

Gestion du rapport Bénéfice/Risque au sein des entreprises biomédicales

M. A. Ayadi*, A. Lemoine, W. Pierre-Louis, V. Rossin, G. Farges*

Master Ingénierie de la santé, Université de Technologie de Compiègne
Rue du Docteur Schweitzer - CS 60319 - 60203 COMPIEGNE Cedex - France

* correspondants : gilbert.farges@utc.fr ou ayadimedaziz@gmail.com

I - Apports de l'évaluation du rapport bénéfice/risque

En mai 2021, les nouveaux règlements européens 2017/745 et 2017/746 relatifs aux dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic in vitro s'appliquent pour l'obtention du Marquage CE pour tous les nouveaux dispositifs médicaux [1], [2]. Ils remplacent les directives européennes 93/43/CEE [3], 98/79/CE et 90/385/CEE [4] comme textes de référence pour apporter les preuves de conformité aux exigences essentielles de performance et de sécurité.

Dans ces règlements européens, la nouvelle notion de l'évaluation du rapport bénéfice-
risque apparaît :

- Le **risque** est « *la combinaison de la probabilité de survenance d'un dommage et de la sévérité de celui-ci* » ;
- Le **bénéfice** quant à lui, est « *l'incidence positive d'un dispositif sur la santé d'une personne physique [...]* » ;
- L'évaluation du **rapport bénéfice/risque** d'un dispositif médical se définit comme l'évaluation des effets bénéfiques en comparaison aux risques inhérents.

Ces définitions permettent de mieux appréhender ce concept « bénéfice/risque » encore très récent pour les fabricants de dispositifs médicaux.

En effet, la notion du rapport bénéfice/risque a fait son apparition, suite à des incidents de matériovigilance de plus en plus nombreux. Par exemple, en France plus de 18 000 incidents ont été déclarés en matériovigilance auprès de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Dispositifs Médicaux (ANSM) en 2017 contre 15 961 incidents en 2016 [5], [6].

Une mauvaise évaluation ou maîtrise du rapport bénéfice/risque peut induire des évènements allant de la simple blessure jusqu'au handicap et même la mort. Par exemple, une investigation de grande envergure a été réalisée par des journalistes internationaux sous le nom « d'implant files » [7]. Les journalistes y dénombrent plus de 1 580 000 incidents dus à différents dispositifs médicaux (capteur

de glycémie implanté, pompe à perfusion, neurostimulateurs, implants...) dans le monde entre 2008 et 2017. Deux incidents ont particulièrement fait parler d'eux :

- Le scandale PIP dénonçant les implants mammaires en silicone macro texturée à l'origine d'un cancer rare le lymphome anaplasique à grandes cellules chez les femmes qui se sont vu posées ces prothèses [8] ;
- Le scandale des implants de contraception ESSURE, ces implants qui suite à leurs mises en place, plusieurs femmes ont subi de graves sévices au niveau gynécologique. L'ANSM a dénombré plus de 1 477 incidents signalés dont plus de 600 graves avant le retrait du dispositif du marché [9].

Le rapport bénéfice/risque intervient dans toutes les étapes du cycle de vie du dispositif médical (Figure 1). Depuis les étapes de conception, fabrication, mise à disposition jusqu'à la vigilance après commercialisation, sa constante évaluation vise à garantir le maximum de sécurité du dispositif médical vis à vis de la santé du patient. Afin d'avoir un rapport bénéfice-risque le plus pertinent possible, l'avis des utilisateurs, patients et professionnels de santé, est recueilli tout au long de l'exploitation du dispositif. La méthode de calcul du rapport bénéfice/risque est décrite en détail dans les annexes de la norme expérimentale XP S99-223 « Dispositifs médicaux - Gestion du rapport bénéfice/risque ».

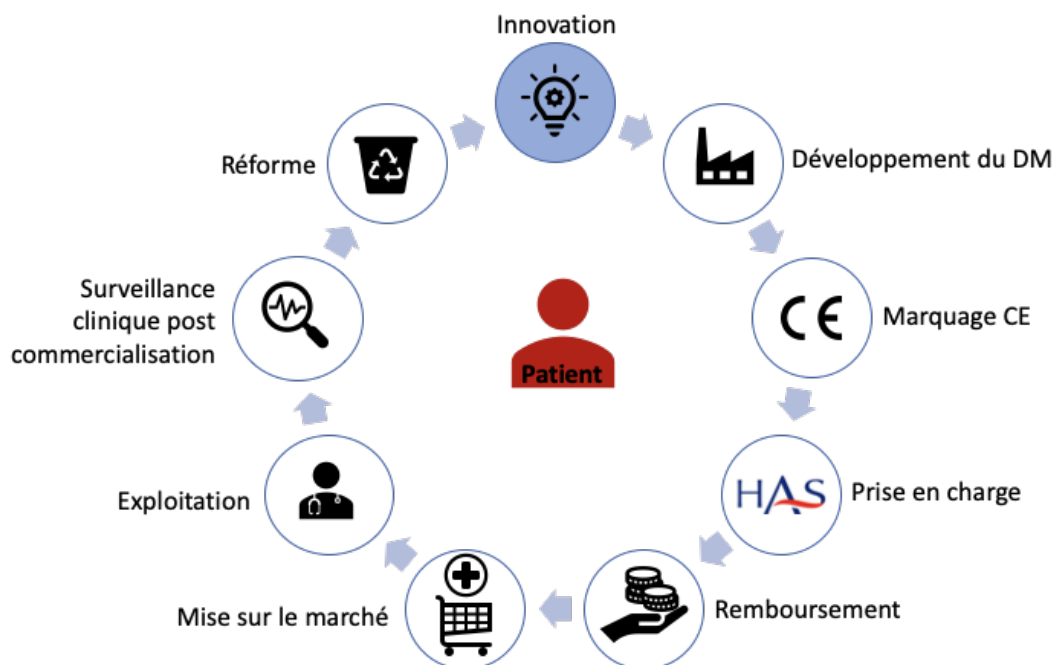


Figure 1 : Cycle de vie du DM (source : auteurs)

II – Un nouveau référentiel français pour aider les fabricants

La sensibilité sociétale au risque, induit l'importance de plus en plus grande d'une maîtrise complète du rapport bénéfice/risque. Des documents existent pour aider les fabricants à mieux gérer les risques associés aux dispositifs médicaux qu'ils mettent sur le marché : le guide MEDDEV 2.7/1 [10] aborde l'évaluation clinique, tandis que la norme internationale ISO 14971 « Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux » spécifie des exigences plus techniques [11]. Néanmoins, ces documents ne proposent aucun cadre technique et méthodologique pour maîtriser la gestion et l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

C'est pourquoi, la norme expérimentale XP S99-223 « Dispositifs médicaux - Gestion du rapport bénéfice/risque » est très utile et pertinente pour respecter à la fois les exigences des nouveaux règlements européens mais aussi pour proposer une méthodologie précise, complète et opérationnelle [12].

Composée de 8 annexes et 12 articles dont 9 contiennent des exigences, elle offre un éclairage bienvenu aux fabricants de dispositifs médicaux sur un domaine quelques fois abstrait et souvent difficile à saisir :

- Les articles 1, 2, 3 sont relatifs aux termes clés, définition et application de la norme ;
- L'article 4 relatif aux exigences générales, composé de 11 sous-articles ;
- L'article 5 relatif à la prise en compte des opinions, composé de 3 sous-articles ;
- L'article 6 relatif à l'analyse des bénéfices, composé de 3 sous-articles ;
- L'article 7 relatif à l'analyse des risques, composé de 3 sous-articles ;
- L'article 8 relatif à l'estimation du rapport bénéfice/risque, composé de 4 sous-articles ;
- L'article 9 relatif à l'évaluation de l'acceptabilité du rapport bénéfice/risque, composé de 6 sous-articles ;
- L'article 10 relatif aux informations fournies avec le dispositif, composé de 4 sous-articles ;
- L'article 11 relatif à la surveillance après commercialisation, composé de 7 sous-articles ;
- L'article 12 relatif aux communications réglementaires.

Le rapport bénéfice/risque se doit d'être positif tout au long du cycle de vie du dispositif médical. Chacune des étapes suivantes amène à une meilleure maîtrise du rapport du bénéfice/risque :

- L'identification du contexte, de l'opinion du patient par différents moyens comme les questionnaires ;
- L'analyse des risques et des bénéfices ;
- L'estimation du rapport bénéfice/risque ;

- L'évaluation de son acceptabilité en mentionnant les cas particuliers ;
- La visualisation des données.

Quelques outils existent actuellement pour fournir une aide à la gestion du risque tels que :

- Le guide pratique « Gestion des risques des dispositifs médicaux » (version 2018) du Syndicat National de l'industrie des Technologies Médicales (Snitem) [13] ;
- Le guide pratique de la Food and Drug Administration (FDA) [14] ;
- Le logiciel de gestion du risque : « Enterprise Risk management (ERM) » par la société Knowllence) [15] ;
- Un outil d'autodiagnostic sur la norme ISO 14971 « Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux » [16].

Néanmoins, aucun des outils précédents ne permet encore de maîtriser la gestion du rapport bénéfice/risque selon les recommandations de la norme XP S99-223.

III - Des outils pour mieux appréhender la norme XP S99-223

Pour aider les fabricants à gérer et maîtriser tout au long du cycle de vie le rapport bénéfice/risque de leurs dispositifs médicaux, deux outils sont proposés et mis à disposition gratuitement sur le web [17] :

1. Une **cartographie interactive** sur la norme XP S99-223 afin de la comprendre rapidement ;
2. Un **outil d'autodiagnostic** permettant d'évaluer le niveau de conformité aux exigences.

III-1 Cartographie interactive

Une cartographie intuitive, ergonomique et interactive sous format PDF, vulgarise la norme et offre un accès rapide aux différents critères à respecter par les fabricants de dispositifs médicaux (Figure 2). Elle permet non seulement d'avoir une vue d'ensemble des articles et sous-articles composant la norme mais également des documents indispensables à fournir pour atteindre une totale conformité. Cet outil disponible gratuitement est composé :

- D'une interface d'accueil présentant la norme et le mode d'emploi ;
- D'une vue d'ensemble des articles de la norme XP S99-223 pouvant donner un accès plus détaillé à chacun d'eux ;
- D'une vue par article donnant accès aux sous-articles ;

- D'une vue par sous-article pouvant donner un accès aux documents à fournir si cet article le demande ;
- D'une page récapitulant des documents à fournir.

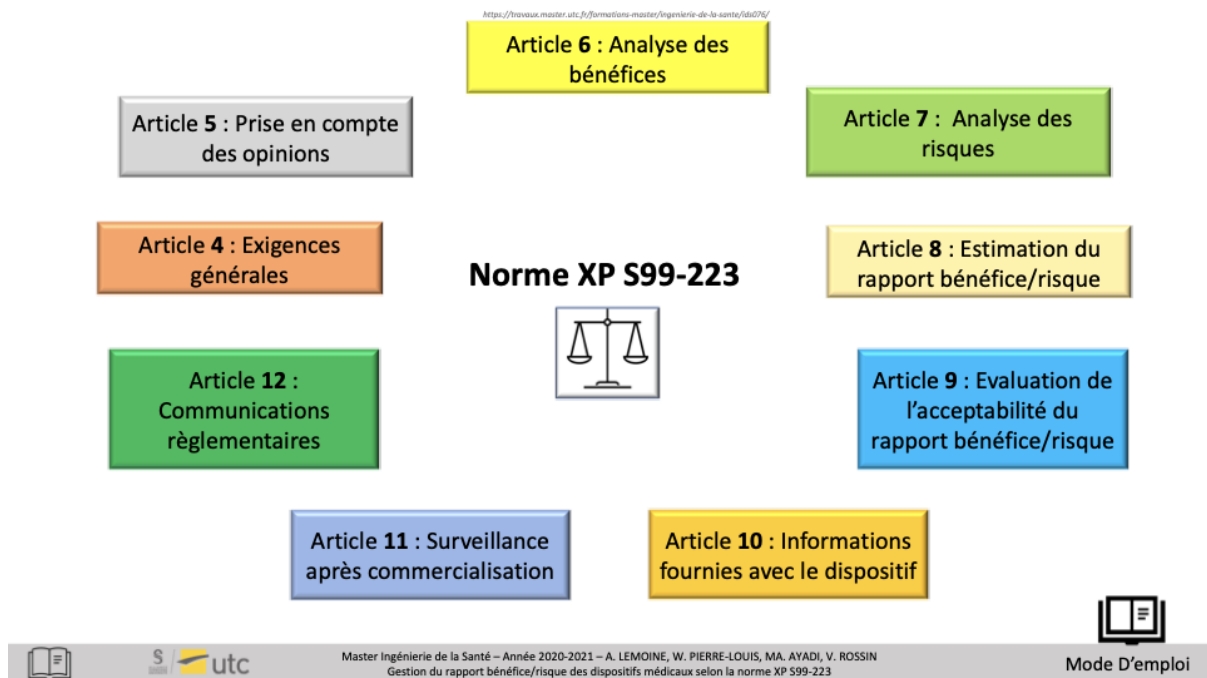


Figure 2 : Cartographie interactive [17]

III – 2 Outil d'autodiagnostic

Cet outil d'autoévaluation disponible également gratuitement sur internet [17], permet aux fabricants de dispositifs médicaux d'identifier rapidement (environ en 1h) leur conformité aux exigences de la norme et de cibler leurs axes d'amélioration prioritaires.

Il est réalisé sous format Excel® et est composé de 6 {onglets} préformatés, opérationnels et semi-automatisés, les rendant rapides à employer :

- **L'onglet {Mode d'emploi}** explique le fonctionnement des différents onglets et le déroulement de l'autodiagnostic avec la saisie des données, les niveaux de véracité des critères (vrai, plutôt vrai, plutôt faux, faux, non-applicable) et de conformité des articles (insuffisant, informel, convaincant, conforme, non-applicable). Chacun des niveaux est associé à un taux allant de 0 à 100%. Les seuils pour les niveaux de conformité « Informel, Convaincant et Conforme » peuvent être paramétrés par l'utilisateur afin de les ajuster au niveau de maturité de son propre contexte professionnel vis-à-vis du risque ;
- **L'onglet {Diagnostic Bénéfices/Risques}** comporte 66 critères synthétisant les exigences de la norme de façon claire et compréhensible pour des néophytes, afin d'évaluer le niveau de conformité du dispositif médical étudié (Figure 3). Certains critères nécessitant

des documents ou enregistrements sont clairement identifiés car leurs évaluations ont un impact sur la maîtrise documentaire ;

Art 4.	Exigences générales	...	Il reste encore des critères à évaluer	En attente
4.1	Processus de gestion du rapport bénéfice/risque	Convaincant	70%	Niveau 3 : Apportez des améliorations pour une meilleure traçabilité.
4.1	Des documents à jour prouvent que le processus continu de gestion du rapport bénéfice/risque du dispositif médical est appliqué et défini. Ce processus intègre des activités précises.	Plutôt Vrai.	70%	Niveau 3 : Le critère est appliqué et formalisé de manière convaincante.
4.2	Approche par les risques	Choix de véracité Vrai. Plutôt Vrai. Plutôt Faux. Faux. Non applicable.	30%	Niveau 2 : Améliorez vos activités en les prérenisant.
4.2	L'application des exigences est définie et mise en œuvre selon une approche par les risques (Annexe A de la norme). La preuve de la non-applicabilité d'une exigence est apportée.		30%	Niveau 2 : Le critère n'est pas entièrement appliqué.

Figure 3 : Exemple de l'onglet {Diagnostic bénéfice/risque} (d'après [17])

- Différents graphiques présents dans les onglets {Résultats Globaux} et {Résultats par articles} (Figure 4) permettent à l'utilisateur de visualiser sa conformité globale ou celle aux différents articles. Ainsi, l'évaluateur peut identifier rapidement les axes d'amélioration prioritaires et mettre en place les plans d'actions nécessaires ;

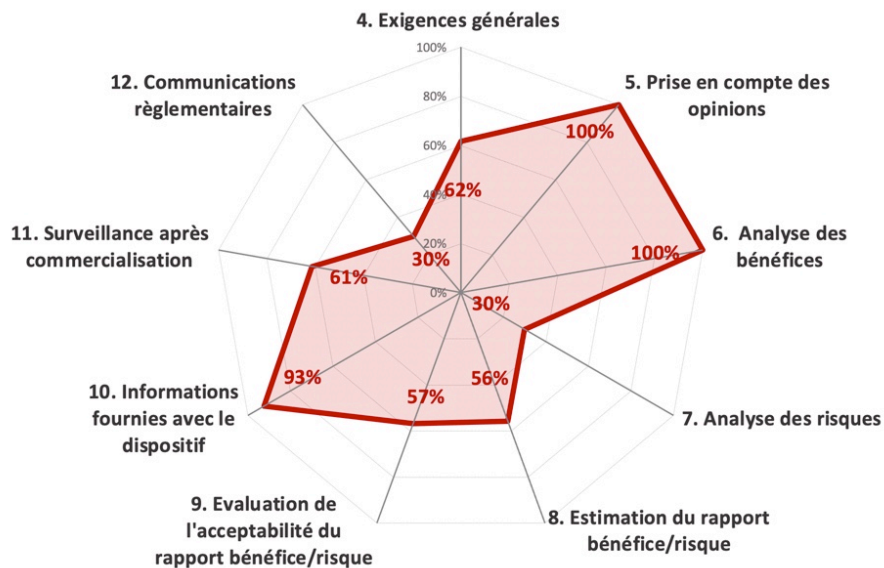


Figure 4 : Exemple de graphe radar obtenu via l'onglet {Résultats Globaux} (d'après [17])

- L'onglet {Maîtrise documentaire} aide les fabricants à fournir la traçabilité documentaire exigée par la norme. Sur les 66 critères d'évaluation, 11 documents sont nécessaires pour garantir la conformité aux exigences. La maîtrise d'un document est évaluée selon différents niveaux et scores (absent 0%-20% ; incomplet 20%-60% ; presque complet 60%-90% ; complet et diffusé 90%-100%). Le score de chaque axe documentaire est associé à l'évaluation du sous-article qui lui correspond. De plus, un graphe radar permet de visualiser et de repérer facilement les documents non maîtrisés, ceux devant être

complétés ou même créés (Figure 5). Ce radar de synthèse permet une visualisation d'ensemble afin d'identifier les éventuelles lacunes documentaires qui devraient être corrigées de manière prioritaire ;

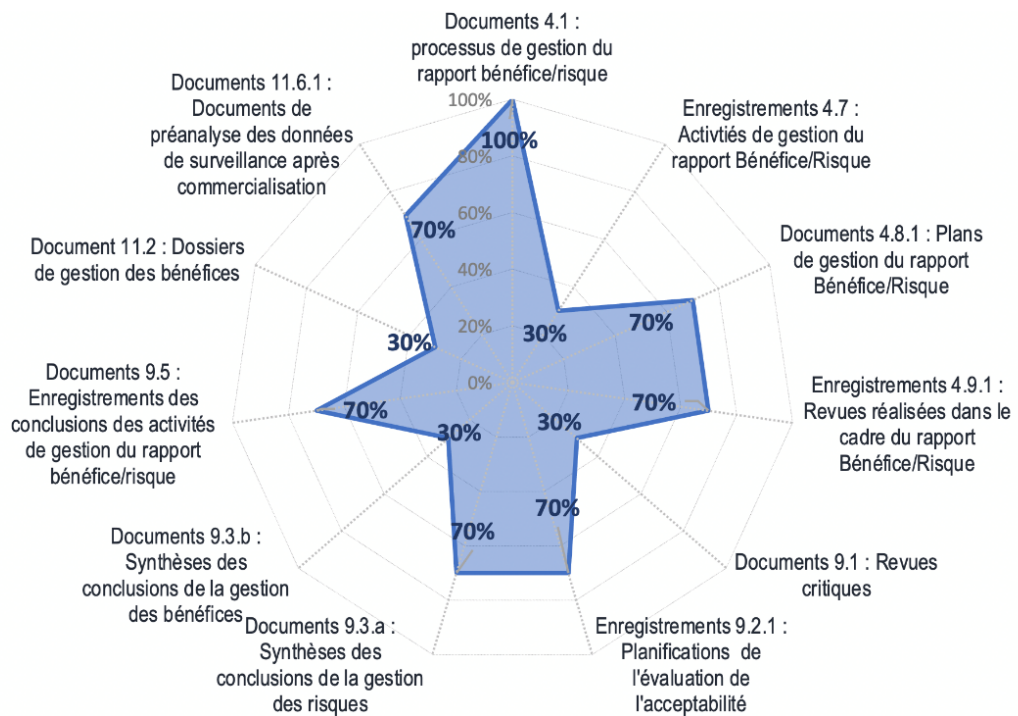


Figure 5 : Exemple de graphe radar obtenu via l'onglet {Maîtrise documentaire} (d'après [17])

- Si les résultats à l'évaluation sont probants, le dernier onglet **{Déclaration 17050}** permet de créer sans frais et sans délais une auto-déclaration selon la norme internationale NF EN ISO/IEC 17050 « Évaluation de la conformité - Déclaration de conformité du fournisseur » [18], [19] pour communiquer largement sur les résultats obtenus. Cette reconnaissance est souvent très appréciée en interne par les acteurs ayant contribué à la mise en œuvre des bonnes pratiques professionnelles requises.

Conclusion

La norme française expérimentale XP S99-223 « Dispositifs médicaux - Gestion du rapport bénéfice/risque » permet aux fabricants de connaître et prendre en compte les exigences afin d'avoir le meilleur rapport bénéfice/risque possible tout au long du cycle de vie de leurs dispositifs médicaux. Pour eux, l'évaluation de ce rapport est essentielle pour obtenir ou maintenir le marquage CE, obligatoire pour la mise sur le marché européen de leurs dispositifs médicaux.

Afin d'aider les fabricants à maîtriser leur gestion du rapport bénéfice/risque de leurs dispositifs médicaux, deux outils sont proposés gratuitement :

- Une **cartographie interactive** pour comprendre rapidement la norme et la parcourir facilement ;
- Un **outil d'autoévaluation** composé de 66 critères, pour un diagnostic du rapport bénéfice/risque en environ 1h. Il permet également de maîtriser la documentation exigée dans cette norme et ainsi de l'intégrer dans sa documentation technique.

Ces deux outils sont une aide précieuse pour les entreprises (start-ups, PME, et grands groupes) souhaitant maîtriser la notion du rapport bénéfice/risque et ainsi respecter les exigences des nouveaux règlements européens. Les fabricants, au service de la santé et sécurité du patient, pourront de ce fait, être plus performants et compétitifs dans la qualité délivrée par leurs dispositifs médicaux.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques :

- [1] « Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) », Journal officiel de l'Union européenne, <https://eur-lex.europa.eu>, mai 2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>.
- [2] « Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro », Journal officiel de l'Union européenne, Document 31998L0079, Journal officiel n° L 331 du 07/12/1998 p. 0001-0037. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1998/79/oj/fra>.
- [3] « Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux », Journal officiel de l'Union européenne, Document 31993L0042, Journal officiel n° L 169 du 12/07/1993 p. 0001-0043. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1993/42/oj/fra>.
- [4] « Directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs », Journal officiel de l'Union européenne, Document 31990L0385, Journal officiel n° L 189 du 20/07/1990 p. 0017-0036. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1990/385/oj/fra>.
- [5] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Synthèse d'activité 2019 ». Consulté le: oct. 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6c30be5af41dfb185e078d230f294be9.pdf
- [6] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Synthèse d'activité 2016 ». Consulté le: oct. 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/efc41a539ed75517a2f3e1886ff64bc5.pdf
- [7] C. Hecketsweiler et S. Horel, « « Implant Files » : un scandale sanitaire mondial sur les implants médicaux », *Le Monde.fr*, nov. 25, 2018.
- [8] E. Cazi et S. Horel, « Prothèses mammaires : la France interdit certains modèles liés à un cancer », *Le Monde.fr*, avr. 03, 2019.
- [9] S. Hahner, « Essure, effets indésirables, complications, informations médicales. », *Women Essure Victims*, 2020. <https://women-essure-victims.com/> (consulté le oct. 25, 2020).
- [10] P. Guillaume, « [UE] MEDDEV. 2.7/1 Rev. 4 - Évaluations cliniques: guide pour les fabricants et les organismes notifiés », *Qualitiso*, juin 29, 2016. <https://www.qualitiso.com/mdocs-posts/meddev-2-7-1-rev-4/> (consulté le oct. 06, 2020).

- [11] « Norme NF EN ISO 14971 - Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux », Ed. Afnor, Paris, www.afnor.org, déc. 18, 2019.
- [12] « Norme XP S99-223 Dispositifs médicaux - Gestion du rapport bénéfice/risque », Ed. Afnor, Paris, www.afnor.org, févr. 19, 2020.
- [13] Centre technique des industries mécaniques et Syndicat national de l'industrie des technologies médicales, *Gestion des risques des dispositifs médicaux - Guide pratique*, 2018^e éd., 1 vol. Senlis, 2014.
- [14] Center for Devices and Radiological Health, « Consideration of Uncertainty in Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approvals, De Novo Classifications, and Humanitarian Device Exemptions », *U.S. Food and Drug Administration*, p. 22, août 2019.
- [15] « Logiciel dispositifs médicaux: ISO 14971 et conception », *Knowllence, facilitateur en maîtrise des risques*, mars 06, 2019. <https://www.knowllence.com/logiciel/logiciel-iso-14971-risques-et-conception-dispositifs-medicaux.html> (consulté le oct. 05, 2020).
- [16] R. Cheng, F. Gandar, et L. Zaghoudi, « La gestion des risques liés aux dispositifs médicaux chez les fabricants selon la norme ISO 14971 : 2019 », Université de Technologie de Compiègne (France), Master Ingénierie de la Santé, Mémoire de projet, <https://travaux.master.utc.fr/>, réf n°IDS036, <https://doi.org/10.34746/4eaz-7f06>, janvier 2020.
- [17] M. A. Ayadi, A. Lemoine, W. Pierre-Louis, et V. Rossin, « Optimisation du processus de gestion du rapport bénéfice/risque des dispositifs médicaux selon la norme XP S99-223 », Université de Technologie de Compiègne (France), Master Ingénierie de la Santé (IDS), Mémoire de projet, <https://travaux.master.utc.fr/>, réf n° IDS076, <https://doi.org/10.34746/n21z-0x80>, janvier 2021.
- [18] « Norme NF EN ISO/CEI 17050-1 - Évaluation de la conformité - Déclaration de conformité du fournisseur - Partie 1 : exigences générales », Ed. Afnor, Paris, www.afnor.org, sept. 01, 2011.
- [19] « Norme NF EN ISO/CEI 17050-2 - Évaluation de la conformité - Déclaration de conformité du fournisseur - Partie 2 : documentation d'appui », Ed. Afnor, Paris, www.afnor.org, avr. 01, 2005.