITÉ, DE LA DIVERSITÉ ET DE L'INCLUSION SOCIALE

Direction générale
de la recherche et de l'innovation
Service de la performance, du transfert
et de la commercialisation avec les partenaires
de recherche

Comité consultatif sur le traitement
de l'information en matière de recherche
dans le domaine de la santé (CCTIRS)

Référence dossier : DGR CCTIRS MUSCIP/2014-001
Auteur du dossier : Clémence Pichot

Envoi par e-mail : Clémence Pichot

Communication avec AR
Numéro du dossier à rappeler dans toute
correspondance : CCTIRS N° 14.617
Vos ref. : -

Paris, le 18 juin 2014

REÇU LE
23 JUIN 2014 *موفع*

Monsieur,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur la protection des personnes physiques dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée « Etude retro-prospective observational de suivi sur la Cage Centrale CCE » visée dans la destination destinée par la mention CE. »

Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint.

Le Comité appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure de ce projet que vous lui avez fournie doit être portée à sa connaissance par courrier postal, incluant un dossier unique où les éléments anciens figurent en « barré » et les éléments nouveaux sont soulignés.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.

Didier HOFFSCHIR
Chef du département de la culture scientifique
et des relations avec la société

Didier Hoffschir

Monsieur Régis VERDIER
Groupe 1 EPINP
175 rue Jacobard
ZI Lyon Nord
69730 GENAY Cedex

Copie à : Monsieur Pierre PELLETIER
Groupe 1 EPINP
175 rue Jacobard
ZI Lyon Nord
69730 GENAY Cedex

1, rue Daunou - 75233 Paris Cedex 03
<http://www.cctirs.gouv.fr>



1946 - 1948 - 1950
REPUBLIC FRANCAISE

MINISTÈRE DE L'ÉTAT, ATTAQUANT SAISIE
DE L'INVENTAIRE SUPÉRIEUR DE LA REPUBLIQUE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE
ET DE L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 14.417

Intitulé de la demande : Etude rétrospective observationnelle de suivi sur la Cage Cervicale
CCE utilisée dans la destination définie par le manque CE.

Responsable scientifique : Régis VERDIER
Groupe LEPIINE
175 rue Jacquard
21 Lyon Nord
69730 GENAY Cedex

Demandeur : Patrick PFAIFER
Groupe LEPIINE
175 rue Jacquard
21 Lyon Nord
69730 GENAY Cedex

Dossier reçu le : 16.04.14

Dossier examiné le : 12 juin 2014

Avis du Comité consultatif

Avis favorable

Toutefois

- la lettre d'information doit être revue pour l'orthographe (oui et non + ouup +).
- une étude rétrospective prospective devrait l'inclure d'un très grand nombre de cas déjà opérés évitant un biais de sélection.
- un e-CRF est prévu mais le dossier présente un CRF papier comportant une page de données nominatives (page 18/85) qui ne peut rester en l'état. cette page doit pouvoir être détachée pour être conservée à part et les autres pages du CRF doivent comporter un identifiant court
- la structure de cet identifiant court devra être précisée à la CNIL (elle aurait également dû l'être pour le SCTIRS, faisant partie de la méthodologie de l'étude).
- les termes « anonyme », « anonymisé » et « anonymisé » doivent être délaissés car juridiquement incorrects, les données restant indiscutablement identifiables puisqu'une correspondance existe quelque part entre l'identité et le code patient dans la base de données. il est préférable de noter que les données sont anonymes
- corriger l'identifiant par un collage sans mention des noms et prénoms ou « codé » sans mention des noms et prénoms ou simplement « codées ».
- il est d'usage de ne pas recueillir le jour de naissance, la date complète n'étant pas utile (sauf pour les malades pédiatriques) et pourront constituer un élément d'identification indiscutable. il convient de corriger le CRF.

Fait à Paris, le 18 juin 2014

Jean-Louis Sene
Président du Comité consultatif

1, rue Descartes - 75211 Paris Cedex 05
litent@inrs.recherche.suv.fr

Annexe 5 : Autorisation CNIL

CNIL

Le Vice-Président délégué

Monsieur Patrick PFAFFER
Président Directeur Général
GROUPE LÉPINE
17, rue Jacquard
26 Lyon Nord
CS50007
69730 - GIENAY Cedex

Paris, le 23 DEC. 2014

N.R.A.C. MMS.CVARI/1127/2

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2014-587 autorisant le GROUPE LÉPINE à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude rétro-prospective observationnelle du suivi de la Cage Cervicale CCE utilisée dans la destination définie par le marquage CE (Demande d'autorisation n° 914436)

Monsieur le Président Directeur Général,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

ÉTUDE RÉTRO-PROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE DE SUIVI DE LA CAGE CERVICALE CCE UTILISÉE DANS LA DESTINATION DÉFINIE PAR LE MARQUAGE CE

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{me} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
5 rue Vivienne CS 30223 75003 PARIS Cedex 02 - tel : 01 53 73 22 22 - fax : 01 53 73 22 06 - www.cnil.fr
M. PFAFFER, Délégué

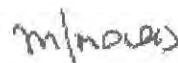
La présente autorisation est délivrée pour une durée de trois mois, à compter de la date de la décision. Aucun traitement de données à caractère personnel n'est autorisé au-delà de cette date sans l'autorisation de la Commission. La présente décision est susceptible d'être contestée devant la Commission de la protection des données (COPD) dans les deux mois de la date de la décision.

S'agissant des contrôles menés pour s'assurer de la qualité de la recherche médicale et de l'accès des sujets de recherche clinique (ARC) et techniciens d'étude clinique (TEC) aux dossiers médicaux des patients, ils doivent répondre aux règles suivantes en matière de confidentialité :

- ils doivent être réalisés sous la direction et la surveillance d'un médecin ;
- les personnes doivent être mandatées par le promoteur et être assujetties au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal ;
- les personnes concernées doivent donner leur accord ;
- la personne chargée du contrôle qualité ne peut avoir accès qu'aux données individuelles nécessaires à ce contrôle, préalablement identifiées par l'investigateur ;
- les données collectées servent à vérifier l'authenticité et la cohérence des informations recueillies dans le cahier d'observation et si nécessaire à les corriger, compléter, pour autant que les règles de confidentialité soient respectées.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur Général, l'expression de mes salutations distinguées.



Marie-France MAZARS

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

DUMAS Marie-Astrid

Post-marketing surveillance d'un dispositif médical de classe III type implant

intersomatique ;

Exemple d'une étude post-marketing

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2015, 88 p.

RESUME

La réglementation concernant les études cliniques sur les dispositifs médicaux (DM), longtemps restée moins exigeante que celle concernant le médicament, tend à se durcir.

L'objectif de ce travail est d'anticiper les exigences concernant la surveillance des DM en post-marketing et en particulier concernant un dispositif de classe III, la cage cervicale CCE.

Dans un premier temps, nous avons résitué le contexte réglementaire et l'importance de la Post-Marketing Surveillance (PMS) en Europe ainsi que les moyens de la mettre en place.

Dans une seconde partie, nous nous sommes focalisés sur un des aspects de la PMS, une étude clinique spécifique sur le dispositif médical à surveiller, dans notre cas il s'agit de la cage CCE. Nous avons détaillé le protocole de l'étude qui est ouverte, observationnelle, rétro-prospective avec un seul bras, non randomisée, multicentrique et nationale en France.

Cette étude permettra de surveiller l'utilisation en vie réelle de la cage cervical CCE selon les utilisations prévues par le marquage CE après la commercialisation.

MOTS CLES

Dispositif médical
Post-Marketing surveillance
Etude clinique
Cage cervicale

JURY

M. HARTMANN Daniel, Professeur des Universités
M. AULAGNER Gilles, Professeur des Universités
M. VERDIER Régis, Docteur en Médecine

DATE DE SOUTENANCE

Lundi 8 juin 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR

47, Boulevard Edgard Quinet – 42300 ROANNE