



**LEGACY DEVICE : ÉVALUATION ET SUIVI
CLINIQUE SOUS LE RÈGLEMENT EUROPÉEN
2017/745**

LEGACY DEVICE : ÉVALUATION ET SUIVI CLINIQUE SOUS LE RÈGLEMENT EUROPÉEN 2017/745

Disponible sur : <https://travaux.master.utc.fr/formations-master/ingenierie-de-la-sante/ids139/>

Master 2 – Ingénierie de la santé mention Dispositifs Médicaux et Affaires Règlementaires

Présenté par **DALLA RIVA Catherine**, devant un Jury composé de

FARGES Gilbert, enseignant chercheur

CLAUDE Isabelle, enseignante-chercheuse

PROT Jean Matthieu, enseignant chercheur

Au sein de l'entreprise, **AESTHETIC GROUP**

Suivi par Mme **BOQUET Valérie**, Responsable Affaires Règlementaires (Aesthetic Group)

Et **PROT Jean-Matthieu** Enseignant-Chercheur UTC

RÉSUMÉ

13 à 18 mois, soit presque 2 ans.

Ceci représente en 2022, le délai moyen de certification par les Organismes Notifiés sous le titre du règlement 2017/745 (MDR). Afin de ne pas ajouter de délai supplémentaire à cet examen de la documentation technique, une totale compréhension des nouvelles exigences est essentielle. Ce règlement a renforcé de façon substantielle les conditions d'obtention du certificat CE. Parmi ces nouvelles exigences renforcées, l'évaluation clinique. L'évaluation clinique sous MDR complique le recours à l'équivalence, principe sur lequel un bon nombre de legacy devices ont pu obtenir le certificat CE sous directive, en se basant sur un autre dispositif lui-même marqué CE. Désormais, les fabricants doivent générer des données cliniques propres à leurs dispositifs dans l'objectif d'élaborer une évaluation clinique conforme au MDR 2017/745. Ce mémoire propose alors la démarche entreprise par un fabricant français de dispositifs médicaux pour se mettre en conformité avec les exigences cliniques de ce mastodonte.

Mots clefs : Legacy Device ; Evaluation Clinique ; Investigation Clinique ; Transition vers le MDR 2017/745

ABSTRACT

13 to 18 months, almost 2 years.

This represents the average time for certification by Notified Bodies under Medical Device Regulation 2017/745 in 2022. To avoid adding additional time to this technical documentation review, a full understanding of the new requirements is key. This MDR has substantially strengthened the requirements for obtaining the CE certificate. One of the new strengthened requirements is the clinical evaluation. Clinical evaluation under the MDR complicates the use of equivalence, a principle on which many legacy devices have been able to obtain CE certification under the directive based on another device that was itself CE marked. As a result, manufacturers are now required to generate clinical data specific to their devices to establish a clinical evaluation in accordance with MDR 2017/745. This report presents the approach taken by a French medical device manufacturer to comply with the clinical requirements of this behemoth.

Keywords: Legacy Device; Clinical Evaluation; Clinical Investigation; Transition to MDR 2017/745

REMERCIEMENTS

Mes plus profonds remerciements s'adressent à l'équipe d'Aesthetic Group et spécialement Jérôme Baptendier, pour m'avoir fait confiance en m'intégrant dans les projets de manière bienveillante et en renouvelant sa confiance dans le cadre de mon embauche au sein de l'entreprise.

Je remercie tout particulièrement ma responsable et tutrice Valérie BOQUET pour m'avoir accompagné, partagé son expertise mais aussi pour m'avoir laissé voler de mes propres ailes durant cette période d'alternance. Ce fut une expérience aussi enrichissante qu'agréable.

« Le meilleur manager est celui qui sait trouver les talents pour faire les choses, et qui sait aussi réfréner son envie de s'en mêler pendant qu'ils les font » T.Roosevelt.

Merci également à Xavier GROBON, Responsable Qualité pour ses lumières, son aide et son humour qui permet d'instaurer une ambiance joyeuse et créative au sein du service qualité/règlementaire.

Je souhaite bien évidemment remercier mes responsables master IDS, Mme Isabelle CLAUDE ainsi que M. Jean-Matthieu PROT, et M. Gilbert Farges pour leur disponibilité, leur conseil et leurs enseignements.

Grace à la qualité de la formation et de l'équipe pédagogique de l'UTC, j'ai pu construire un bagage professionnel me permettant de continuer à évoluer dans des projets passionnants.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	6
ABRÉVIATIONS	7
GLOSSAIRE	8
INTRODUCTION	10
I. PRESENTATION DE L'ORGANISME DANS SON ENVIRONNEMENT	12
1. HISTORIQUE.....	13
2. ORGANISATION ET ANALYSE DE LA STRUCTURE.....	13
3. LES CANULES CHIRURGICALES DE LIPOTRANSFERT.....	18
a) <i>Que savons-nous aujourd'hui du lipotransfert ?</i>	18
b) <i>Les différentes utilisations du tissu adipeux</i>	24
II. L'EVALUATION ET LE SUIVI CLINIQUE SOUS LE MDR	26
1. CONTEXTE DE L'EVALUATION CLINIQUE ET SON SUIVI.....	27
2. L'EVALUATION CLINIQUE ET SON EVOLUTION DEPUIS LA DIRECTIVE.....	27
3. LA STRATEGIE CLINIQUE AU SEIN D'AESTHETIC GROUP.....	33
a) <i>Une double visée</i>	33
b) <i>Le cas des legacy devices</i>	33
c) <i>La stratégie d'opter pour des sous-traitants</i>	37
III. BILAN PERSONNEL ET PROFESSIONNEL DE L'EXPERIENCE PROFESSIONNELLE	41
1. COMPETENCES ET COMPORTEMENTS.....	42
2. LA PLACE DE L'INGENIEUR AFFAIRES REGLEMENTAIRES CHEZ UN FABRICANT DE DM.....	45
CONCLUSION	46
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
ANNEXE I	51
ANNEXE II	53

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : LES DIFFERENTS ROLES D'AESTHETIC GROUP (SOURCE : AUTRICE).....	13
FIGURE 2 : ORGANIGRAMME D'AESTHETIC GROUP (SOURCE : AUTRICE).....	14
FIGURE 3 : MATRICE SWOT (SOURCE : AUTRICE).....	15
FIGURE 4 : MIX MARKETING (SOURCE: AUTRICE).....	17
FIGURE 5 : LES ETAPES DE LA PROCEDURE DE LIPOTRANSFERT OPTIMISEE (SOURCE : AUTRICE).....	19
FIGURE 6 : EFFET DE L'INFILTRATION PAR TUMESCENCE SUR LE TISSU ADIPEUX (SOURCE : [6])	20
FIGURE 7 : CANULES D'INFILTRATION AESTHETIC GROUP (SOURCE : AUTRICE)	20
FIGURE 8 : ILLUSTRATION DU PRELEVEMENT DE TISSU ADIPEUX (SOURCE : [8])	21
FIGURE 9 : CANULES DE PRELEVEMENT AESTHETIC GROUP (SOURCE : INTERNE).....	21
FIGURE 10 : LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE TRAITEMENT DE LA GRAISSE (SOURCE : INTERNE).....	22
FIGURE 11 : LE TISSU ADIPEUX APRES SON TRAITEMENT	23
FIGURE 12 : SERINGUES DE TISSU ADIPEUX "PURS"	23
FIGURE 13 : CANULE D'INJECTION CF D'AESTHETIC GROUP (SOURCE : INTERNE)	23
FIGURE 14 PLANS D'ACTIONS MDR (SOURCE : AUTRICE)	34
FIGURE 15 : TABLEAUX DES ACQUIS (SOURCE : AUTRICE).....	42
FIGURE 16 : ÉVOLUTION DES OBJECTIFS PROFESSIONNELS (SOURCE : AUTRICE).....	43

ABRÉVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de la sécurité du Médicaments et des Dispositifs médicaux
CER	Clinical Evaluation Report (Rapport d'Évaluation clinique)
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des libertés
IC	Investigation clinique
MDCG	Medical Device Coordination Group
MDR	Medical Device Regulation 2017/745 (Règlement des Dispositifs médicaux 2017/745)
MEDDEV	MEDical DEVices Documents
ON	Organisme Notifié
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RNIPH	Recherche n'impliquant pas la personne humaine
SCAC	Suivi clinique Après commercialisation
SNITEM	Syndicat national de l'industrie des technologies médicales
UE	Union Européenne

GLOSSAIRE

Bénéfice clinique	L'incidence positive d'un dispositif sur la santé d'une personne physique, se traduisant par des résultats cliniques significatifs, mesurables et pertinents pour le patient, y compris les résultats en matière de diagnostic, ou une incidence positive sur la prise en charge de la santé du patient ou sur la santé publique.
Dispositif médical	<p>Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :</p> <p>Diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie.</p> <p>Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci.</p> <p>Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique.</p> <p>Communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.</p>
Données cliniques	Des informations relatives à la sécurité ou aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation d'un dispositif et qui proviennent de différentes sources (investigations, publications scientifiques, surveillance après commercialisation, suivi clinique après commercialisation).

Évaluation clinique	Un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif afin de vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques, de celui-ci lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant.
Investigateur	Personne physique responsable de la conduite d'une investigation clinique sur un site d'investigation clinique
Investigation clinique	Toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité et/ou les performances d'un dispositif Synonyme : étude clinique, essai clinique (ISO 14155)
Loi Jardé	La loi Jardé, votée en 2012, a pour objectif de simplifier le cadre juridique en adaptant les réglementations en fonction des risques encourus pour les personnes participant à ces recherches.
Medtech Europe	MedTech Europe est l'association professionnelle européenne de l'industrie des technologies médicales, y compris les diagnostics, les dispositifs médicaux et la santé numérique. Elle rassemble aussi bien les entreprises du dispositif médical que les organisations professionnelles nationales,
Promoteur	Personne physique, entreprise, institut ou organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'investigation clinique
Protocole d'investigation clinique	Document décrivant la justification, les objectifs, la conception, la méthodologie, le contrôle, les aspects statistiques, l'organisation et la conduite d'une investigation clinique

Introduction

Contexte

La Communauté européenne est de plus en plus soucieuse de préserver la santé physique de ses citoyens en renforçant ses activités dans le domaine de la santé publique. C'est pourquoi afin d'amener une modernisation mais également une cohérence entre la législation européenne et la forte croissance des innovations de plus en plus sophistiquées en médecine, la Commission Européenne a adopté en mai 2017, deux nouveaux règlements. Ces deux règlements sur les dispositifs médicaux (2017/745) et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (2017/746) ont pour objectif d'assurer une meilleure protection de la santé publique et de la sécurité des patients.

Ainsi ces deux règlements sont venus abroger les directives 93/42/CEE et 98/79/CE relatives aux dispositifs médicaux ainsi qu'aux dispositifs médicaux in vitro. Contrairement aux directives, ces règlements sont applicables sans transpositions au niveau national, néanmoins chaque État Membre doit revoir son droit afin de le mettre en conformité avec ces deux règlements. L'adaptation de la loi française au règlement 2017/745 (MDR) s'est effectuée par l'ordonnance °2022-582 du 20 avril 2022. Néanmoins, depuis l'entrée en application du MDR en mai 2021, les projets de recherche soumis en France pour évaluation ne relèvent plus de la loi Jardé.

Enjeux

Les dispositifs médicaux sont définis comme tout instrument, appareil, logiciel, matière ou autre article destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme pour diagnostiquer, prévenir, contrôler ou traiter une maladie [...] par le biais d'une action mécanique. Une très large gamme de produit répond à cette définition : du produit présent dans l'armoire à pharmacie tel que le pansement qui permet de recouvrir une blessure ou encore le thermomètre qui permet de prendre la température rapidement, jusqu'au produits les plus pointus utilisés dans les blocs opératoires tel que les robots chirurgicaux, assistants 2.0 des chirurgiens du 21^{ème} siècle.

Tous ces produits, aussi bien ceux d'ores et déjà commercialisés sur le marché européen dénommés : **legacy devices** (ou *dispositifs hérités*) mais aussi ceux souhaitant l'être, doivent être conformes depuis mai 2021 à la nouvelle réglementation européenne 2017/745. Cependant les opérateurs économiques se heurtent à quelques difficultés et sont envahis

d'une grande appréhension. Selon une enquête de Medtech Europe, la mise en œuvre de cette réglementation s'avère difficile pour une « majorité écrasante » de professionnels du secteur. Le processus de l'évaluation clinique s'inscrit ainsi dans le champ de consolidation du règlement et présente une difficulté supplémentaire pour les fabricants. Toutefois, cette difficulté peut s'atténuer en ayant une compréhension totale des attentes cliniques dans le cadre de la réglementation des dispositifs médicaux.

C'est dans ce contexte que s'inscrit mon année d'alternance chez Aesthetic Group, au sein du service Affaires Règlementaires.

Ce mémoire s'est articulé autour de **3 parties majeures**. La **première partie** consiste à **introduire le fabricant** de dispositifs médicaux que représente Aesthetic Group, y compris les dispositifs médicaux concernés. Ensuite, dans une **deuxième partie**, le cœur du sujet : **l'évaluation et le suivi clinique** sous le règlement 2017/745 seront analysés puis ramenés à l'échelle de l'entreprise d'accueil afin de développer la stratégie clinique adoptée par celle-ci. Enfin, pour clôturer ce mémoire, une **troisième partie**, traitant des **acquis personnels et professionnels** durant le cursus du master sera établie.

I. PRESENTATION DE L'ORGANISME DANS SON ENVIRONNEMENT

1. Historique

Faisant partie des 93% PME de l'industrie du dispositif médical [1], Aesthetic Group voit le jour en 2008, néanmoins son histoire commence dès 1998 avec sa société mère, EMSI, fabricant de dispositifs médicaux, tels que des prothèses mammaires. Après le scandale des prothèses PIP, comme un bon nombre de fabricant, la société tourne la page des implants mammaires. C'est ainsi qu'est fondé Aesthetic Group, riche en expertise réglementaire et assurant plusieurs fonctions d'opérateurs économiques (figure 1) au sens du règlement 2017/745. [2]

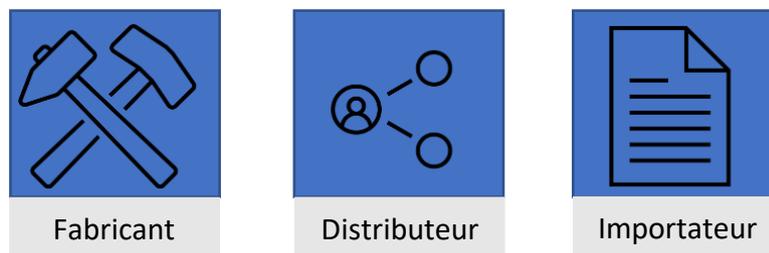


Figure 1 : les différents rôles d'Aesthetic Group (source : autrice)

Comme l'ensemble des 1440 entreprises de l'industrie du DM, qui réalisent 1/3 de CA à l'export [1], la PME française a su s'imposer dans le marché de niche que représente le marché du tissu adipeux à l'échelle internationale et européenne. Leur certificat ISO 13485 obtenu depuis 2008 mais aussi leur marquage CE renouvelé chaque année, leur a permis d'acquérir la confiance des utilisateurs, et ainsi d'étendre leur marché, aux Etats-Unis en mettant en place la certification 510(k), mais aussi au marché Brésil avec l'ANVISA.

2. Organisation et analyse de la structure

Aesthetic Group regroupe au sein de ses locaux situés dans l'Oise 18 collaborateurs répartis dans différents services.

Dans l'objectif de mieux comprendre et appréhender l'établissement d'accueil, plusieurs outils d'analyses ont été utilisés :

o L'organigramme

Cet outil permet de faire une représentation schématique (figure 2) des liens ainsi que des relations fonctionnelles et hiérarchiques qui existent entre les individus.

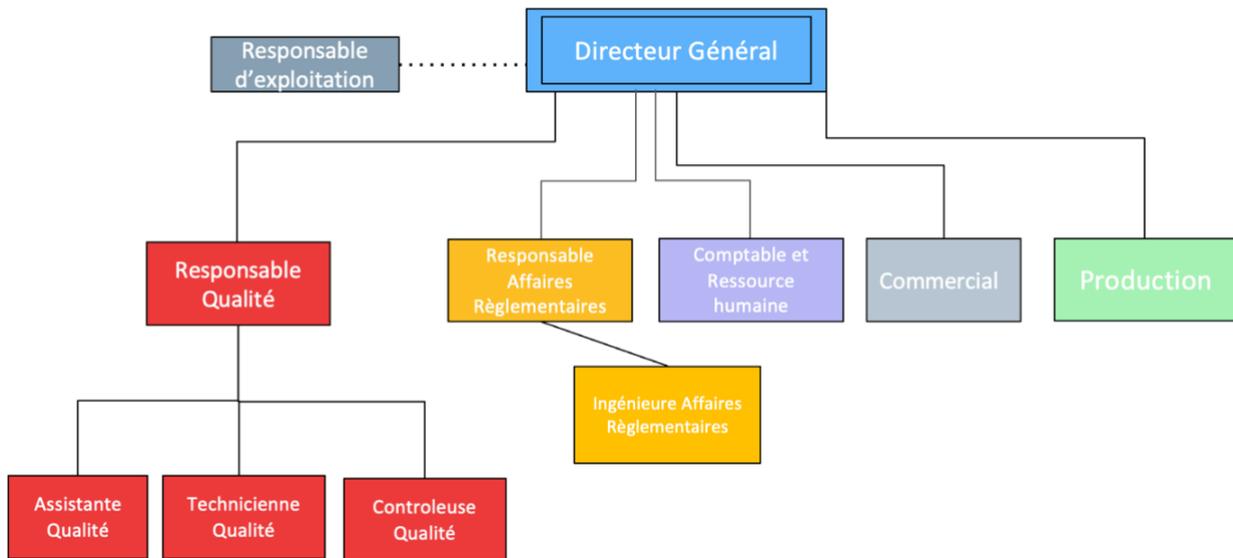


Figure 2 : Organigramme d'Aesthetic Group (source : autrice)

o La matrice SWOT

L'acronyme SWOT a pour signification "Strengths-Weaknesses-Opportunities-Threats" ce qui traduit en français correspond à "Forces-Faiblesses-Opportunités-Menaces".

Cet outil (figure 3) a pour objectif de mettre en confrontation l'analyse externe de l'environnement de l'entreprise et l'analyse des ressources internes de celle-ci. Cela permet d'identifier les options stratégiques et ainsi définir les objectifs à atteindre.



Figure 3 : Matrice SWOT (source : autrice)

Les principales forces d'Aesthetic Group sont le prix de la canule, qui, par rapport à la concurrence est relativement inférieur. Leur deuxième force est leur présence à l'échelle internationale qui leur octroie un large panel de clients potentiels. Enfin, leur 3ème force est celle des ressources humaines, qui leur permet d'avoir des services structurés et expérimentés.

Quant aux faiblesses, elles concernent notamment le faible relationnel qui existe avec les utilisateurs, de type chirurgien, ne permettant pas de connaître par exemple leurs pratiques habituelles, et/ou leurs besoins.

L'environnement externe de l'entreprise comporte un bon nombre de menaces. Comme toute l'industrie du DM, le renforcement des exigences réglementaires a eu un impact conséquent sur les ressources allouées au service réglementaire. En effet, près de 80% des entreprises du secteur ont engagé des dépenses nouvelles pour se conformer aux nouvelles exigences réglementaires, 79% ont rationalisé leurs gammes de produits et ainsi plus de 20% d'entre eux voit ce nouveau règlement comme une menace pour leur pérennité [1]. Néanmoins, transformer ce MDR en opportunité est possible, via l'opportunité de créer de nouvelles collaborations.

Le contexte socio-politique de ces dernières années a contribué à l'inflation des prix mais aussi à la pénurie des matières premières, nécessaires à la fabrication des dispositifs. De plus, l'externalisation d'une grande partie de la fabrication est un autre facteur de menace venant de l'extérieur. Une intégration de cette fabrication est une opportunité qui peut être envisagée par Aesthetic Group.

Une augmentation des taux d'investissements du CA des entreprises du DM dans le département R&D [1], tend à penser que les dispositifs seront de plus en plus pointus en termes de qualité, de sécurité et surtout d'innovation. Cette tendance peut amener Aesthetic Group à créer une opportunité en développant elle aussi sa cellule Recherche et Développement.

Toutefois, les opportunités s'offrant à Aesthetic Group ne sont pas en manque : l'environnement réglementaire actuel est propice pour approcher les praticiens en vue de potentielles collaborations, et ainsi inciter les médecins à publier leurs travaux scientifiques relatifs aux dispositifs de l'entreprise. De plus, le nombre de patients voulant bénéficier des opérations chirurgicales effectuées à l'aide des dispositifs proposés par Aesthetic Group est croissant. Ceci est illustré par l'augmentation annuel de 30% du CA de l'entreprise depuis 2016.

Le mix Marketing / 4P

Le mix marketing, aussi appelé la politique des 4P (figure 4), permet de représenter l'ensemble des actions et des stratégies déployées par une entreprise pour se positionner sur le marché. Si un produit répond aux besoins des consommateurs, il est susceptible d'exister puis de perdurer.

En effet, ce dernier n'achète pas le produit pour ce qu'il est, mais pour les fonctionnalités qu'il réalise et les bénéfices qu'il tire de son utilisation.

Product	Price
Canules stériles à usage unique de la gamme de lipotransfert de la marque Aesthetic Group permettant d'assurer une intervention de lipotransfert de tissu adipeux.	Prix de la canule évoluant en fonction des spécificités Vendues par lot de 10 produits Politique de pénétration*
Promotion	Place
Site internet Salons Emailing	Vente par Aesthetic Group par mail, directement par le site internet ou durant les salons. Vente via les canaux de distribution

Figure 4 : Mix Marketing (source: autrice)

***Politique de pénétration** : Aesthetic Group s'est appuyé sur la politique de pénétration, c'est-à-dire que les prix fixés sont plus bas que ceux des concurrents. Cette stratégie permet d'entrer sur le marché.

Place : plusieurs circuits de distribution sont présents pour les dispositifs d'Aesthetic Group. Le canal direct qui permet à l'entreprise de vendre directement au consommateur, le canal long qui fait passer le produit par les distributeurs mais également le canal moderne qui use des nouvelles technologies telles qu'internet ou catalogue. Ce canal est celui qui présente le plus d'avantages car permet au produit d'être disponible 24heures sur 24 et 7jours sur 7.

Aesthetic Group s'est orienté vers la distribution sélective, en d'autres termes la vente du produit n'est accordée qu'aux professionnels de santé.

Après avoir analysé et s'être approprié l'environnement interne mais aussi externe de l'entreprise. Abordons à présent l'essence même de l'entreprise : les canules de lipotransfert.

3. Les canules chirurgicales de lipotransfert

Parmi le portefeuille de produit d'Aesthetic Group, la première gamme à solliciter une certification au titre du MDR est la gamme des canules de lipotransfert. L'explication du terme « lipotransfert » ainsi qu'une brève description du dispositif médical qu'est la canule de lipotransfert est nécessaire.

a) Que savons-nous aujourd'hui du lipotransfert ?

Lipotransfert, lipofilling, transfert de graisse autologue ou encore « fat-grafting » sont les termes interchangeables retrouvés dans la littérature et qui définissent tous la procédure consistant à réutiliser du tissu adipeux préalablement prélevé sur une zone du corps, où elle est généralement en excès, dans le but de la réinjecter dans une autre partie corporelle du patient. Cette greffe présente de nombreux avantages, en effet la réinjection de graisse autologue présente une biocompatibilité accrue car dépourvue d'immunogénicité ce qui lui permet d'être le greffon de référence selon l'état de l'art actuel.

La première « autogreffe de tissu adipeux » remonte au 19^{ème} siècle lorsqu'un chirurgien allemand, Gustav Neuber, afin de corriger des cicatrices faciales dues à une *ostéomyélite* (une infection des os causée principalement par des bactéries) eu l'idée de prélever de petits greffons de tissu adipeux du bras du patient de manière à le réinjecter au niveau orbital. [3]

Cette technique ne fait sa place qu'un siècle plus tard, dans les années 90, notamment grâce aux publications du Dr. Coleman, permettant de normaliser et d'optimiser la procédure de lipotransfert. En effet, la technique du chirurgien joue un rôle majeur dans le résultat obtenu, les résultats provenant d'études montrent des taux de résorption allant de 30 à 70% dans l'année de la greffe de tissu adipeux. [4]

a) La technique opératoire optimisée du lipotransfert

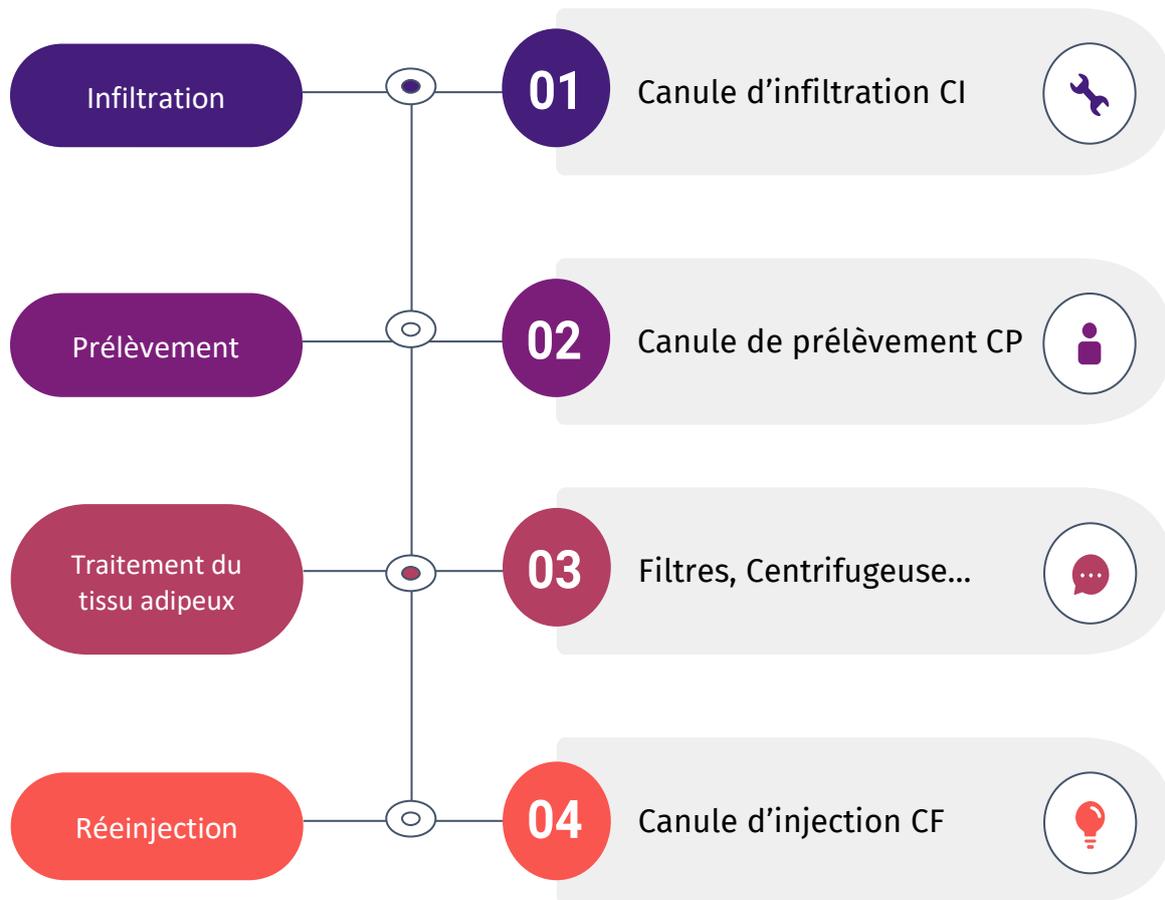


Figure 5 : les étapes de la procédure de lipotransfert optimisée (source : autrice)

01. La technique d'infiltration tumescence

L'infiltration tumescence représente la première étape de la procédure de lipotransfert, en effet cette étape est cruciale et représente en elle-même une technique particulière, c'est pourquoi un dispositif particulier est nécessaire : la canule d'infiltration (CI) (figure 5). Cette technique, mise au point par le Dr. Jeffrey Klein consiste à gonfler ainsi que rendre ferme les cellules adipocytaires par le biais d'une injection locale de solution de tumescence (figure 6) [5] [6]. Cette solution est un mélange généralement composé de lidocaïne, d'adrénaline ainsi que de bicarbonate de sodium ; à noter que les dosages ainsi que l'ajout de médicament(s) supplémentaire(s) sont à l'unique responsabilité et technique du clinicien.

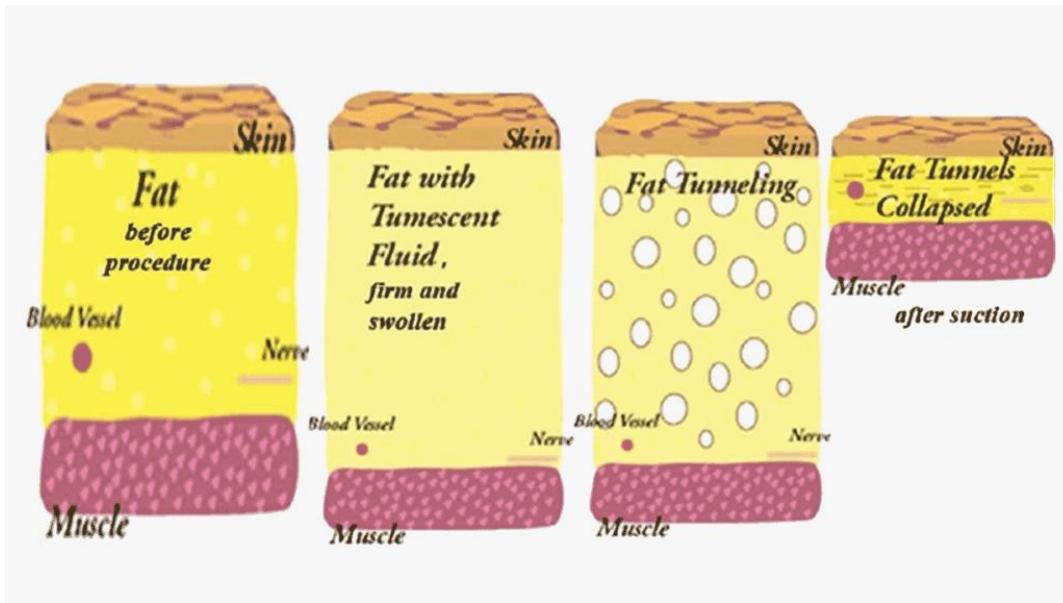


Figure 6 : Effet de l'infiltration par tumescence sur le tissu adipeux (source : [6])

Cette solution de tumescence permet de réduire les saignements, les hématomes et permet d'anesthésier localement le patient. Cette technique a pour avantage de permettre une pratique interventionnelle de lipotransfert en ambulatoire. [5] Il faut noter que l'infiltration par tumescence est désormais utilisée dans d'autres indications médicales telles que la chirurgie des varices ou encore des tumeurs cutanées [7]. C'est en s'appuyant sur cette pratique courante des médecins qu'Aesthetic Group propose des canules d'infiltration (CI) (figure 7) comprenant de 8 à 24 orifices, offrant ainsi une diffusion tridimensionnelle du produit de tumescence. Plusieurs longueurs ainsi que diamètres appropriés à la zone à traiter sont disponibles : les petites zones auront besoin de canules allant de 100 mm à 150 mm de longueur et 1,25 mm à 2,5 mm de diamètre, contrairement aux zones plus importantes qui nécessiteront des longueurs pouvant aller jusqu'à 200mm.



Figure 7 : Canules d'infiltration Aesthetic Group (source : autrice)

02. Le prélèvement

Suite à l'infiltration du tissu adipeux, le prélèvement, aussi dénommé « liposuction » (figure 8) [8], peut être effectué manuellement à l'aide de canules (CP) spécifiques à la zone du tissu

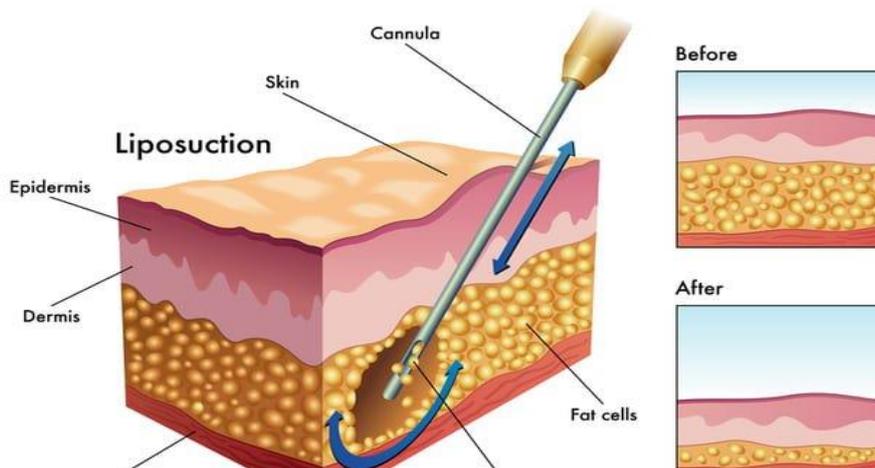


Figure 8 : Illustration du prélèvement de tissu adipeux (source : [8])

adipeux à extraire. Plusieurs études nous prouvent que la longueur, le diamètre, la taille mais également le nombre d'orifices de la canule joue un rôle majeur dans la réussite de l'étape de prélèvement des cellules adipeuses [9].

Des gestes brusques ainsi que des techniques électriques telles que les liposuccions laser ou ultrasonores augmentent les risques de destruction des cellules adipeuses. Une viabilité des adipocytes est indispensable afin d'avoir des greffons de meilleure qualité et ainsi un taux de résorption minimale de ceux-ci [4]. Les 40 références de la gamme de canules de prélèvement Aesthetic (figure 9) répondent à ce besoin d'adaptation de la canule à la zone à prélever.



Figure 9 : Canules de prélèvement Aesthetic Group (source : interne)

03. Le traitement du tissu adipeux

Une fois collecté, le tissu adipeux n'est pas apte à être un greffon viable. Le traitement du prélèvement est nécessaire puisque celui-ci contient non seulement des adipocytes mais aussi des fibres de collagènes, du sang, des débris cellulaires et des résidus de la solution

d'infiltration [10]. Injectés dans l'organisme, ces éléments peuvent causer une inflammation du site receveur, ce qui peut être préjudiciable à la greffe postérieure. En plus de cette inflammation, le sang peut accélérer la dégradation du greffon et les débris cellulaires auront pour effet de fausser les volumes injectés, car absorbés après quelques heures après l'intervention par l'organisme [10]. Différentes méthodes de traitements (figure 10) du tissu existent selon l'état de l'art actuel :

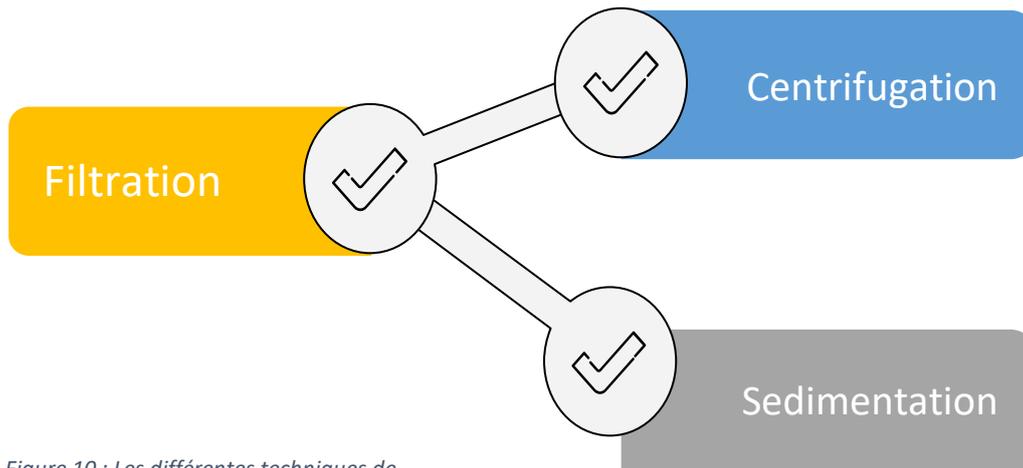


Figure 10 : Les différentes techniques de traitement de la graisse (source : interne)

La centrifugation introduite par Dr. Coleman implique la séparation des composants lipoaspirés par centrifugation à grande vitesse. La séparation par sédimentation fait référence au processus consistant à permettre au lipoaspirat de se déposer dans ses trois phases (huiles, tissu adipeux et aqueuse) avec le temps par effet de la gravité. Le chirurgien extrait ensuite uniquement le tissu adipeux avec des seringues. Enfin, le tissu adipeux peut être filtré à l'aide d'un système fermé en passant via des membranes de différentes tailles. [10]

D'après une étude comparative même si toutes les méthodes de préparation présentaient une baisse significative des débris cellulaires ainsi que des cellules sanguines, la méthode de filtration (figure 11) dans « un système fermé produit une greffe de graisse avec une viabilité



Figure 11 : Le tissu adipeux après son traitement

tissulaire plus élevée et une présence plus faible de contaminants par rapport aux greffes préparées par d'autres méthodes » [11].

04. La réinjection

A l'aide d'une canule d'injection (CF) (figure 13), le greffon purifié (figure 12) peut être injecté dans le site receveur du patient. Les diamètres, longueurs et orifices des canules d'injection sont, tout comme les canules d'infiltration et de prélèvement, adaptées à la partie de l'anatomie traitée. Toutefois, malgré l'évolution des techniques d'injection, il n'existe pas de consensus scientifique sur la meilleure méthode à utiliser afin d'obtenir une survie accrue des greffons liée à cette étape [12].



Figure 12 : Seringues de tissu adipeux "purs"



Figure 13 : Canule d'injection CF d'Aesthetic Group (source : interne)

La procédure de lipotransfert expliquée, l'état de l'art concernant leurs indications peut être établi.

b) Les différentes utilisations du tissu adipeux

Bien que la vocation primaire de la greffe de tissu adipeux ait été purement esthétique, telle que la restructuration des formes corporelles et faciales, par exemple le comblement des volumes d'un visage dû au vieillissement. Les connaissances concernant le tissu adipeux se sont considérablement enrichies, avec l'avancée de la médecine, les chercheurs trouvent désormais des visées médicales à la réinjection de tissu adipeux.

- *Les cellules souches provenant du tissu adipeux*

Les cellules souches « adultes » représentent une source infinie de cellules différenciées ayant un intérêt pharmacologique et médical. Ces cellules souches dites multipotentes sont présentes dans les muscles, la moelle osseuse et également dans les vaisseaux sanguins. Néanmoins, celles-ci restent rares et difficiles à utiliser. Le prélèvement de graisse en grosse quantité, sans risque majeur pour le patient, constitue une « source possible et prometteuse de cellules souches multipotentes » [13]

Ces cellules appelées « human multipotent adipose derived stem » (hMADS) présentent les mêmes spécificités que les cellules souches, c'est-à-dire un fort pouvoir d'auto-renouvellement mais aussi de différenciation cellulaire. [14]

D'après des travaux menés sur ces hMADS, celles-ci sont fonctionnelles et révèlent un potentiel thérapeutique dans les dystrophies musculaires, mais aussi dans la régénération de tout type de tissus, tel que cardiaque, neurologique ou cutané. [15]

D'autres indications thérapeutiques de l'injection de tissu adipeux sont d'ores et déjà établies, comme le démontre la publication « *Adipose-derived stem cells for treatment of chronic ulcers: current status* » [16] ou bien encore l'article « *Adipose tissue-derived stem cells: a comparative review on isolation, culture, and differentiation methods* » [15], qui permettent de conclure sur les bénéfices thérapeutiques qu'ont engendré le traitement des ulcères gastriques par le biais des cellules souches dérivées du tissu adipeux. [17]

- *Reconstruction mammaire suite à une mastectomie*

L'HAS en 2018 comptabilisait près de 100 000 actes de mastectomies dont de 22 000 mastectomie totale. Cette opération chirurgicale est la plus recommandée afin d'éliminer la tumeur lorsqu'un cancer du sein est détecté, en ôtant tout le tissu atteint [18].

« La Santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». ("Constitution - World Health Organization"). C'est sur ce fondement que s'appuie la visée médicale de la reconstruction mammaire. La perte d'un sein modifie profondément l'apparence physique et l'image de soi, c'est pourquoi sa reconstruction est prise en charge à 100% par l'assurance maladie et représente donc un acte médical [19]. Plusieurs chirurgies réparatrices sont disponibles, tel que la pose de prothèses mammaires et l'autogreffe de tissu adipeux. L'avantage que procure cette autogreffe est l'aspect naturel et sans cicatrice. Toutefois, plusieurs séances sont nécessaires [18] [20] . Des contre-indications pour cette autogreffe ont été retenues par l'HAS : « l'absence de rémission locale, une maladie métastatique non contrôlée et un délai de moins de 2 ans après complétion des traitements locaux lorsqu'il existe un fort risque de récurrence locale du cancer du sein ». [20]

- *Traitement des plaies*

Le tissu adipeux est depuis près d'une décennie utilisé pour traiter les plaies profondes. Entre 2013 et 2015, une étude regroupant 10 patients d'une moyenne d'âge de 70 ans présentant une plaie hypersensible et profonde dans la jambe ont bénéficié des effets curatifs de la greffe de tissu adipeux. [21]

D'autres études ont été menées pour confirmer ce pouvoir thérapeutique de la réinjection de graisse dans les plaies, et celles-ci ont pu démontrer une diminution de la douleur associée tout en réduisant le diamètre et la profondeur de la plaie. Près de 60% des cas ont présenté une guérison complète de la plaie.

II. L'ÉVALUATION ET LE SUIVI CLINIQUE SOUS LE MDR

1. Contexte de l'évaluation clinique et son suivi

Afin d'obtenir le graal que représente le certificat CE au titre du règlement 2017/745 (MDR), les fabricants doivent passer par un bon nombre d'étapes, plus ou moins critiques, afin de fournir une documentation technique conforme au dit règlement à l'organisme notifié (ON). Ce même organisme a pour objectif d'évaluer la sécurité ainsi que les performances du dispositif dont il est question. Comme évoqué précédemment, la Commission Européenne souhaite par le biais de ce nouveau règlement renforcer les exigences afin d'offrir une sécurité optimale aux patients. Ce désir émane des nombreux scandales de ces dernières décennies liés aux dispositifs médicaux. À titre d'exemple, l'affaire PIP en 2010 qui fit trembler toute l'industrie du DM avec 30 000 femmes, victimes de prothèses mammaires remplies de gel de silicone industriel [22]. Ces dispositifs médicaux, qui présentaient « une fragilité à l'allongement et à la rupture », étaient bien loin du gel revendiqué dans les dossiers de conception. 10 ans après la liquidation du fabricant, plus de 5 000 dysfonctionnements ont été signalés à l'ANSM. [23]

Parmi les critères d'évaluations renforcés, le clinique est un point majeur. Et pour cause, la « confirmation de la conformité aux exigences générales en matière de sécurité et de performances ainsi que l'évaluation des effets secondaires indésirables et du caractère acceptable de la balance bénéfique/risque sont fondées sur des données cliniques apportant une **preuve clinique suffisante** » [24]

Afin d'apporter ce niveau de preuve suffisant, le fabricant doit alors **planifier, réaliser** ainsi que **documenter** une évaluation clinique relative à son dispositif. [2]

2. L'évaluation clinique et son évolution depuis la directive

L'évaluation clinique n'est pas un concept nouveau. Il en était déjà question dans la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE (MDD), mais également dans la norme ISO 13485. Il apparaît alors en toute logique dans le nouveau règlement relatif au dispositif médicaux, et est de rigueur pour toutes classes et types de dispositifs, y compris pour les dispositifs n'ayant pas de destination médicale (Annexe XVI).

Ainsi, une évaluation clinique est le terme employé pour décrire un processus dans lequel toutes les données pertinentes concernant un dispositif médical sont collectées, analysées puis évaluées. L'examen de cette évaluation clinique permet de déterminer s'il y a suffisamment de preuves pour démontrer la conformité aux exigences réglementaires.

Ce nouveau texte réglementaire a permis d'éclairer les fabricants sur les exigences en matière d'évaluation clinique. Le **MEDDEV 2.7/1** datant de juin 2016 traitant de l'Évaluation Clinique à l'intention des fabricants et des ON introduisait le concept de Plan d'Évaluation Clinique (CEP) mais ne développait pas suffisamment le sujet. Le MDR dans l'annexe XIV partie A énonce clairement les exigences requises dans le CEP :

1. La destination du dispositif ;
2. Le groupe cible y compris les indications et contre-indications ;
3. Les bénéfices cliniques ;
4. Les méthodes et paramètres utilisés pour déterminer l'acceptabilité de la balance bénéfique/risque ;
5. Les risques résiduels et effets secondaires.

Le MDR exige également qu'un plan de développement clinique soit inclus dans le plan d'évaluation clinique, comprenant une vision à long terme des enquêtes cliniques prévues liées au produit, allant des études de faisabilité aux études de suivi clinique après la mise sur le marché.

Les résultats du processus du plan d'évaluation clinique (CEP) seront centralisés dans le rapport d'évaluation clinique (CER), ce qui conduit alors à leur analyse et aux conclusions qui seront ensuite consignées et documentées dans le rapport (CER).

Tandis que la partie A de l'annexe XIV traite de la partie « pré-commercialisation » du dispositif, la deuxième partie, la partie B concerne une grande nouveauté du règlement : le **suivi clinique post-commercialisation (SCAC)** ou Post Market Clinical Follow-Up (PMCF).

Le SCAC, rendu obligatoire aux legacy device dès l'entrée en application du MDR en mai 2021, est défini comme étant le processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique s'inscrivant dans le plan de SCAC établi par le fabricant [2]. Cette surveillance clinique vise à mettre à jour

durant toute la durée de vie du dispositif l'évaluation clinique de manière proactive, et doit être incluse dans le plan de surveillance après commercialisation. Ce SCAC, permet entre autres d'avoir une balance bénéfique/risque actualisée, une performance clinique à jour mais permet aussi d'améliorer l'utilisation, la performance et la sécurité du dispositif.

Comment collecter des données cliniques ?

Le règlement énonce 3 différentes façons d'obtenir ces données cliniques nécessaires à l'évaluation clinique :

1. La voie de la littérature scientifique

La voie de la littérature scientifique doit être pertinente et relative à la conception, à la destination prévue, à la sécurité ainsi qu'à la performance : Cette voie est la première chronologiquement parlant mais aussi celle privilégiée par les fabricants, car c'est économiquement la moins coûteuse. Elle a pour objectif de collecter les données existantes dans l'état de l'art. Cette première phase de collecte est cruciale et permettra de déterminer la suite de l'évaluation clinique. Ainsi, chaque document consulté, aussi bien ceux retenus que ceux exclus, seront consignés dans le CER.

Une fois cet état de l'art établi, le fabricant pourra, selon les données recueillies, conclure sur l'innocuité ainsi que la performance de son dispositif au sein de son CER. Toutefois, si celles-ci ne sont pas suffisantes, 2 orientations sont envisageables pour le fabricant :

- L'équivalence ;
- Les données propres à son dispositif.

2. La voie de l'équivalence

Dans le cas où un dispositif ayant les mêmes caractéristiques cliniques, techniques et biologiques existe sur le marché, une équivalence peut être revendiquée. Bien que cette voie ait été celle privilégiée par les fabricants sous la directive 93/42/CEE, car elle permettait d'obtenir le marquage en se basant sur les données cliniques d'un autre dispositif médical marqué CE. Dans l'ère du règlement l'équivalence est devenue un des aspects le plus complexes à mettre en place. Toujours dans l'idée de garantir la sécurité du patient, le

nouveau règlement réduit drastiquement la possibilité de s'appuyer sur cette voie de récolte de donnée clinique.

Les caractéristiques cliniques, techniques ainsi que biologiques ne doivent pas présenter de « différence cliniquement significative ». L'objectif étant de démontrer que le dispositif évalué est substantiellement équivalent en termes de sécurité et de performance clinique du dispositif. De ce fait, le fabricant doit prouver l'accès total à la documentation technique du dispositif équivalent via un contrat : « les deux fabricants ont conclu un contrat qui accorde explicitement au fabricant du second dispositif un accès total et permanent à la documentation technique ». Ce qui paraît pratiquement impossible dans un contexte concurrentiel.

Ainsi le nouveau règlement, tend à pousser les fabricants à générer eux-mêmes les données propres à leur produit.

3. Les données propres au dispositif

Les méthodes pour générer des données cliniques sur un dispositif ne sont pas les mêmes en fonction de la présence sur le marché du dispositif ou non mais également en fonction de la classe de risque.

- **Investigation clinique**

En règle générale, comme précisé dans l'annexe XIII, tous les dispositifs implantables et de classe III doivent avoir recours à une investigation clinique afin de générer des données propres, à ne pas confondre avec l'évaluation clinique, qui elle concerne toutes les classes. L'investigation clinique concerne tout projet de recherche clinique impliquant la personne humaine (RIPH) portant sur les produits mentionnés à l'article 1 du MDR (DM, accessoires, produits sans finalité médicale) [2].

Quelques exceptions exemptent les dispositifs de l'investigation clinique, telle que faire partie de la liste des exceptions définies dans le règlement. Malgré les exigences strictes en matière de preuves cliniques suffisantes, le MDR n'indique pas explicitement quand des investigations cliniques sont requises pour les dispositifs des classes I, IIa et IIb. En 2020, la norme

d'investigation clinique sur les DM pour sujets humains – Bonnes pratiques cliniques **ISO 14155 : 2020** est devenue une norme harmonisée, elle permet entre autres de définir les bonnes pratiques cliniques [25], mais ne donne pas plus d'indication quant au recours de l'investigation clinique pour ces différentes classes.

Mener une investigation clinique n'est pas la voie la plus facile car implique de prendre en compte un délai assez important, afin de recevoir pour les classes les plus à risque, l'approbation de l'État Membre dans lequel l'investigation sera menée, cela sera en occurrence auprès de l'ANSM en France. L'écriture du protocole d'investigation clinique, la sélection mais aussi l'accord des centres dans lesquels vont avoir lieu l'étude vont repousser d'autant plus le début de l'étude. S'ajoute à ce délai, le coût du processus d'investigation clinique, en effet celui-ci s'élève en moyenne à une centaine de milliers d'euros en fonction de la durée, de la rémunération des participants mais aussi en fonction du caractère multicentrique ou non. Une étude multicentrique, c'est-à-dire qui a lieu simultanément dans plusieurs centres, augmente les coûts, cependant c'est celle à privilégier car elle fait appel à plusieurs investigateurs, avec des patients d'origines géographique, sociale et ethnique différentes et permet donc d'augmenter la qualité et la vitesse de l'IC [26].

Pour éviter de passer par le processus long et fastidieux que représente une investigation clinique, d'autres processus de collecte de données « plus légères » sont possibles, comme la **recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH)**.

- **RNIPH**

Les RNIPH représentent toutes les recherches ou encore études, menées exclusivement à partir de données et n'impliquant aucune intervention sur une personne humaine. Ce type d'étude est moins lourde administrativement parlant que l'IC, puisqu'il n'est pas soumis à l'examen de l'ANSM ni du CPP. La loi de modernisation du Système de santé français du 26 janvier 2016, prévoit un cadre législatif et réglementaire pour faciliter l'accès aux données de santé via l'introduction du Système National des données de santé (SNDS). Dans l'objectif d'évaluer les projets, la plateforme en ligne **Health Data Hub** [27] permet aux fabricants de déposer leur dossier, qui est ensuite examiné par le Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES). S'ajoute à

cette loi, l'étude RNIPH qui devra également prendre en compte la réglementation relative à la protection des données personnelles (RGPD) dont le respect est contrôlé par la CNIL.

L'accès à ces données personnelles est soumis à plusieurs conditions :

- L'accès à ces données doit être strictement nécessaire afin de répondre aux finalités de la recherche, de l'étude ou de l'évaluation
- L'utilisation des données doit répondre à un motif ou à une finalité d'intérêt public. La notion d'intérêt public n'est pas définie par la réglementation mais il ressort des échanges lors de sa mise en place que les recherches, études ou évaluations menées en vue de mettre ou de maintenir sur le marché un dispositif médical et d'en obtenir le remboursement, ainsi que les études visant à évaluer l'amélioration de la qualité des soins, notamment, répondent à cet intérêt public. [28]

Ce type d'étude est uniquement possible pour les legacy device, au vu de son caractère rétrospectif.

Qui doit effectuer l'évaluation clinique ?

Le MDR dans l'article 61, détaille les compétences et l'expérience que doivent posséder les personnes chargées d'établir le CER. Dans les grandes lignes, les évaluateurs doivent être capable d'effectuer des recherches méthodologiques et de maîtriser la technologie du dispositif médical [2]

Ces évaluateurs doivent avoir des connaissances précises concernant le dispositif en question et son application, être dans la capacité de diagnostiquer, traiter l'état clinique dans lequel s'inscrit l'utilisation du dispositif médical mais aussi être au fait des méthodes de traitement courant de celui-ci (état clinique).

3. La stratégie clinique au sein d'Aesthetic Group

a) Une double visée

D'après la partie I. b), il peut être noté qu'il existe deux visées aux canules de lipotransfert : la visée esthétique et médicale. Le règlement 2017/745 ayant introduit les dispositifs n'ayant pas de finalité médicale (annexe XVI), exige dans ce cas uniquement une démonstration de la performance de celui-ci et non pas de démonstration de bénéfice clinique.

Certifier son dispositif selon cette annexe XVI, représente donc un gain de ressources tant humain que pécunier concernant la partie clinique pour les fabricants commercialisant des dispositifs à visée non médicale. Toutefois, le retard de publication des spécifications communes relatives à ce groupe de dispositif, permettant aux organismes notifiés d'évaluer la conformité au MDR des dispositifs sans finalité médicale, a contraint Aesthetic Group à s'orienter vers la stratégie de mise en conformité des dispositifs médicaux. Ainsi, l'évaluation clinique s'oriente vers les revendications médicales.

b) Le cas des legacy devices

Les dispositifs d'Aesthetic Group étant estampillés CE au titre de la directive, ils sont considérés comme des **legacy devices**. Pour ce type de dispositif, le guide *MDCG 2020-6 - Preuves cliniques nécessaires pour les dispositifs médicaux précédemment marqués CE en vertu des directives 93/42/CEE ou 90/385/CEE* [29] fournit aux fabricants les orientations sur l'évaluation clinique, afin que celle-ci soit en conformité avec le règlement. Par ailleurs, ce guide permet de préciser la notion de preuve clinique suffisante, nécessaire afin de démontrer la conformité aux exigences générales de sécurité et de performances (EGSP) mais également la notion de donnée clinique.

Durant ce long périple que représente la mise en conformité selon le règlement 2017/745, le service réglementaire s'est vu challenger plusieurs fois.

Tout d'abord par l'évaluation clinique, qui au titre du MDR, exige des données de performances beaucoup plus poussées que sous la directive. Ainsi, les canules de lipotransfert n'ayant pas de normes spécifiques relatives à leur performance, il a fallu

rechercher dans la littérature mais aussi être créatif afin de mettre en place des protocoles d'essai afin d'effectuer les tests de performance adéquats aux dispositifs. Ces essais de performances se sont avérés utiles pour alimenter aussi bien l'évaluation clinique que le dossier de conception afin de se coller à la réalité de l'utilisation des dispositifs.

Anticiper est le mot d'ordre de ce nouveau règlement, et pour cause la mise en place des processus et l'obtention des résultats escomptés prennent du temps. La conclusion du CER doit être anticipée puisque celle-ci nous orienterait ou non vers des études cliniques post marché, et nécessiterait alors de collecter les données manquantes. Dans notre cas, la rédaction du CER a pris environ 18 mois. L'anticipation a été faite par le déploiement de **plans d'actions** (figure 14) pour chaque gamme de dispositifs médicaux, cela a permis de définir l'action à effectuer, la date à laquelle celle-ci doit être finie, la personne chargée de l'action, son état d'avancement et les éventuels commentaires. Un code couleur a été défini afin de connaître les documents restants en un coup d'œil.

ETAPES	SOUS-ETAPE 1	Colonne2	DOCUMENTS A CRÉER	ORDRE	QUI	DELA	REALISÉ ? O/N	Actions nécessaires
PLAN D'ACTION MARQUAGE CE SELON MDR - CANULES INJECTION GRAISSE								
0	DECLARATION		0.1 Déclaration UE (ENR 05/26)	49	CDR	30/03/2022	O	
			0.3 Déclaration qualité (ENR 05/36)	47	CDR	30/03/2022	O	
			0.4 Déclaration produit (ENR 05/37)	48	CDR	30/03/2022	O	
			00 Résumé de la DT	51	VB/CDR	15/08/2022	O	
			1.2 Fiche technique (ENR 05/25)	4	CDR	04/03/2022	En cours	Manque : - Labeling
	1.2 LABEL AND IFU		1.2.1 Etiquetage et notice (ENR 05/30)	21	VB	30/03/2022	En cours	Nouvelles exigences MDR, C
		1.3.2 MANUFACTURING	1.3.2.1 Organigramme de fabrication (ENR 05/35)	14	VB	04/02/2022	O	Transférer les infos de MFC-C (dans MDR/CP) sur nouveaux 05/35. Vérifier que tous les docs sont référencés et que les informations en gris italique sont à mettre à jour
			1.3.2.4 Validation marquage	17	VB	29/07/2022	N	
			1.3.2.5 Validations procédés spéciaux	33	VB/CDR	30/03/2022	En cours	On envoie ce qu'à fait DEM m lance validation électrolysis collage selon nos procédures
	1.4 GENERAL SAFETY AND PERFORMANCE REQUIREMENTS		1.4.1 GSPR/REGSP Exigences générales de sécurité et de performances (6	VB/CDR	30/03/2022	En cours	Finir les commentaires
			1.5.3 Revue de la gestion des risques (ENR 03/06)	10	VB	30/03/2022	N	
2. PRODUCT VERIFICATION AND	2.1 PRECLINICAL AND CLINICAL DATA	2.1.1 PERFORMANCE	2.1.1.1 Rapports d'essais de performance (ENR 05/03)	35	VB/CDR	30/03/2022	En cours	
			2.1.1.2 Résumés des essais (ENR 05/06)	36	VB/CDR	30/03/2022	N	
		2.1.1.1 STABILITY	2.1.1.1.1 Etude de stabilité selon IT 05/03	38	VB/CDR	23/04/2022	En cours	
			2.1.2.2 Rapports d'essais de biocompatibilité	23	VB	08/04/2022	En cours	Manque test pyrogènes ISO 11
			2.1.4.2 Validation du packaging	29	XG	11/02/2022	En cours	
			2.1.4.3 Rapport de validation de stérilisation + docs de sté	28	VB	30/03/2022	En cours	
			2.2.2 Rapport d'évaluation clinique	19	VB	15/02/2022	En cours	Finaliser tests compote - RAI
			2.2.3 Synopsis étude PMCF	39	VB	30/03/2022	En cours	Valider devis Evamed
			2.4.5.2 Rapports de validation de l'emballage selon EN ISO 11607-1	30	XG	11/02/2022	En cours	
			2.4.5.3 Plan de validation de stérilisation et le rapport de validation de st	27	VB	30/03/2022	En cours	Protocole reçu le 01/03/22
	2.4.7 DEVICES INTENDED TO BE	2.4.7.1 Dispositifs reliés (ENR 05/34)		32	CDR	19/03/2022	O	Transférer les infos sur nouve

Figure 14 Plans d'actions MDR (source : autrice)

Malgré le fait que les canules soient sur le marché depuis près d'une dizaine d'années, et qu'un système de surveillance post marché via des **questionnaires utilisateurs** ait été déployé, le **manque de données cliniques** relatives aux dispositifs a été établi par le CER. Les questionnaires n'ont reçu que très peu de réponse, ce qui ne permet pas d'apporter des preuves cliniques suffisantes. Ce faible taux de réponse est un axe à améliorer via la stratégie de collaboration avec les utilisateurs (voir Figure 3 : Matrice SWOT (source : autrice))

Face à ce besoin de générer des données, choisir la méthode a été fastidieux. Comme expliqué précédemment, les canules étant des dispositifs de faible classe (IIa), ils ne sont pas soumis à l'obligation de mener une investigation clinique. C'est pour cette raison qu'une prospection des différents experts disponibles sur le marché en matière de collecte de donnée clinique s'est effectuée.

Après quelques entretiens avec différents prestataires, de stratégies différentes et de prix allant de 80 000€ à plus de 220 000€, la date de revue des dossiers se rapprochant, le choix de l'entreprise s'est porté sur l'Investigation Clinique.

Pourquoi choisir de mener une Investigation Clinique (IC) ?

Même si, l'investigation clinique représente un coût important en termes de ressources humaines et financières ; appréhender le niveau d'exigence des organismes notifiés sur ce nouveau règlement reste compliqué et difficilement prévisible.

Avec un nombre de seulement 8% de certificats au titre du MDR délivré en un an, mais également un délai de certification de 13 à 18 mois [30], la manœuvre pour une prise de risque est très étroite.

Mener une investigation clinique permet de garantir l'obtention de **résultats qualitatifs** concernant les critères définis dans le protocole d'investigation clinique [29]. A contrario, les études n'impliquant pas la personne humaine, type étude rétrospective, permettent d'obtenir uniquement les données déjà existantes dans les **dossiers patients**, et de qualité moindre. Dans le cas où, ces données cliniques récoltées ne sont pas suffisantes pour démontrer la sécurité et la performance du dispositif, le fabricant sera contraint de recommencer le processus de récolte de donnée, et sans doute se résoudre à s'orienter vers une IC, avec pour conséquence, une perte de temps et de budget pour la certification. Néanmoins, pour une PME, à l'image d'Aesthetic Group, une IC constitue un investissement important, près de 5% du CA.

Toutefois, plusieurs leviers existent pour encourager cet investissement, dont un des plus importants :

- Une investigation clinique est une **opportunité commerciale** [31]

Ce premier levier se base sur la forte collaboration qui va s'établir entre le fabricant et tous les cliniciens impliqués dans l'étude clinique. En effet, cette IC vient compenser le manque de ressource humaine présent sur le terrain aux côtés des utilisateurs (type ingénieur technico-commercial, ou ingénieur d'application). Les chirurgiens inclus dans ce processus pourront faire la promotion de ces travaux entrepris avec Aesthetic Group via leurs réseaux tel que les congrès professionnels, les masters class mais aussi et surtout via ses réseaux sociaux tel que LinkedIn, qui regroupe un bon nombre de potentiels clients. C'est pourquoi choisir des **leaders d'opinions** en tant que médecins coordinateurs peut être une stratégie intéressante. Accompagner et motiver les médecins dans cette démarche de communication est essentiel.

S'ajoute à cette communication, la publication de ces travaux qui sera une force sur laquelle pourra s'appuyer le **département Marketing** de l'entreprise afin de promouvoir les dispositifs concernés. Un produit apparaissant dans la littérature scientifique apporte une certaine confiance et est souvent gage de qualité pour les futurs utilisateurs.

- Avoir une **meilleure connaissance de son dispositif**

L'IC permet également d'améliorer l'utilisation en vie réelle des dispositifs, ce qui permet aux fabricants d'alimenter la **gestion des risques** mais aussi **l'aptitude à l'utilisation**. En effet, ces données émanant d'utilisateurs seront indispensables à l'analyse des risques d'utilisations des dispositifs.

En somme le fabricant aura établi de solides relations avec ses utilisateurs, des publications sur son dispositif, aura une vision utilisation dans les conditions réelles du dispositif mais surtout aura généré des données qualitatives pour évaluer la sécurité et la performance du produit.

Comment motiver les médecins à participer à une investigation clinique ?

- Trouver un sujet pour lequel ils portent de l'intérêt afin d'établir, comme dans toute relation, un compromis gagnant-gagnant.

- Une rémunération attractive : de l'ordre de 200 à 400€ par patient suivi, en fonction de la durée mais aussi des actes supplémentaires à réaliser.

c) La stratégie d'opter pour des sous-traitants

Face à la difficulté que représente l'obtention du marquage CE au titre du MDR mais également face au renforcement des exigences réglementaires qui requièrent de plus en plus d'expertises, les fabricants ont de plus en plus recours à des compétences externes. Selon l'enquête annuelle de 2021 du SNITEM, un fabricant de dispositif médical compte en moyenne 15 sous-traitants [1]. Les sous-traitants des DM traitent de nombreux cœurs de métiers, tels que la stérilisation, la conception.

Dans le cas de la partie clinique d'Aesthetic Group, celle-ci a été menée en totalité par des experts externes à l'organisation. En effet, comme démontré dans la partie b), l'évaluation clinique est chronophage et exige une certaine compréhension des attendus réglementaires en termes d'aspect clinique. Ainsi, pour la rédaction du rapport d'évaluation clinique (CER), un bureau d'étude spécialisé dans la réglementation des DM a été inclut dans le processus. Ces experts ont alors pris en charge la rédaction du plan d'évaluation clinique ainsi que le rapport d'évaluation clinique. De plus, le MDR requiert des personnes compétentes en matière d'expertise clinique, la pertinence de leur participation à l'évaluation doit être justifiée. [2]

Quant à l'investigation clinique, la collaboration avec une société de recherche clinique (CRO) s'est avérée indispensable. En effet, dans une industrie française où 93 % [1] des entreprises comptent moins de 250 salariés, inclure un CRO est primordial. Les CRO regroupent très souvent toutes les compétences nécessaires pour mener à bien une investigation clinique : Attaché de recherche clinique, Data Analyst, Biostatisticien [32]. Cette organisation a alors pris en charge la globalité de l'étude clinique :

- La rédaction du protocole d'investigation clinique
- Les soumissions réglementaires auprès du CPP, ASNM et CNIL
- Le pilotage et le suivi de l'investigation clinique
- Suivi des patients et saisie des données
- Analyse statistique des données et rédaction du rapport statistique

- Rapport d'investigation clinique

Choisir de manière optimale ses sous-traitants

Le choix des sous-traitants n'est pas à faire la légère, un bon nombre d'entre eux couvre dans le même temps le domaine pharmaceutique et les dispositifs médicaux. Même si la réglementation des DM est inspirée de celle des médicaments, notamment pour la partie clinique, ils n'en sont pas moins différents. A titre d'exemple les recherches cliniques portant sur un dispositif médical ne doivent pas être abordées de la même façon que des recherches cliniques sur un médicament, qui eux sont menés en double aveugle, ce qui est totalement différent des études réalisées sur un dispositif médical [31]. C'est pourquoi Aesthetic Group traite uniquement avec des sous-traitants spécialisés et **expérimentés** dans le domaine des dispositifs médicaux. S'ajoute à cette première sélection, les disponibilités des deux parties. En effet, avec 500 000 DM devant être en conformité selon le MDR avant 2024, les experts de l'industrie des DM sont surchargés de demandes de la part des fabricants. Ainsi, les demandes dépassant les offres disponibles sur le marché, le coût des services est répercuté par cette demande qui ne cesse de croître. Ce qui nous amène à un troisième critère de sélection, le prix. A titre d'illustration, nous avons pu constater une hausse de plus de 40% du prix d'une même prestation de service de 2019 à 2022.

Retour d'expérience sur la mise en place de l'investigation clinique

Le cas des dispositifs d'Aesthetic Group est un cas particulier mais qui est tout de même assez répandu dans le monde du dispositif médical. Comme vu dans la partie I. explication des dispositifs médicaux, les canules n'ont pas de bénéfice clinique « **direct** » sur le patient. Contrairement à un pacemaker qui va envoyer de petites décharges électriques au cœur afin de remédier aux bradycardies. La canule sert uniquement de **vecteur** à la récolte et l'injection du tissu adipeux, c'est ainsi le tissu adipeux qui confèrera aux patients les bénéfices cliniques escomptés.

Un dispositif médical devant présenter un intérêt clinique pour le patient, les bénéfices cliniques issus de la littérature et énoncés dans le CER sont la **satisfaction patient et la satisfaction utilisateur**. La satisfaction patient après une procédure de lipotransfert ayant

un impact sur sa qualité de vie, celle-ci représente bel et bien un bénéfice clinique [33]. C'est pourquoi les critères principaux de l'investigation clinique présentés dans le plan d'investigation clinique sont la **satisfaction patient et utilisateur**.

C'est à ce moment-là, que les premiers **doutes** quant à la pertinence d'investir du temps mais surtout une somme colossale dans cette IC apparaissent. De plus, la satisfaction est un critère qui reste tout de même **subjectif** selon plusieurs facteurs : la préparation du tissu adipeux, la technique opératoire du chirurgien, mais dépend aussi des différentes niveau d'attentes des patients.

Ces doutes se renforceront lorsqu'il a fallu trouver puis convaincre un médecin coordinateur de l'étude.

Comme nous l'avons évoqué, attiser l'intérêt des chirurgiens est nécessaire pour le bon déroulé de l'étude. Proposer une investigation clinique ayant une durée d'un an afin d'enregistrer uniquement la satisfaction des patients ainsi que des utilisateurs n'a pas réellement d'intérêt thérapeutique, diagnostic, ou tout simplement clinique. Ainsi, le but de cette investigation clinique est uniquement de générer des données pour le marquage CE.

En expliquant au corps médical qu'en cas de non-récolte de ces données de satisfaction, l'accès sur le marché de nos canules ne serait plus possible mais aussi en jouant sur le levier de la rémunération, il nous a été possible d'inclure un chirurgien coordinateur. La rédaction du plan d'IC et l'intégration d'un médecin coordinateur en accord avec l'étude a été réalisé en l'espace de 4 mois. Notre investigation étant **multicentrique**, un autre défi est à relever : trouver des médecins parmi nos clients intéressés pour participer à l'IC. Réussir à approcher ces médecins reste très compliqué, puisque dans la majorité des cas ce sont les Achats ou les Pharmacies Hospitalières qui passent les commandes, de ce fait nous n'avons pas les contacts directs de nos utilisateurs. Mais aussi, susciter leur intérêt requiert de monopoliser leur temps afin de mettre en place des réunions, chose difficile pour des plasticiens pour lesquels le rendement est le mot d'ordre. En parallèle de cette recherche de participant, le CRO effectue les soumissions réglementaires auprès des

autorités compétentes afin d'avoir le top départ de l'inclusion des patients, presque un an après la prise de décision de mener une investigation clinique.

Les leçons qu'on peut tirer de cette première étape de l'investigation clinique :

1. Anticiper au maximum l'évaluation clinique et les études qui en découlent si nécessaire
2. Être en contact avec les utilisateurs afin d'avoir un accès plus facile et rapide

Pas totalement convaincu par le réel intérêt d'une investigation clinique pour les canules de lipotransfert, cette voie de collecte de donnée s'est rapidement écartée de la stratégie clinique des autres canules d'Aesthetic Group.

Stratégie clinique des autres dispositifs de l'entreprise

Pour en faire une brève description, les 2 autres dispositifs médicaux de l'entreprises, sont des canules de liposuction et des micro-canules pour comblement par filler synthétique (type acide hyaluronique, acide polyactique) ou autologue (tissu adipeux). Ils présentent le même type d'indication que les canules de lipotransfert mais surtout les mêmes bénéfices cliniques, la satisfaction patient et utilisateur. C'est pourquoi, pour éviter de repasser par la case investigation clinique, la stratégie d'étude RNIPH est en cours d'implémentation. Cette mise en place suit le même plan d'action que celle de l'investigation clinique, c'est-à-dire l'entretien et le demande de devis auprès des différents prestataires de ce type de service. Cette stratégie requiert encore une fois une collaboration avec les utilisateurs des canules d'Aesthetic Group. Mais cette fois ci, cette collaboration a lieu en amont de l'étude, afin d'analyser la **faisabilité** du projet via des **questionnaires** auprès de tous les utilisateurs dans l'objectif de connaître : leur potentielle participation à l'étude, la nature des données collectées dans les dossiers patients mais aussi le nombre d'interventions effectuées dans un délai imparti. Cette première étape menée en interne permettra de savoir si la stratégie rétrospective est viable, ou si le recours à l'investigation clinique est indispensable afin d'obtenir les données cliniques manquantes.

Que ce soit dans le cadre d'une étude prospective telle que l'investigation clinique ou l'étude rétrospective, établir une **collaboration** avec les utilisateurs est nécessaire afin de collecter les données cliniques nécessaires à la conformité aux exigences essentielles du règlement.

III. BILAN PERSONNEL ET PROFESSIONNEL DE L'EXPÉRIENCE PROFESSIONNELLE

1. Compétences et comportements

a) Acquis

Cette première expérience dans le domaine des affaires réglementaires a été très instructif car intégrée chez un fabricant de DM de type PME j'ai pu exploiter tous les aspects réglementaires. De la conception au suivi post marché, cette année d'alternance a été une opportunité au vu de la diversité des missions, d'acquérir des connaissances et compétences approfondies (figure 14) sur le métier d'ingénieur affaires réglementaires. L'un des premiers acquis a été l'appropriation du règlement européen et des normes associées, compétence indispensable pour le métier visé. En effet son application sur des dispositifs m'a permis de mieux appréhender les exigences réglementaires et normatives. Ensuite, il m'a fallu maîtriser les aspects plus techniques du dossier de conception mais aussi l'aspect clinique des dispositifs. Tous ces savoirs et savoir-faire vont de pair avec les savoir-être qui permettent le team work, nécessaire à l'efficacité des projets.

Savoirs	Savoir-faire	Savoirs être
<ul style="list-style-type: none"> • Meilleure maîtrise et compréhension du MDR • Meilleure maîtrise des normes ISO • Savoirs technique sur les matières premières • Technique chirurgicale de lipotransfert • Langue Anglaise 	<ul style="list-style-type: none"> • Élaboration et mise à jour des dossiers technique sous règlement 2017/745 • Gestion et analyse des risques selon l'ISO 14971 • Mise en pratique de l'aptitude à l'utilisation selon l'ISO 62366-1 • Conduite de réunion • Gestion des priorités 	<ul style="list-style-type: none"> • Capacité d'adaptation à l'environnement • Créativité • Curiosité • Esprit d'équipe • Polyvalence • Prise d'initiative • Autonomie • Organisation • Vision globale • Prise de recul

Figure 15 : Tableaux des acquis (source : autrice)

b) En cours de développement

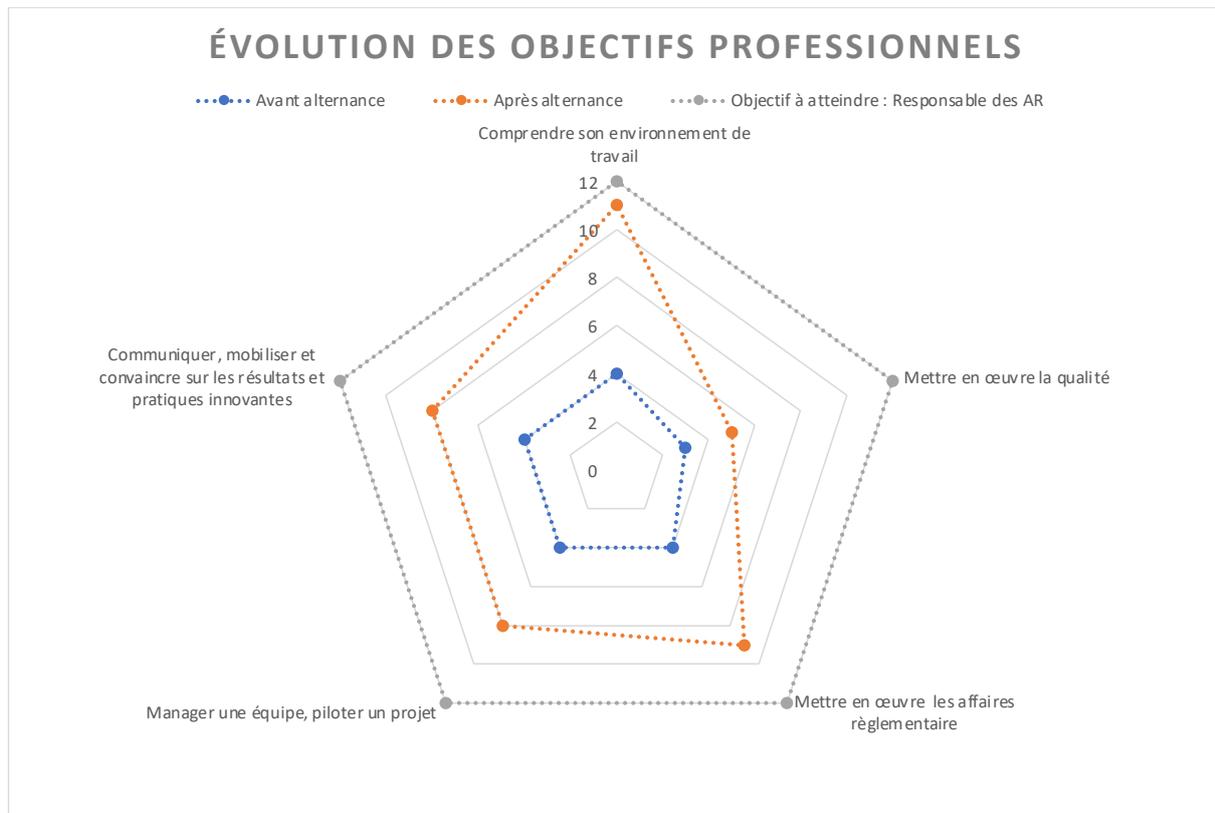


Figure 16 : Évolution des objectifs professionnels (source : autrice)

Durant cette année d'apprentissage mes compétences se sont rapidement développées. Le service réglementaire d'Aesthetic Group étant composé d'une seule personne (excepté moi-même) le challenge qu'a été de fournir les 3 dossiers techniques (canules d'injection, prélèvement et infiltration) en 5 mois a nécessité une réelle **proactivité**, une **autonomie** ainsi que d'un **fort esprit d'initiative**. Ainsi j'ai pu prendre part à la totalité du dossier technique : la gestion des risques, le dossier de conception, ou l'aptitude à l'utilisation à titre d'exemples, toutefois mon intérêt pour l'évaluation clinique m'a poussé à prendre en charge cet aspect. Aesthetic group n'ayant pas de service R&D, les protocoles d'essai, les essais de performances et les rapports d'essais sont à la charge du service réglementaire, j'ai pu de ce fait améliorer mes compétences techniques et analytiques.

Aesthetic Group m'a alors permis de développer mes capacités à communiquer, mobiliser et convaincre en m'octroyant de réelles responsabilités tout en mettant en œuvre ma qualité d'ingénieur affaires réglementaires. Le domaine des affaires réglementaires, est en perpétuelle évolution, c'est pourquoi nos compétences doivent elles-aussi évoluer avec les besoins de l'industrie.

c) Mobilisation des acquis de la formation théorique

Cette expérience professionnelle m'a permis de constater l'importance qu'est d'avoir eu une formation multi disciplinaire. La formation de l'UTC donne l'opportunité d'accéder à tout le panorama des métiers du dispositif médical. Le tronc commun s'est articulé autour des grandes technologies biomédicales actuelles tout en nous faisant développer notre capacité à manager les projets. La pluridisciplinarité de cette formation s'est avérée utile dans l'appropriation des missions mais aussi dans l'intégration du monde professionnel. Cette pluridisciplinarité s'illustre dans les unités d'enseignement (UE) tel que la physiopathologie humaine, ou encore les traitements et soins au bloc opératoire, d'aspect plutôt scientifique, contre balancé par des enseignements plus stratégiques comme le management de la qualité et la gestion de projet. Des **enseignements uniques** dans le cadre d'une formation d'ingénieur biomédical tels que l'UE Geste, Parole et Savoir être et également Intelligence Collective et Organisationnelle donnent sens aux exigences techniques, mais surtout **humaines** des métiers visés, que l'on a tendance à oublier.

Le choix des autres enseignements n'étant pas imposé, chaque étudiant peut se construire ses propres connaissances en fonction de son projet professionnel mais aussi selon ses attraits personnels. Pour ma part, les connaissances apportées par l'enseignement Marketing de l'Innovation m'a permis d'avoir des outils pour structurer ma vision des projets mis en place en entreprise. Couplé aux enseignements de Droit qui m'ont permis de comprendre rapidement le contexte et les enjeux de la réglementation européenne relatifs aux DM.

Ces acquis théoriques ont été une plus-value sein de l'entreprise d'accueil car ils ont permis d'apporter un regard neuf sur les projets en cours mais aussi ceux à venir, de cette manière j'ai pu prendre part à la définition des stratégies opérationnelles. Aussi, la flexibilité des PME tel qu'Aesthetic Group m'a donné l'occasion de sortir de la zone réglementaire et de proposer des projets « terrains » tel qu'un ingénieur d'application pourrai effectuer.

2. La place de l'ingénieur affaires réglementaires chez un fabricant de DM

Le milieu de l'ingénierie biomédicale, et plus précisément celui des affaires réglementaires requiert d'avoir des connaissances et des aptitudes relatives à l'entièreté du cycle de vie du dispositif médical. Le métier d'ingénieur Affaires Règlementaires occupe une **place centrale** dans chez Aesthetic Group, même s'il a été longtemps considéré comme un métier qui joue un rôle de soutien et même considéré comme étant une lourdeur administrative. Le règlement via l'obligation d'avoir une personne chargée de veiller au respect de la réglementation (PCVRR), place ce métier au cœur de l'entreprise et des préoccupations de la direction. Et pour cause, sans la certification assurée par la PCVRR, qui permet la commercialisation du dispositif médical, le travail fourni par le département R&D est en vain, de même pour les services commerciaux et marketing, mais aussi pour la production. Cependant, $\frac{3}{4}$ des entreprises de l'industrie du DM rencontrent des difficultés à recruter des cadres réglementaires.[1]

Être ingénieur réglementaire nécessite d'avoir une combinaison de savoirs et de savoir-faire technique mais aussi des savoir-être humains. Une pression sur les affaires réglementaires peut être instaurée par la direction dans l'objectif d'obtenir les certifications le plus rapidement possible, en réduisant au maximal les coûts et tout en se conformant aux critères exigeants du MDR mais également des ON. Il faut alors savoir être stratégique dans ces prises de positions et ainsi mobiliser les équipes pluridisciplinaires afin de déployer avec efficacité la stratégie réglementaire.

Afin de ne pas interpréter individuellement les textes réglementaires mais aussi faire face aux exigences, plusieurs associations et syndicats existent tel que le SNITEM, Team-PRRC, DM expert à l'échelle français, mais également au niveau Européen tel que Medtech Europe. Aussi, afin de se tenir au courant des technologies, des congrès mais aussi des conférences relatives aux sujets traités par les différents DM existent. Ces événements ne doivent pas être mis sur le côté du service réglementaire puisque ceux-ci permettent une veille concurrentielle, nécessaire dans le cadre d'un bon nombre de document du dossier technique tel que le suivi après commercialisation mais aussi l'évaluation clinique.

Conclusion

En vertu du nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux, les fabricants sont tenus de planifier de manière proactive la collecte de données cliniques relatives à leurs dispositifs afin de les enregistrer et analyser tout au long de leur cycle de vie. Ce suivi clinique après commercialisation (SCAC) a pour objectif de confirmer les performances cliniques et la sécurité du dispositif et ainsi assurer l'acceptabilité de la balance bénéfice/risque.

Pour se faire, la mise à jour des données cliniques par le biais d'étude post-commercialisation est devenu la norme, même si dans certains cas celles-ci ne sont pas nécessaires (*voir Annexe 1*). Les legacy devices qui sont sur le marché depuis un certain temps mais ayant des données cliniques limitées, ou ne pouvant plus tirer avantage des données de l'équivalence en raison des exigences réglementaires accrues de l'ère du règlement, doivent effectuer une revue de toutes les preuves cliniques disponibles dans le rapport d'évaluation clinique (CER) afin de décider si les études SCAC sont justifiées ou non. Ces études peuvent prendre plusieurs formes, plus ou moins longues et coûteuses, telles que l'investigation clinique ou les études rétrospectives. Toutefois même si le guide **MDCG 2020-7** propose un modèle précis du plan de Suivi Clinique Après Commercialisation [34] et que le **MDCG 2020-8** [35] offre un guide permettant d'établir le rapport SCAC, celui-ci reste difficile à mettre en place sans faire appel à des experts dans le domaine des études cliniques.

Même si de nouvelles pratiques d'études cliniques sur les DM prennent place ces dernières années, comme la digitalisation de la collecte de données (via les eCRF) et la future procédure de soumission des études cliniques via la base EUDAMED, qui permettrait de raccourcir les délais de réponses des autorités compétentes, les besoins en termes de données cliniques doivent être anticipés et identifiés le plus rapidement. Cette anticipation doit être fait afin d'éviter la perte du certificat CE étant donné le délai de certification actuel, dû au nombre insuffisant d'ON et au nombre croissant de dossiers à certifier mais aussi au vu du délai nécessaire à l'inclusion des investigateurs et des patients dans les études cliniques.

Néanmoins, les études cliniques restent un important investissement pour les PME de l'ordre d'une centaine de milliers d'euros, s'ajoute à ça le coûts des prestataires externes et celui de la certification CE. Nous pouvons donc nous demander si les PME qui composent à elles seules

93 % de la filière du DM, ont les ressources nécessaires pour faire face à ce nouveau règlement, ou tomberont nous dans la pénurie de dispositif, comme l'alertait en mai dernier les Académies nationales de médecine, chirurgie et pharmacie. Cette pénurie aura alors pour conséquence de « ne plus garantir la prise en charge interventionnelle et chirurgicale des patients. »[36]

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] SNITEM, « Snitem Panorama et analyse qualitative de la filière industrielle des dispositifs médicaux en France en 2021 ».
- [2] « 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>
- [3] M. A. Shiffman, « History of Autologous Fat Transfer », in *Autologous Fat Transfer: Art, Science, and Clinical Practice*, M. A. Shiffman, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer, 2010, p. 3-4. doi: 10.1007/978-3-642-00473-5_1.
- [4] D. T. W. Leong, D. W. Hutmacher, F. T. Chew, et T.-C. Lim, « Viability and adipogenic potential of human adipose tissue processed cell population obtained from pump-assisted and syringe-assisted liposuction », *J. Dermatol. Sci.*, vol. 37, n° 3, p. 169-176, mars 2005, doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.11.009.
- [5] J. A. Klein, « The tumescent technique. Anesthesia and modified liposuction technique », *Dermatol. Clin.*, vol. 8, n° 3, p. 425-437, juill. 1990.
- [6] « Tumescent Anesthesia - Wichita Liposuction Specialty Clinic », 3 juin 2020. <https://www.wichitaliposuction.com/liposuction/tumescent-anesthesia/> (consulté le 13 août 2022).
- [7] « Anesthésie locale par tumescence », *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-246/anesthesie-locale-par-tumescence> (consulté le 12 août 2022).
- [8] D. R. L. Rodriguez, « Do I need massage therapy after my liposuction? », *Cosmeticsurg*, 20 décembre 2019. <https://www.cosmeticsurg.net/blog/do-i-need-massage-therapy-after-liposuction/> (consulté le 13 août 2022).
- [9] F. Simonacci, N. Bertozzi, M. P. Grieco, E. Grignaffini, et E. Raposio, « Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting », *Ann. Med. Surg.*, vol. 20, p. 49-60, juin 2017, doi: 10.1016/j.amsu.2017.06.059.
- [10] E. Y. Xue, L. Narvaez, C. K. Chu, et S. E. Hanson, « Fat Processing Techniques », *Semin. Plast. Surg.*, vol. 34, n° 1, p. 11-16, févr. 2020, doi: 10.1055/s-0039-3402052.
- [11] M. Zhu *et al.*, « Comparison of three different fat graft preparation methods: gravity separation, centrifugation, and simultaneous washing with filtration in a closed system », *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 131, n° 4, p. 873-880, avr. 2013, doi: 10.1097/PRS.0b013e31828276e9.
- [12] P. Gir, S. A. Brown, G. Oni, N. Kashefi, A. Mojallal, et R. J. Rohrich, « Fat grafting: evidence-based review on autologous fat harvesting, processing, reinjection, and storage », *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 130, n° 1, p. 249-258, juill. 2012, doi: 10.1097/PRS.0b013e318254b4d3.
- [13] C. Dani, « [Stem cells from human adipose tissue: a new tool for pharmacological studies and for clinical applications] », *J. Soc. Biol.*, vol. 200, n° 1, p. 45-50, 2006, doi: 10.1051/jbio:2006006.
- [14] « Le tissu adipeux, réservoir de cellules souches multipotentes thérapeutiques ? », *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-19/le-tissu-adipeux-reservoir-de-cellules-souches-multipotentes-therapeutiques> (consulté le 12 août 2022).
- [15] S. Khazaei, G. Keshavarz, A. Bozorgi, H. Nazari, et M. Khazaei, « Adipose tissue-derived stem cells: a comparative review on isolation, culture, and differentiation methods »,

Cell Tissue Bank., vol. 23, n° 1, p. 1-16, mars 2022, doi: 10.1007/s10561-021-09905-z.

[16] J. S. Holm, N. M. Toyserkani, et J. A. Sorensen, « Adipose-derived stem cells for treatment of chronic ulcers: current status », *Stem Cell Res. Ther.*, vol. 9, n° 1, p. 142, mai 2018, doi: 10.1186/s13287-018-0887-0.

[17] « Les cellules souches du tissu adipeux préfèrent l'apnée · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/actualite/cellules-souches-tissu-adipeux-preferent-apnee/> (consulté le 12 août 2022).

[18] « Évaluation de la sécurité et des conditions de réalisation de l'autogreffe de tissu adipeux dans la chirurgie reconstructrice, réparatrice et esthétique du sein », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1778570/fr/evaluation-de-la-securite-et-des-conditions-de-realisation-de-l-autogreffe-de-tissu-adipeux-dans-la-chirurgie-reconstructrice-reparatrice-et-esthetique-du-sein (consulté le 13 août 2022).

[19] « Mastectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie> (consulté le 13 août 2022).

[20] « Techniques de reconstruction mammaire autologues, alternatives aux implants mammaires », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965016/fr/techniques-de-reconstruction-mammaire-autologues-alternatives-aux-implants-mammaires (consulté le 13 août 2022).

[21] M. Chopinaud *et al.*, « Autologous Adipose Tissue Graft to Treat Hypertensive Leg Ulcer: A Pilot Study », *Dermatol. Basel Switz.*, vol. 233, n° 2-3, p. 234-241, 2017, doi: 10.1159/000478009.

[22] W. Mokni, « Le cas des prothèses mammaires (PIP) », p. 2.

[23] « Dossier thématique - Recommandations de suivi des femmes porteuses - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/implants-mammaires-pip-pre-remplis-de-gel-de-silicone/recommandations-de-suivi-des-femmes-porteuses-dimplants-pip> (consulté le 13 août 2022).

[24] « Guide_GMED-Evaluation_clinique_des_DM-RDM-FR.pdf ». Consulté le: 13 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://lne-gmed.com/wp-content/uploads/2020/10/Guide_GMED-Evaluation_clinique_des_DM-RDM-FR.pdf

[25] Afnor, « NF EN ISO 14155 », *Cobaz*, 19 août 2020. <https://cobaz-afnor-org.ezproxy.utc.fr/notice/norme/nf-en-iso-14155/FA190411?rechercheID=3945069&searchIndex=4&activeTab=all> (consulté le 23 novembre 2021).

[26] « [Advantages and problems of multicenter therapy studies exemplified by a study of the treatment of metastasizing renal cell carcinoma with recombinant interferon-alpha-2c]. », *Epistemonikos*.

<https://www.epistemonikos.org/fr/documents/f37d7dd6903c44f9abcffc7b58d02aadda2c188b> (consulté le 13 août 2022).

[27] « Démarches réglementaires », *Health Data Hub*. <https://www.health-data-hub.fr/demarches-reglementaires> (consulté le 13 août 2022).

[28] « Snitem-Guide-Pratique-RNIPH-version octobre 2020.pdf ».

[29] MDCG, « MDCG 2020-6 Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC », avr. 2020. Consulté le: 16 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_sector/docs/md_mdcg_2020_6_guidance_sufficient_clinical_evidence_en.pdf

[30] « medtech-europe-survey-report-analysing-the-availability-of-medical-devices-in-2022-in-connection-to-the-medical-device-regulation-mdr-implementation.pdf ». Consulté le: 12 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.medtecheurope.org/wp->

content/uploads/2022/07/medtech-europe-survey-report-analysing-the-availability-of-medical-devices-in-2022-in-connection-to-the-medical-device-regulation-mdr-implementation.pdf

[31] « [Livre Blanc] Comment Transformer une Étude PMCF en une Opportunité Commerciale - EasyMedStat.pdf ».

[32] « Evaluation clinique : valeurs ajoutées des CROs », *DeviceMed.fr*, 26 février 2014. <https://www.devicemed.fr/dossiers/sous-traitance-et-services/etudes-cliniques/evaluation-clinique-valeurs-ajoutees-des-cros/3837> (consulté le 13 août 2022).

[33] « NF EN ISO 14971 .pdf ».

[34] MDCG, « MDCG 2020-7 Post-market clinical follow-up (PMCF) Plan Template A guide for manufacturers and notified bodies », avr. 2020. Consulté le: 1 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_sector/docs/md_mdcg_2020_7_guidance_pmcf_plan_template_en.pdf

[35] « 08 MDCG 2020-8 Guidance on PMCF Evaluation Report Template.pdf ».

[36] « Un risque réel de pénurie de dispositifs médicaux – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps ». <https://www.academie-medecine.fr/un-risque-reel-de-penurie-de-dispositifs-medicaux/> (consulté le 17 août 2022).

Annexe I

MEDEVV 2.7/rev 4 - CLINICAL EVALUATION:**A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC**

Circonstances pouvant justifier des études PMCF	
1	Innovation, par exemple, lorsque la conception du dispositif, les matériaux, les substances, les principes de fonctionnement, la technologie ou les indications médicales sont nouveaux.
2	Modifications importantes apportées aux produits ou à leur utilisation prévue pour lesquelles une évaluation clinique préalable à la mise sur le marché et une nouvelle certification ont été effectuées.
3	Risque élevé lié au produit, par exemple en raison de la conception, des matériaux, des composants, du caractère invasif, des procédures cliniques.
4	Emplacements anatomiques à haut risque.
5	Populations cibles à haut risque, par exemple pédiatrie, personnes âgées.
6	La gravité de la maladie/les difficultés de traitement.
7	Questions quant à généraliser les résultats d'investigations cliniques.
8	Des questions sans réponse sur la sécurité et les performances à long terme.
9	Les résultats de toute évaluation clinique antérieure, y compris les effets indésirables, ou des activités de surveillance après commercialisation.
10	Identification de sous-populations non étudiées auparavant qui peuvent présenter un rapport bénéfice/risque différent, par exemple les implants de la hanche dans différentes populations ethniques.
11	Poursuite de la validation en cas de divergence entre les délais raisonnables de suivi avant commercialisation et la durée de vie prévue du produit
12	Les risques identifiés dans la littérature ou d'autres sources de données pour des dispositifs similaires commercialisés.
13	Interaction avec d'autres produits ou traitements médicaux
14	Vérification de la sécurité et des performances du dispositif lorsqu'il est exposé à une population plus large et plus variée d'utilisateurs cliniques.

15	Emergence de nouvelles informations sur la sécurité ou les performances.
16	Lorsque le marquage CE était basé sur l'équivalence

Annexe II

**MDCG 2020-6 : Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices
previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC
A guide for manufacturers and notified bodies**

APPENDIX III : SUGGESTED HIERARCHY OF CLINICAL EVIDENCE FOR CONFIRMATION OF COMPLIANCE WITH GSPR

Rank	Types of clinical data and Evidence	Considerations / Comments
1	Results of high quality clinical investigations covering all device variants, indications, patient populations, duration of treatment effect, etc	This may not be feasible or necessary for certain well-established devices with broad indications (eg Class IIb legacy sutures, which could be used in every conceivable patient population)
2	Results of high quality clinical investigations with some gaps	Gaps must be justified / addressed with other evidence in line with an appropriate risk assessment, and clinical safety, performance, benefit and device claims. Assuming the gaps can be justified, there should be an appropriate PMCF plan to address residual risks. Otherwise, manufacturers shall narrow the intended purpose of the device until sufficient clinical data has also been generated.
3	Outcomes from high quality clinical data collection systems such as registries	Is there sufficient evidence of the quality of the data collected by the registry? Are the devices adequately represented? Are the data appropriately stratified? Are the endpoints appropriate to the safety, performances and endpoints identified in the clinical evaluation plan?
4	Outcomes from studies with potential methodological flaws but where data can still be quantified and acceptability justified	Many literature sources fall into this category, due to limitations such as missing information, publication bias, time lag bias, etc. This applies equally to publications in the peer-reviewed scientific literature. However, for legacy devices where no safety or performance concerns have been identified, these sources can be sufficient for confirmation of conformity to the relevant GSPRs if appropriately appraised and the gaps are identified and handled. High quality surveys may also fall into this category.
Class III legacy devices and implantable legacy devices which are not well-established technologies should have sufficient clinical data as a minimum at level 4. Those devices which are well-established technologies may be able to confirm conformity with the relevant GSPRs		

via an evaluation of cumulative evidence from additional sources as listed below. Reliance solely on complaints and vigilance is not sufficient.		
5	Equivalence data (reliable / quantifiable)	Equivalence must meet MDR criteria. It is normally expected that manufacturers should gather data on their own devices in the post-market phase, therefore reliance on equivalence should be duly justified, and linked to appropriate PMCF or proactive PMS.
6	Evaluation of state of the art, including evaluation of clinical data from similar devices as defined in Section 1.2 of this document	This is not considered clinical data under the MDR, but for well-established technologies only can be considered supportive of confirmation of conformity to the relevant GSPRs. Data from similar devices may be also important to establish whether the device under evaluation and similar devices belong to the group of devices considered as “well established technologies” (WET). See section 1.2 in this document for the criteria for WET. Data from similar devices may be used, for example, to demonstrate ubiquity of design, lack of novelty, known safety and performance profile of a generic group of devices, etc.
7	Complaints and vigilance data; curated data	This falls within the definition of clinical data under MDR Article 2(48), but is not generally considered a high quality source of data due to limitations in reporting. It may be useful for identifying safety trends or performance issues. High volume data collected within a robust quality system may provide supportive evidence of device safety.
8	Proactive PMS data, such as that derived from surveys	This falls within the definition of clinical data under MDR Article 2(48), but is not generally considered a high quality source of data due to limitations associated with sources of bias and quality of data collection. It may be useful for identifying safety concerns or performance issues.
9	Individual case reports on the subject device	This falls within the definition of clinical data under MDR Article 2(48), but is not considered a high quality source of data due to limitations in generalising findings to a wider patient population, reporting bias, etc. It may provide supportive or illustrative information with respect to specific claims.
10	Compliance to non-clinical elements of common specifications considered relevant to device safety and performance	Common specifications which address clinical investigation or data requirements directly would rank higher in this hierarchy. Common specifications may address clinically relevant endpoints through non-clinical evidence such as

		mechanical testing for strength and endurance, biological safety, usability, etc.
11	Simulated use / animal / cadaveric testing involving healthcare professionals or other end users	This is not clinical data, but may be considered evidence of confirmation of conformity to relevant GSPRs, particularly in terms of usability, such as for accessories or instruments.
12	Pre-clinical and bench testing / compliance to standards	Pre-clinical and bench testing may address clinically relevant endpoints through non-clinical evidence such as mechanical testing for strength and endurance, biological safety, usability, etc.