Le magazine des fabricants de dispositifs médicaux



## **FOCUS Plasturgie**

ISSN 2198-3410

Plus d'un million d'euros pour moderniser son outil de production

Page 33

## DOSSIER Dispositif médical connecté Page 16

# **Analyses chimiques et biologiques**

Révision de la norme ISO 10993-18 : le concept de l'AET

Page 44

Video No. 2543

### Microfluidique

Des recherches incessantes pour des applications industrielles naissantes

Page 52



Pour en savoir plus, consultez les pages 19 et 20!







### Rester en contact : www.anton-paar.com/surface-characterization

# Peut-on concilier santé et écologie ?

l'article qui présente l'activité de la société Ruetschi Technology SA en page 40 de ce numéro m'inspire la réflexion suivante : vaut-il mieux opter pour des instruments réutilisables, et minimiser ainsi le volume de déchets produits, ou privilégier l'usage unique qui constitue la solution la plus sûre pour le patient sur le plan sanitaire ?

On aurait en effet tendance à penser naturellement que l'impact environnemental des instruments à usage unique est plus important. Mais est-ce bien le cas? Ruetschi Technology nous assure que non et Solvay le rejoint sur ce point dans un article publié le 1er mai 2016 sur le site



Evelyne Gisselbrecht

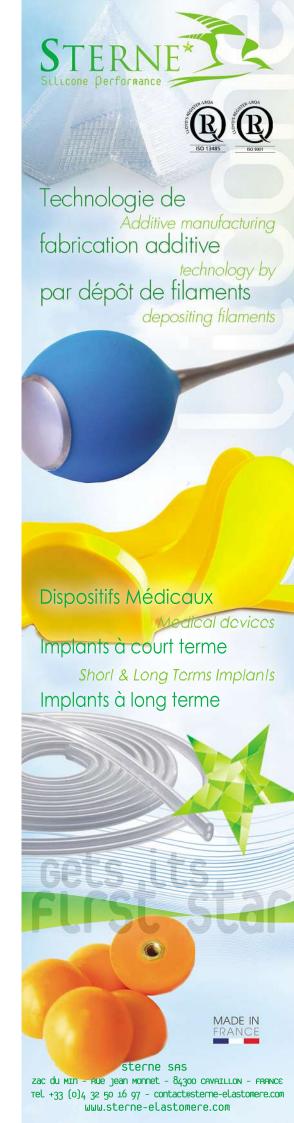
Directrice de publication
evelyne.gisselbrecht@devicemed.fr

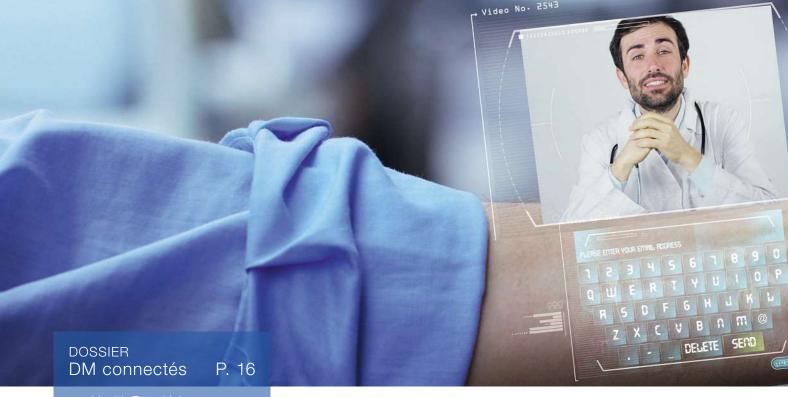
web de notre confrère Industrie Pharma. Cet article présente les résultats d'une étude menée conjointement par Solvay, le fabricant d'implants orthopédiques Medacta International et le cabinet de conseil indépendant Swiss Climate. L'analyse consistait à mesurer les effets environnementaux cumulatifs, sur l'ensemble du cycle de vie, d'un kit d'instruments chirurgicaux de remplacement du genou à usage unique fabriqué par Medacta : GMK Efficiency. Selon cet article, l'étude a mis en évidence « une empreinte carbone neutre de l'instrumentation à usage unique GMK Efficiency par rapport aux émissions annuelles moyennes d'équivalents CO2 d'un centre hospitalier utilisant des instruments réutilisables en métal. » Précisons ici que ce kit était fabriqué à partir de polymères de grade médical de Solvay.

En tout cas, il est important de prendre en compte dans la comparaison l'incidence sur notre planète du procédé de nettoyage et de stérilisation des instruments réutilisables, notamment la consommation d'eau, de produits chimiques et d'énergie.

Pour l'heure, les instruments réutilisables ont encore de beaux jours devant eux. Ils sont d'ailleurs soumis à des normes très strictes en ce qui concerne la validation du nettoyage, mais heureusement vous pouvez vous appuyer ici sur les compétences pointues de laboratoires spécialisés. Je vous invite à lire à ce propos notre dossier spécial « Analyses chimiques et biologiques » qui aborde, entre autre, le sujet sous différents angles.

Bonne lecture!





- 16 Health Data Hub : une plate-forme ambitieuse pour les données de santé
- 18 Une R&D collaborative école/entreprise adaptée aux projets de DM connectés
- 21 Solutions et services pour faciliter l'accès aux technologies connectées
- 22 DM "intelligents" : comment maîtriser les risques de responsabilités ?
- 24 DM connectés : de l'aptitude à l'utilisation à l'expérience utilisateur
- 26 Bourgogne-Franche-Comté, terrain fertile pour la médecine de demain



### **ACTUALITÉS**

- **6** Réduire les coûts de développement et le time-to-market
- 8 De l'intérêt d'atteindre une taille critique en sous-traitance
- 9 Nouvelle présidence au SNITEM Création du groupe Prenveille
- 10 MiMéDi : les microtechniques au service du médicament Micronora : 50 bougies en 2020
- **11** La filière Santé de Grenoble-Alpes se structure
- 12 Medi'Nov 2020 sous les meilleures auspicesHacking Health Besançon

### RÉGLEMENTATION

- **13** Une gestion de la qualité entièrement digitale
- **14** Enjeu réglementaire pour les logiciels d'aide à la décision clinique
- **15** Un logiciel clé en main pour dématérialiser les processus métier

#### ZOOM

#### **SILICONES**

- **27** Une usine 4.0 pour des dispositifs plus sécurisés
- **28** Fini le pouce et la tétine grâce au Machouyou
- 29 Le LSR pour combiner étanchéité et isolation

- 30 Repousser les limites de la technologie en optimisant les atouts des silicones
- **32** Deux procédés innovants pour tirer le meilleur parti du LSR

### FOCUS

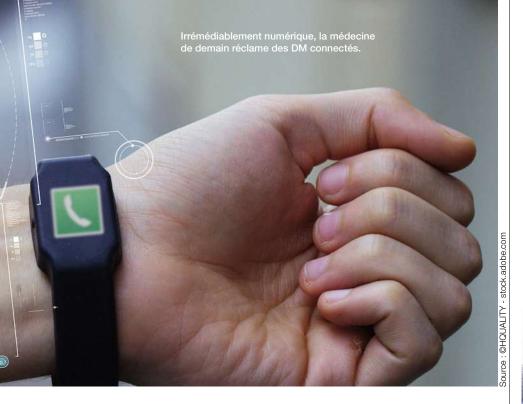
#### **PLASTURGIE**

- 33 Plus d'un million d'euros pour moderniser son outil de production
- 34 Plastipolis : 20% des projets de R&D accompagnés concernent le médical
- **36** Quand un plasturgiste mise sur son bureau d'études
- **38** Revalidation de process : les vertus des données de réglages universelles
- **40** "Full service provider" dans l'usage unique
- **41** Offre sur mesure de tubes multicouches tressés
- **42** Injection bi-matière en ambiance ISO 7
- **43** Soudage par ultrasons de petites pièces critiques en plastique

### SPÉCIAL

## ANALYSES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES

44 Révision de la norme ISO 10993-18 : le concept de l'AET





**48** Validation du nettoyage : comment évaluer la contamination inorganique ?

**50** Contamination particulaire des DM: quelle marche à suivre?

**51** Des instruments pour les tests biomédicaux

#### **FLASH**

#### **MICROFLUIDIQUE**

- **52** Des recherches pour des applications industrielles naissantes
- **54** Micro-impression 3D : des applications de recherche extraordinaires

55 Atouts de l'UGV face aux contraintes de la microfluidique Electrovannes, pompes et systèmes personnalisés

#### ETUDES CLINIQUES

- **56** Le "risk-based-monitoring" : une solution adaptée au dispositif médical
- **58** Comment anticiper la disponibilité des données cliniques

### RUBRIQUES RÉGULIÈRES

- 3 Editorial
- 60 Index des sociétés
- 60 Mentions légales

#### A VENIR

## Au sommaire de notre prochain numéro

#### Dossier

Laser et optique (équipements, composants et procédés)

#### Spécial

■ Fabrication additive

#### Mais aussi

- Avant-première CompaMed/Medica
- Zoom USA
- Formation

La protection juridique du fabricant de DM

#### Evénements à venir

#### Measurement World

24-26 septembre – Paris

## Procédés Laser pour l'Industrie

25-26 septembre – Colmar

#### La rentrée du DM

■ 25-26 septembre – Besançon

#### Sofcot

11-13 novembre – Paris

#### CompaMed / Medica

■ 18-21 novembre – Düsseldorf





#### DES SOLUTIONS DE CONNECTIVITÉ POUR LES ÉQUIPEMENTS

#### **MÉDICAUX**

- LÉGERS, FACILES À MANIPULER
- UN SYSTÈME DE VERROUILLAGE SÛR AUGMENTE LA SÉCURITÉ
- ÉTANCHÉITÉ À L'EAU JUSQU'À IP68
- BLINDAGE EMI/RFI POUR UNE TRANSMISSION FIABLE DES DONNÉES



#### FISCHER CORE SERIES DISPOSABLE

Haute performance à chaque utilisation



#### FISCHER MINIMAX™ SERIES

Connecteur miniature de signal et d'alimentation à très haute densité



#### FISCHER FREEDOM™

Facile à connecter, facile à nettoyer, facile à intégrer

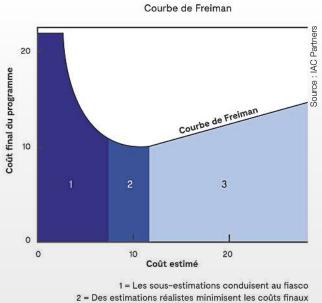


# Réduire les coûts de développement et le time-to-market

Jean-Baptiste Guillaume, IAC Partners

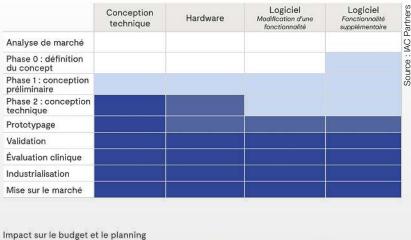
La maîtrise des projets de développement est essentielle à la compétitivité des entreprises du DM. IAC Partners nous explique dans cet article que cette maîtrise passe par un bon dimensionnement en amont et la sécurisation de la phase d'exécution.

Pas d'impact Faible impact



3 = Les surestimations deviennent des prophéties auto-réalisatrices





Matrice de flexibilité IAC Partners

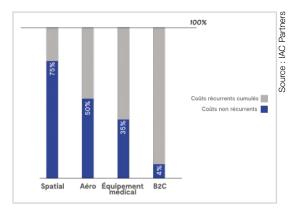
Figure 2 : Matrice de flexibilité IAC Partners

Fort impact

Figure 1 : Courbe de Freiman

a pression sur les prix des équipements médicaux est plus forte que jamais, tirée par les nouvelles pratiques d'achat des établissements de santé et par une concurrence féroce. Pour réduire leurs coûts de production, les fabricants lancent de nombreuses initiatives.

Moins fréquemment traité, le sujet de la maîtrise des projets de développement est tout aussi important. Mais de combien parle-t-on exactement?



Quels sont les leviers pour retrouver de la compétitivité? Et surtout, par quoi commencer?

Impact moyen

#### Des millions de dollars en jeu

Selon une étude de Josh Makower de l'Université de Standford, les coûts de développement, dits "coûts non récurrents" (NRC), représentent entre 30 et 90 M\$ en moyenne selon la classe du dispositif médical. Cela équivaut à une proportion de 30 à 50 % des coûts engagés pour développer et produire un nouvel équipement médical.

Développer un équipement prend entre 3 et 7 ans pour passer du concept à la mise sur le marché. Le time-to-market est un paramètre clé sur des programmes aussi longs, pour des raisons stratégiques et financières : chaque mois perdu sur la concurrence est un risque de recul sur un marché et toute dérive a un impact sur le cash-flow de l'entreprise.

Les enjeux sont tels que les industriels commencent à lancer des initiatives visant à rendre leurs programmes plus compétitifs. Quels sont les facteurs clés de succès ? D'après notre expérience, ils passent justement à la fois par un bon dimensionnement en amont et par la sécurisation de la phase d'exécution.

Figure 3: comparaison des coûts récurrents (RC) et non récurrents (NRC) sur divers secteurs.

6 **DeviceMed** 5 2019

## Maîtriser la phase de dimensionnement

Par bon dimensionnement, on entend la maîtrise de deux paramètres : une stratégie de développement optimisée et une estimation réaliste, au plus juste.

Le premier levier d'optimisation est technologique : il s'agit d'abord de réaliser une analyse de la valeur pour ne développer que le juste nécessaire, mais aussi d'utiliser des conceptions de type "platforming" pour une mise sur le marché à moindre coût avant de développer des options ou *upgrades* plus tard.

Le deuxième levier concerne les phases de validation et de certification : l'objectif est d'optimiser le périmètre et le nombre de prototypes, ainsi que de définir une stratégie de test efficiente.

Le troisième levier est organisationnel et très fortement lié au *time-to-market*. Chaque mois gagné sur un planning est un mois gagné sur les ressources de gestion de projet : chef de projet, qualité, achats, finance, etc.

Quant à l'estimation au plus juste des budgets, en amont d'un projet, elle constitue aussi un enjeu de compétitivité, car un budget mal estimé ou insincère porte en son sein les germes des dépassements à venir comme l'a modélisé Frank Freiman (figure 1).

#### Maîtriser l'exécution

En dépit de la planification et de l'estimation initiale, plusieurs facteurs peuvent entraîner des dérives dans les budgets et les plannings de développement d'un équipement médical.

L'évolution tardive des besoins en est un. Il est illusoire d'imaginer un cahier des charges figé jusqu'à la dernière virgule sur un programme qui dure de 3 à 7 ans. Les clients peuvent évoluer, les certifications aussi, tout comme le paysage concurrentiel. Il faut alors savoir être flexible pour ne pas se retrouver déconnecté du marché.

La matrice de flexibilité d'IAC Partners est un outil qui permet d'expliciter le niveau d'impact d'une évolution de spécification au fil du franchissement des jalons du projet (figure 2).

Le partage de cette matrice au sein de l'entreprise et avec l'ensemble des partenaires du projet est une base saine pour valider l'impact des évolutions.

#### Et maintenant?

Les enjeux liés aux programmes de développement sont donc considérables et nécessitent un dimensionnement optimisé mais réaliste suivi d'une exécution maîtrisée.

A court terme, rendre visibles les processus et améliorer la phase de planification et de chiffrage des programmes permet de réaliser des gains rapides. Pour cela, les outils de type VSM (Value stream mapping) ont fait leurs preuves en intégrant l'ensemble des métiers en amont du projet pour partager les points de vue et les différents axes d'amélioration.

Mais avant tout, la prise de conscience partagée au sein de l'organisation des enjeux et de la nécessité du changement fera la différence. eg

www.iacpartners.com



Jean-Baptiste Guillaume

# DeviceMed

#### INFO

IAC Partners un cabinet de conseil en stratégie reconnu pour ses approches techniques et opérationnelles. Fort de plus de 30 ans d'existence, cette entreprise internationale intervient dans 4 grands domaines: l'excellence et le développement des produits, les achats et la chaîne d'approvisionnement, la transformation digitale et enfin l'organisation et la gestion des changements.



DeviceMed 5 2019

# Sous-traitance en usinage : de l'intérêt d'atteindre une taille critique

Patrick Renard

Supermétal a investi 8 M€ pour tripler sa capacité de production. L'ambition du sous-traitant est d'accélérer sa croissance afin d'être rapidement en mesure d'intégrer un maximum d'opérations complémentaires à la production de pièces primaires, en réponse aux besoins des fabricants d'implants.

Berceau du savoir-faire français en matière de décolletage, la Vallée de l'Arve en Haute-Savoie a vu naître Supermétal en 1984. Le sous-traitant a failli disparaître 10 ans plus tard, sous la menace d'un dépôt de bilan. Le sauvetage est venu de deux entrepreneurs, Bruno de Chaisemartin et Jérôme Arthus-Bertrand, conscients du potentiel de la société et déterminés à investir pour le concrétiser.

Avant la reprise en 2000, Supermétal servait déjà le secteur médical en fabriquant des vis pédiculaires pour Sofamor Danek, racheté depuis par Medtronic. La nouvelle direction a investi pour doubler et organiser les capacités de production, et aussi obtenir les certifications exigées par le marché médical (ISO 13485 et FDA 21 CFR part 820). Cela lui a permis de gagner de nouveaux donneurs d'ordres américains, suisses allemands, français...

Aujourd'hui, Supermétal affiche un CA de 10 M€ avec 80 personnes (contre 3 M€ et 70 employés en 2000), et enregistre une croissance organique de 10 %. Le médical représente 30 % de ses recettes. La société usine des cages intervertébrales, mais aussi des pièces pour les extrémités, ainsi que des chambres implantables pour l'oncologie et des implants dentaires. La variété de ses machines lui permet de fabriquer toutes les sortes de vis, mais aussi des connecteurs, des ponts... en titane, inox, CrCo et PEEK, avec des capacités 2 à 80 mm.

#### Un nouveau coup d'accélérateur

Année du renouvellement de la certification ISO 13485 (version 2016), 2018 est à marquer d'une pierre blanche avec un nouveau projet d'extension de l'unité de production, représentant 8 M€ d'investissement. « Le nouveau bâtiment, achevé cet été,

nous permettra de tripler la capacité de production », souligne Frédéric Obscur, en charge du développement commercial. 8 nouvelles machines (Citizen, Index et Willemin-Macodel) viennent d'y prendre place. « Notre objectif est d'atteindre rapidement un CA de 20 M€, dont près de 50 % dans le domaine médical », explique Philippe Anthoine, également en charge du développement commercial.

Au-delà de l'augmentation des capacités de production, l'ambition est de maîtriser toute la *supply chain*: « Ce qui nous intéresse, c'est d'offrir aux clients une prestation la plus complète possible en matière de maîtrise d'ouvrage déléguée », précise Frédéric Obscur.

Concrètement, il s'agit d'intégrer un maximum d'opérations complémentaires à l'usinage de pièces, comme l'anodisation, le marquage laser, le nettoyage, la décontamination, l'assemblage et le conditionnement, pour que les pièces sortent prêtes pour la stérilisation gamma. Pour la décontamination, une salle propre sera installée prochainement.

L'idée est de faire gagner du temps aux clients sur les différentes phases nécessaires à la constitution des kits et des ancillaires de pose. « Nous réfléchissons à tout cela en bonne intelligence avec nos donneurs d'ordre », souligne Philippe Anthoine.

Supermétal compte aussi sur son bureau des méthodes pour aider les bureaux d'études de ses clients dans l'élaboration de nouveaux produits.

Une chose est certaine pour le vice-PDG Jerôme Arthus-Bertrand : « Il faut dépasser une taille critique. C'est la condition *sine qua non* pour être capable d'investir, de financer et de développer des solutions à valeur ajoutée à l'intérieur du cycle de production de base. »

www.supermetal.fr

Le nouveau bâtiment de 3000 m2 présente l'avantage statégique d'être mitoyen avec l'ancien.



# Le fondateur de l'APIDIM préside désormais le SNITEM

Association - Le 25 juin 2019, l'assemblée générale du Syndicat National des Technologies Médicales (Snitem) a élu son nouveau président. C'est Philippe Chêne, l'actuel dirigeant de Winncare, qui succède à Stéphane Regnault, arrivé au terme de son 3ème mandat (maximum autorisé dans les statuts du syndicat).



Philippe Chêne

Diplômé de l'EM Lyon, Philippe Chêne a occupé successivement des fonctions de contrôleur de gestion, responsable marketing, directeur des ventes et directeur de division au sein de sociétés internationales telles que American Hospital Supply, Medtronic et Baxter, tant en France qu'en Europe. Il a notamment dirigé Baxter France entre 2002 et 2011.

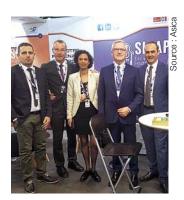
Fondateur de l'APIDIM (Association pour l'innovation dans les dispositifs médicaux), Philippe Chêne a aussi été administrateur puis vice-président du Snitem entre 2000 et 2010, vice-président de la Fondation Alliance Biosecure, et président, entre 2012 et 2016, de la plateforme Accinov de Lyonbiopôle.

www.snitem.fr

# Création du groupe Prenveille en sous-traitance électronique

Complémentarité – Jusqu'ici réunies au sein d'une holding financière, les entreprises Asica, Sicap, CMS Industrie et CMS Electronic Services fonctionnaient indépendamment sur le marché de la sous-traitance électronique avec des compétences spécifiques. Afin d'exploiter la convergence des métiers de chacune, elles s'intègrent désormais dans le Groupe Prenveille créé cet été, du nom de Pascal Prenveille, PDG d'Asica et de Sicap.

Avec 220 collaborateurs, 35 M€ de CA et 4 sites de production en France, le nouveau groupe se positionne en acteur majeur de la sous-traitance électronique française avec des expertises complémentaires sur différents marchés normés, dont le médical. C'est la spécialité d'Asica, qui



Pascal Prenveille, 2ème à partir de la droite, dirige le Groupe.

conçoit et fabrique des DM de classes I à III avec la certification ISO 13485. L'entreprise a notamment été choisie par Biosency pour fabriquer son bracelet Bora Band, dédié aux patients en insuffisance respiratoire chronique.

www.asica.com



# **M**ed**C**are

Vision intégrée 2D/3D

## SOLUTIONS APPLICATIVES SUR MESURE D'IMAGERIE MÉDICALE ET BIOMÉDICALE



Dispositifs médicaux de DIAGNOSTIC *IN VITRO* 



**OUTILS PORTATIFS CONNECTÉS** 



Solutions logicielles du «CAPTEUR AU CLOUD»

www.i2s.fr

### MiMédl : les microtechniques au service du médicament

Rationaliser - Le développement de médicaments dits "innovants" est actuellement en plein essor, dans le but de proposer de nouveaux traitements pour les pathologies lourdes. Ces traitements sont basés sur l'utilisation de cellules, ou de tissus modifiés en laboratoire ou combinés à des dispositifs médicaux. Ils font l'objet de manipulations substantielles qui permettent aux cellules d'acquérir de nouvelles fonctions, des caractéristiques biologiques particulières ou des propriétés régénératives.

Le procédé de fabrication de ces médicaments nécessite un environnement maîtrisé et des technologies complexes. Les coûts de production sont donc très élevés. Une nouvelle conception du mode de production et de qualification de ces médicaments s'avère nécessaire.

C'est là tout l'objet du projet MiMédI. Doté d'un budget gloCes médicaments «vivants» font le plus souvent l'objet de productions «à façon» pour un malade donné.



bal de 13 614 711,32€ géré par l'Université de Franche-Comté, ce projet est soutenu pour 4 ans par le Fond Européen de Développement Régional (10 211 026€, soit 75% du budget) et par le Fond Régional d'Innovation (584000€) géré par BPI France. Il permet à un consortium regroupant 4 partenaires académiques (2 départements MN2S et AS2M de Femto-ST, le CIC-1431 du CHU de Besancon, l'unité UMR1098 RIGHT Inserm/EFS et FC Innov' organe de transfert de Femto-ST) et 6 industriels (Ilsa: le porteur technique du projet, Diaclone, Aurea Technology, BioExigence, Med'Inn Pharma, Smaltis) localisés autour de Besançon de mettre en commun des compétences en microtechniques (microfluidique, acoustique, optique, robotique, automatisation,...) et ingénierie cellulaire. Le projet s'articule autour de deux axes complémentaires: (i)optimiser les méthodes de

production par l'analyse des pratiques actuelles et l'innovation technologique apportée par les partenaires; (ii) accélérer la mise sur le marché de nouveaux traitements en améliorant le développement et l'évaluation des candidats médicament.

Ce projet ambitionne de rationaliser la chaîne de développement en baissant les coûts à toutes les étapes : de la phase de recherche jusqu'aux phases d'évaluation. Ceci devrait accélérer l'accès à ces nouveaux traitements et améliorer la prise en charge de patients atteints de pathologies lourdes comme certains cancers, ou maladies inflammatoires chroniques.

Cette ambition trouvera de nouvelles expertises dans le centre de développement Bio Innovation que Grand Besançon Métropole et EFS mettront en service début 2020 sur le parc scientifique Temis. eg

www.temis.org

## Micronora soufflera ses 50 bougies en septembre 2020



Sandra Liardon, directrice de Micronora

**Evénement** – Le prochain Micronora se tiendra à Besançon du 22 au 25 septembre 2020, une édition particulière pour ce salon international des microtechniques et de la précision puisqu'il s'agira de son 50ème anniversaire.

Lancée en mai 2019, la commercialisation des stands est bien engagée puisqu'à date équivalente, l'organisateur enregistre déjà plus d'inscriptions que pour l'édition 2018. Il faut dire que Micronora affiche complet sept à huit mois avant son ouverture et que son rayonnement international s'accroît à chaque édition, tant au niveau des exposants que des visiteurs.

Sandra Liardon, la directrice du salon, nous explique les raisons de ce succès : « De la TPE aux grandes entreprises, toutes sont en quête de solutions innovantes pour répondre aux défis de conception et de fabrication complexes auxquels elles sont

confrontées. La miniaturisation des pièces est un challenge permanent pour de nombreux domaines industriels confrontés à l'allègement de leurs produits et aux démarches écologiques. Ils doivent en permanence chercher de nouvelles méthodes et solutions de fabrication pour atteindre ces objectifs ambitieux. Toutes ces entreprises plébiscitent le concept du salon : dédié aux innovations et aux avancées techniques remarquables, Micronora couvre tous les marchés, de l'aéronautique et spatial au luxe, en passant par le médical, la défense, l'automobile, les télécommunications... Au fil des années, ce salon a également renforcé sa spécificité dans le domaine de l'intégration de fonctions complexes pour la réalisation de produits intelligents. Il est devenu aussi une référence dans les nanotechnologies ».

L'édition 2020 mettra de nouveau l'accent sur l'innovation. Le Zoom fera la part belle à la fabrication additive. Cette technologie, qui autorise la fabrication de pièces très complexes avec le moins de déchets possible, est particulièrement intéressante dans le domaine microtechnique.

Plusieurs autres événements seront organisés, comme le 12ème Micro Nano Event, rendez-vous BtoB européen, qui permet aux entreprises ou laboratoires de recherche d'initier des partenariats. Il se tiendra les 24 et 25 septembre. Un programme de conférences de haut niveau est également prévu en parallèle du salon. Enfin, le concours des "Microns et Nano d'Or" récompensera les innovations les plus emblématiques.

« D'autres actions en cours d'élaboration viendront compléter ce programme », précise Sandra Liardon, qui nous en dira plus dans un prochain numéro.

www.micronora.com

### La filière santé du bassin Grenoble-Alpes se structure

Ecosystème - La région Auvergne-Rhône Alpes est la 2<sup>ème</sup> région de France par le nombre d'entreprises dans le secteur des technologies de la santé. L'écosystème du bassin grenoblois y a un impact majeur, notamment du fait de la présence de 8 leaders mondiaux du secteur (Becton Dickinson, Roche Diagnostics France, Medtronic, BioMérieux, Johnson&Johnson, Fresenius Kabi, Wright Medical France et Trixell), plus de 100 PME/TPE et 80 start-up actives. A ce tissu industriel s'ajoutent des centres de recherche de renommée mondiale.

Cet écosystème dynamique a favorisé l'émergence de nombreuses start-up à très haute valeur technologique dans le domaine de la santé.

Pour structurer et accélérer le développement de cette filière innovante et porteuse de croissance du grand bassin Grenoble-Alpes, une dizaine d'acteurs se sont réunis en comité de pilotage présidé par Grenoble-Alpes Métropole: les deux pôles de compétitivité Minalogic et Lyonbiopôle, le Cancéropôle Clara, le CEA, le CHU Grenoble Alpes, l'Université Grenoble Alpes, l'association Eccami, la région Auvergne-Rhône-Alpes et le cluster Medicalps.

Le premier projet issu des travaux de ce comité consiste en la création d'un espace de visibilité, d'animation et de rencontre pour les acteurs du



L'écosystème Santé du bassin grenoblois aura bientôt une adresse : la pépinière Biopolis.

secteur, sur une surface de près de 300 m². Celui-ci ouvrira ses portes à la fin de l'année 2019 au sein de la pépinière Biopolis, sur la commune de La Tronche, près de Grenoble. Il devrait garantir l'attractivité et l'identification de cette filière d'excellence sur le territoire national et à l'échelle européenne et mondiale.

Cette vitrine des forces et des ambitions de l'écosystème des technologies de la santé sera également un lieu riche en événements. Le cluster Medicalps sera en charge de sa gestion et de son animation pour le compte du collectif.

Ce projet structurant vise à créer :

- un espace convivial et ouvert à tout l'écosystème santé du territoire,
- un showroom pour le rayonnement de l'écosys-

tème, de l'échelle locale à l'échelle internationale,

- un lieu de rencontres, d'échanges et de formation pour favoriser les interactions et les partenariats,
- un lieu de conseil et d'orientation vers les acteurs et experts de l'écosystème.
- un centre de ressources pour tous les acteurs du secteur avec notamment la mise à disposition d'outils numériques modernes.

Lors de la soirée de lancement du projet le 6 juin 2019 à Biopolis, le collectif des acteurs des technologies de la santé a signé un protocole d'accord autour de l'ambition commune de développement et de structuration de l'écosystème

Ce lieu fédérateur est aux prémices d'un projet ambitieux de création d'une zone d'activité dédiée aux start-up, PME et industriels de la santé de la région avec l'aménagement, d'ici 3 ans, d'une surface de 20 000 m² sur la commune de La Tronche.

Rappelons qu'en Isère, le développement des technologies pour la santé mobilise 11 800 emplois (dont 9 500 privés et 2300 publics dans la recherche). Le territoire affiche une très forte création de startup depuis 20 ans avec près de 80 M€ de fonds levés par les jeunes pousses en santé dans la période 2017-2018. L'écosystème perpétue cette dynamique avec, notamment, la création prochaine de l'un des 4 Instituts d'Intelligence Artificielle en France qui inclura la santé comme une thématique forte de recherche. www.medicalps.eu

Au cœur de chaque application qui peut sauver une vie, il y a un moteur fiable.

En 2019, nous restons à vos côtés pour vos projets.





www.portescap.com

### Medi'Nov 2020 se présente sous les meilleurs auspices



Medi'Nov 2019 proposait pas moins d'une trentaine de conférences à son visitorat.

Networking - Depuis son lancement en 2013, Medi'Nov est devenu l'un des rendez-vous majeurs de la filière des technologies médicales sur l'hexagone.

Près de 700 participants ont été accueillis les 3 et 4 avril derniers à Lyon, dans un tout nouveau lieu : le Matmut Stadium. Une centaine d'exposants ont présenté des innovations autour de sujets tels que la fabrication additive et l'impression 3D, l'électronique, les matériaux, la plasturgie, les technologies connectées mais également les essais et la réglementation. Plus de 350 fabricants de DM, ont visité cette première édition lyonnaise, soit 50% de fréquentation en plus par rapport à l'édition grenobloise de 2018 selon les chiffres qui nous ont été communiqués par les organisa-

teurs. Ces visiteurs ont pu participer à un programme de conférences sur quatre grandes thématiques: les procédés et matériaux innovants, les nouvelles réglementations, les dispositifs connectés, l'accompagnement et le financement. Ils ont également bénéficié de rencontres networking sur le salon.

Parmi les principaux fabricants qui ont visité Medi'Nov cette année, citons des structures telles que GE Healthcare, Medtronic, Fresenius, Becton Dickinson, Air Liquide Healthcare, Bio-Rad, Biomerieux, Stago, Horiba, Carmat ou encore Zimmer Biomet, sans compter un nombre important de PME, start-up et autres porteurs de projets.

Organisée par Lyonbiopôle, partenaire de Medi'Nov, et sponsorisée cette année par Kelly Scientifique, la « session pitch », a mis en compétition 7 start-up aux technologies plus innovantes les unes que les autres : dispositifs pour la chirurgie mini-invasive cardiaque, distributeur intelligent de comprimés, nouvelle solution de e-santé, robot de décontraction musculaire, lunettes adaptatives, ... C'est finalement Kejako et son procédé de réjuvénation ophtalmique au laser femtoseconde qui a remporté le Trophée de l'Innovation 2019.

L'édition 2020 est d'ores et déjà programmée les 25 et 26 mars prochains, de nouveau au Matmut Stadium de Lyon. Elle devrait réunir encore plus de participants, et confirmer le développement de l'événement à l'international, l'édition 2019 ayant déjà accueilli des exposants en provenance d'Espagne, de Suisse, d'Allemagne et des Pays-Bas. Selon les organisateurs, la position géographique et l'accessibilité de Lyon devrait en effet favoriser la venue de nouvelles délégations en 2020.

www.medinov-connection.com

### Hacking Health Besançon : le patient au cœur de l'innovation

Projets - Fort du succès des deux précédentes éditions, Besançon accueillera de nouveau cette année son Hacking Health du 18 au 20 octobre prochains.

Ce marathon de l'innovation sera l'occasion de proposer à 350 participants de relever 20 défis dans le domaine de la santé. Durant 48 heures, des professionnels de santé ou des patients auront en effet la possibilité de tester une idée, de développer très rapidement un prototype et ainsi de valider ou non le concept. Les participants organisés en équipes croiseront le maximum de compétences pour réfléchir à des solutions viables, qui pourront ensuite être développées au sein de « Couveuse ».

Né à Montréal en 2012, le mouvement Hacking Health rassemble 53 chapitres répartis sur 5 continents. Besançon y prend une place singulière en raison de ses compétences



Pour participer à ce marathon de l'innovation en santé, il faut envoyer un e-mail à besancon@hacking-health.org.

spécifiques en microtechniques. Au-delà du mariage du numérique et de la santé, cette rencontre permet de développer des prototypes de dispositifs médicaux, objets connectés et appareils liés à l'autonomie et au handicap. L'édition 2019 s'articulera autour de 3 thèmes principaux :

 inventer de nouveaux dispositifs médicaux,

- le numérique au service de la santé,
- et innover pour améliorer l'autonomie.

Le Hacking Health fédérera l'ensemble de l'écosystème de l'innovation en santé de Besançon et de ses environs afin de faire éclore des projets dormants. Ecoles d'ingénieurs, entreprises et acteurs de l'innovation se mobiliseront autour des trois partenaires fondateurs : Grand Besançon Métropole, le Pôle des Microtechniques et le CHU de Besançon.

En parallèle du marathon, le show-room de l'innovation en santé permettra d'ouvrir l'événement aux patients, aux professionnels de santé et au grand public. On y verra des applications pour le diabète ou les urgences, un robot compagnon, un exosquelette, un moteur amovible pour fauteuil roulant, ou encore un casque permettant de contrôler ses émotions. En outre, un serious game sera organisé sur les gestes de secours.

20 projets seront présentés par des acteurs variés, dont beaucoup sont passés par différents chapitres du Hacking Health. Start-up, entreprises, *fablabs*, innovateurs viendront faire tester leurs solutions et dispositifs en faveur d'une meilleure santé.

www.hh-besancon.fr



Grâce à MatrixQMS, fini les documents papier et les immenses armoires de stockage de documents.

# Une gestion de la qualité entièrement digitale

eQMS - L'univers du dispositif médical est soumis à une réglementation de plus en plus stricte et complexe. Chaque fabricant doit, entre autres, respecter la norme ISO 13485 qui décrit comment gérer son Système Qualité.

Dans ce contexte, la technologie évolue elle aussi. Ainsi, de plus en plus de fabricants optent pour un Système Qualité digital (eQMS) et font ainsi l'économie des montagnes de documents sur papier et des immenses armoires nécessaires à leur stockage.

Ces logiciels permettent aux différents acteurs et départements de travailler avec le même outil, mais surtout de disposer d'un aperçu global des procédures et des connexions entre celles-ci et d'accéder à tout moment aux dernières versions officielles des documents. La gestion est d'autant plus efficace que, dans la plupart des cas, le logiciel est en mesure d'intégrer chaque processus de révision. La possibilité de signature électronique facilite en outre le processus d'approbation de documents, évitant les impressions interminables et les pertes de documents.

MatrixQMS est un exemple de eQMS complet, qui permet d'intégrer dans une base de données les interconnexions entre toutes les normes à respecter par l'entreprise et l'ensemble de ses procédures internes. Grâce à ce logiciel, le fabricant s'assure que chaque norme est bien appliquée point par point dans les procédures de sa société, cette analyse étant enregistrée en temps réel dans l'application. Comme les normes, les procédés et les produits évoluent, la digitalisation de cette information permet une gestion aisée et efficace en facilitant les cycles de révision, les changements et la gestion globale du système qualité. De plus, l'analyse de risques liés à ces procédés internes peut directement être réalisée au sein du logiciel qui permet de démontrer l'évaluation des risques liés à certains fonctionnements internes et in fine leur réduction.

En facilitant la gestion globale du système qualité, MatrixQMS permet de gagner en efficacité, en temps, et donc en coûts, un atout précieux pour les fabricants.

Pour rappel, Matrix Requirements a également mis au point MatrixALM, un logiciel de gestion documentaire. Il permet d'aider les fabricants de DM à produire une documentation conforme aux standards et recommandations et à se focaliser sur le développement de leurs produits. eg

www.matrixreq.com

# MICRONORA

SALON INTERNATIONAL DES MICROTECHNIQUES



Précision / Miniaturisation Intégration de fonctions complexes



**22 - 25 sept. 2020** Besançon - France

Aéronautique, Luxe Médical, Automobile Télécommunications, Défense, Nucléaire...

Découpage fin, Micro-usinage, Outillage, Décolletage, Fabrication additive, Micro-assemblage, Automatisation, Robotique, Injection, Surmoulage, Métrologie, Mesure, Contrôle, Microfabrication, Nanotechnologie, Interconnexion, Packaging microélectronique, Ingénierie, Traitements, Laser, Technologies de production ...

## micronora.com

CS 62125 - 25052 BESANÇON Cedex Tél. +33 (0)3 81 52 17 35



# Quel enjeu réglementaire pour les logiciels d'aide à la décision clinique ?

Kyun Thibaut, fondateur et CEO du bureau d'étude et de conseil Covartim Avec le RDM, nombre de logiciels jusqu'ici considérés comme DM de Classe I vont passer en Classe IIa et devront donc être marqués CE par un organisme notifié. Heureusement pas tous. Covartim nous explique la situation et l'intérêt pour certains fabricants de s'appuyer sur le guide MEDDEV 2.1/6.





Kyun Thibaut

lors que les États-Unis ont publié fin 2017 des guidances, même sous forme d'ébauche, sur les logiciels dispositifs médicaux, les fabricants n'avaient comme référence, en Europe, que le guide MEDDEV 2.1/6 de 2016. A la différence du cadre réglementaire outre-Atlantique, la définition européenne d'un logiciel d'aide à la décision clinique ne donnait alors pas lieu à une révolution et permettait tout au plus de qualifier un logiciel autonome de "dispositif médical actif".

En tenant compte des éléments du guide MED-DEV, à savoir qu'un logiciel peut être décomposé en différents modules, et des règles de classification de la Directive 93/42, beaucoup de logiciels-dispositifs médicaux pouvaient être considérés comme étant de Classe I. Quitte à ce que certains modules soient certifiés comme dispositifs médicaux et d'autres non, bien que faisant partie d'un seul et même logiciel. Le tout devant bien entendu être totalement transparent et compréhensible pour l'utilisateur

Il est intéressant de lire que le MEDDEV 2.1/6 reste la référence pour débattre des cas dans le document "Manual On Borderline and Classification in the Community Regulatory Framework for Medical Devices" qui, dans sa version 1.22, traite également d'un logiciel d'aide à la décision en matière de médication, sans toutefois spécifier sa classification.

Sur ce dernier point, le Règlement 2017/745 (RDM) a fait couler beaucoup d'encre en raison de la fameuse Règle 11. Celle-ci place en Classe IIa minimum tout logiciel qui fournit des informations sur la base desquelles des décisions diagnostiques ou thérapeutiques sont prises et/ou qui contrôle des processus physiologiques.

## Une possibilité d'éviter le besoin d'une certification par un ON?

En conséquence, bon nombre de logiciels jusqu'alors classifiés en tant que DM de Classe I devront être certifiés CE en tant que Classe IIa pour fin mai 2020, date d'entrée en application du RDM. Heureusement, ceci ne concerne pas tous les logiciels-DM: la Règle 11 laisse aussi le champ ouvert pour des logiciels médicaux de Classe I qui pourraient par exemple être considérés comme destinés directement à des patients déjà diagnostiqués afin de mieux gérer leur maladie ou leur anxiété.

Toutefois, le RDM ne détaille aucunement l'approche par modules de la MEDDEV 2.1/6. Est-ce là une voie possible pour la mise sur le marché des logiciels ? Les fabricants devront alors choisir, d'ici fin mai 2020, entre la certification par un organisme notifié sous une classification plus élevée, ou la requalification de certains aspects de leur logiciel (si techniquement faisable) en application de "coaching" ou de bien-être sans réelle revendication clinique.

Au final nous risquons de nous retrouver avec pléthore d'applications dont les fonctionnalités flirtent avec les frontières du médical sans toutefois répondre pleinement aux exigences des normes médicales en vigueur.

pr

www.covartim.be

### UN RÉPERTOIRE DES APPLIS MARQUÉES CE

Pour permettre aux patients, professionnels de santé et établissements de soin d'y voir plus clair, le gouvernement fédéral belge a récemment mis en place une plateforme pour les applications mobiles portant le marquage CE en tant que dispositifs médicaux : mhealthbelgium.be.

Cette plateforme répertorie les applications et fournit toutes les informations spécifiques concernant le marquage CE, le RGPD, la conformité aux règles de sécurité et d'authentification et le mode de financement de ces applications. A ce jour, 11 applications sont déjà répertoriées sur la plateforme. Il ne fait aucun doute que d'autres les rejoindront très prochainement!

14

### Un logiciel clé en main pour dématérialiser les processus métier

Workflow - Acteur majeur sur le marché des solutions de gestion électronique de documents et de conception de workflows, QualNet a fait le choix stratégique de renforcer sa présence sur le marché des sciences de la vie.

L'entreprise propose notamment aux fabricants de dispositifs médicaux Intraqual Dynamic, un progiciel simple et agile, qui leur permet de créer et gérer les processus propres à leur métier à partir d'une seule interface, qu'il s'agisse de la qualité, de la sécurité, de la gestion des risques, de l'environnement, des achats ou encore des ressources humaines. Les départements métiers créent eux-mêmes leurs applications et les déploient auprès de leurs utilisateurs internes et externes. Le pilotage de ce logiciel, qui ne nécessite aucune programmation, s'effec-



Olivier Le Pape, Directeur Général de QualNet.

tue en totale conformité avec les exigences réglementaires et normatives (MDR, RDIV, ISO 13485, FDA CFR Part11...). L'intégrité des données est garantie par la traçabilité automatique de l'accès aux données et aux documents. QualNet fournit également un kit de qualification qui simplifie la validation logicielle par le fabricant à moindre coût.

La solution Intraqual Doc de QualNet permet, quant à elle, de gérer le cycle de vie complet (création, validation, enregistrement, archivage, et consultation) de tout type de document avec simplicité et efficacité. Cette optimisation de la gestion documentaire offre un gain de temps appréciable et répond à de nombreuses normes et exigences réglementaires.

Très souples de paramétrage, les solutions Intraqual Doc et Intraqual Dynamic sont rapidement assimilées par les utilisateurs et peuvent être utilisées dans toute l'entreprise, y compris sur plusieurs sites.

Créée en 1997, QualNet compte aujourd'hui plus de 400 clients, dont 35% cotés au CAC 40. Les sciences de la vie occupent pour l'instant 10% de son portefeuille clients, un chiffre que l'entreprise entend bien faire augmenter.

www.qualnet.fr



**DeviceMed** 5 2019 15

**DOSSIER** DM CONNECTÉS

# Health Data Hub : une plate-forme ambitieuse pour les données de santé

Stéphanie Combes, cheffe du Lab Santé à la DREES, et Achille Lerpinière, chef de projet également au Lab Santé. Plate-forme collaborative innovante, le Health Data Hub se veut le futur guichet unique de tous les producteurs et utilisateurs de données de santé. Stéphanie Combes et Achille Lerpinière de la DREES font le point sur cet outil susceptible d'intéresser les fabricants de dispositifs médicaux connectés.



Agnès Buzyn a détaillé les objectifs du Health Data Hub lors de l'annonce des lauréats du premier appel à projets.

🦰 uite du rapport Villani, le 29 mars 2018 au collège de France, la création d'un Health Data Hub a été annoncée par le Président de la République, Emmanuel Macron. Il vise à enrichir et à valoriser le Système National de Données de Santé (SNDS) en incluant l'ensemble des données dont la collecte est soutenue par la solidarité nationale. Créé par la loi de modernisation du système de santé de 2016, le SNDS est actuellement composé des données de l'assurance maladie, des données de facturation hospitalière, des causes médicales de décès, des données médico-sociales des personnes handicapées et d'un échantillon de données de remboursement des organismes complémentaires. A l'avenir, il fera référence non plus à une grande base unique mais à une collection de bases dont les règles d'accès et la sécurité de traitement seront harmonisées. Certaines de ces bases seront accessibles aux acteurs autorisés par le biais d'une plateforme technologique opérée par le Health Data Hub.

D'avril à septembre 2018, un groupe de travail, piloté par trois experts, a auditionné plus d'une centaine d'acteurs publics et privés œuvrant dans le secteur des données de santé pour recenser les besoins des parties prenantes et identifier la ma-

nière d'y répondre efficacement. La mission a réaffirmé que les données de santé financées par la solidarité nationale constituent un patrimoine commun à mettre au service du plus grand nombre dans le respect de l'éthique et des droits de nos concitoyens. Elle a identifié quatre axes de travail:

- créer un cadre législatif régissant le partage de la donnée.
- créé une structure tierce, le Health Data Hub, pour faciliter l'accès et l'usage des données,
- assurer des moyens aux producteurs (dont les fabricants de DM connectés) pour appuyer la collecte et la standardisation du patrimoine de données.
- lancer des appels à projets pour accompagner des projets emblématiques et développer de nouveaux services.

# Créer une structure juridique et tester la plate-forme sur des projets

A la remise du rapport le 12 octobre 2018, la Ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn, a confié la mise en œuvre opérationnelle de cette feuille de route à ses services, notamment la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) et son directeur, Jean-Marc Aubert. Elle a fixé comme objectif la création de la structure juridique du Health Data Hub avant la fin de l'année 2019 et la réalisation d'une première phase de test sur des projets dits "pilotes".

Grâce à la mobilisation remarquable de l'ensemble des acteurs impliqués, deux premières étapes fondamentales à l'avancement du projet ont été franchies : l'article 41 de loi Santé 2019 et un premier appel à projet.

Le projet de loi relatif à l'organisation et la transformation du système de santé a été voté en première lecture à l'assemblée nationale en mars, est passé au sénat en juin dernier, et a abouti à une promulgation le 26 juillet dernier. L'article 41 y fixe les dispositions légales relatives à l'élargissement du SNDS et la création du Health Data Hub.

Le Health Data Hub sera donc créé dès septembre 2019. Il sera constitué entre l'État, des organismes assurant une représentation des malades et des usagers du système de santé, des producteurs de données de santé et des utilisateurs publics et privés de données de santé, y compris des organismes de recherche en santé.

Issu de la transformation du groupement d'intérêt public "Institut national des données de santé" (INDS), le nouveau groupement sera constitué des



Achille Lerpinière

DM CONNECTÉS DOSSIER

membres actuels mais élargi à de nouveaux membres, compte tenu de l'ambition démultipliée du projet. Il reprendra ses missions, comme le secrétariat unique par lequel transitent toutes les demandes d'accès des porteurs de projet à des bases de données, hors recherches impliquant la personne humaine, l'accompagnement des utilisateurs et la contribution à la mise en place de procédures simplifiées en accord avec la CNIL. Les demandeurs d'accès peuvent être de nature variée : chercheurs académiques, institutionnels, établissements ou professionnels de santé, associations, ou industriels, pourvu que leur projet vise un intérêt public.

Au-delà de ces missions, le nouveau groupement assurera également la mise à disposition des données du SNDS élargi (enrichi notamment des données issues des DM remboursés), la promotion de l'innovation et la réalisation de traitements de données pour le compte d'un tiers.

Il aura vocation à informer les patients, promouvoir et faciliter leurs droits d'opposition. Il contribuera à la diffusion des normes de standardisation pour l'échange et l'exploitation des données de santé en tenant compte des standards européens et internationaux. Il accompagnera, notamment financièrement, les porteurs de projets sélectionnés dans le cadre d'appels à projets lancés à son initiative et les producteurs de données associés aux projets retenus.

#### 10 projets sélectionnés sur 190

Concernant l'appel à projets "pilotes", il a été organisé afin de recueillir des propositions de projets permettant à la fois de soutenir des usages innovants de la donnée de santé et de participer à la construction de l'offre de services et du catalogue de données du Health Data Hub.

La procédure était ouverte à tous, y compris les industriels dès lors qu'ils faisaient état d'une maturité et de bénéfices rapides, d'un caractère innovant, d'une contribution au catalogue du Health Data Hub ou plus généralement au partage d'outils, de documentation, d'algorithmes, etc. 10 projets ont été retenus sur près de 190 candidatures.

A titre d'exemple, le projet "Hydro" porté par la start-up Implicity, sélectionné lors de l'AAP, utilise l'intelligence artificielle appliquée aux données issues de dispositifs médicaux connectés pour prédire les crises d'insuffisance cardiaque pour les patients porteurs d'un pacemaker. Pour ce projet, le Health Data Hub permettra le croisement des données des dispositifs de plus de 8 000 patients en soin courant avec celles du SNDS, afin d'entraîner des modèles prédictifs sans avoir à labelliser manuellement les épisodes d'intérêt (aggravations des crises d'insuffisance cardiaque des patients porteurs de pacemaker).

www.health-data-hub.fr



Stéphanie Combes est en charge de la mise en œuvre du Health Data

## 11 MIKRON

#### THE AUTOMATION SOLUTION



#### MIKRON G05

Solutions de production pour l'assemblage de dispositifs médicaux



#### **PRODUITS DE NOS CLIENTS**











WWW.MIKRON.COM

AMERICA: DENVER (USA) - ASIA: SINGAPORE, SHANGHAI (CHINA) - EUROPE: BOUDRY (SWITZERLAND)

**DeviceMed** 5 2019 17

**DOSSIER** DM CONNECTÉS

# Une R&D collaborative école/entreprise adaptée aux projets de DM connectés

Karim Chibane, directeur du transfert de technologie à Grenoble INP – Esisar Lors de la dernière édition de Medi'Nov, le directeur du transfert de technologie de l'école d'ingénieurs Grenoble INP - Esisar est venu faire le point sur le "Projet Industriel" dans le cadre des dispositifs médicaux : un programme de R&D collaborative qui favorise l'innovation au sein des start-up, TPE et PME.



Karim Chibane

Basée à Valence, l'Esisar (École nationale supérieure en systèmes avancés et réseaux) est membre du groupe Grenoble INP. Elle forme les ingénieurs dans deux filières principales :

- électronique/informatique/systèmes,
- informatique/réseaux et cyber-sécurité.

Depuis près de 25 ans, l'école propose un dispositif nommé "Projet industriel" pour faciliter l'accès des start-up, TPE et PME à l'innovation.

Concrètement, l'entreprise partenaire propose un projet qui peut être une étude de faisabilité, une maquette, un démonstrateur fonctionnel... L'objectif principal est de permettre la réalisation d'une étape de R&D de manière collaborative avec une preuve de concept comme livrable. On se situe ici sur un niveau de maturation technologie (TRL pour Technology Readiness Level) de 4/5.

Le millésime 2019 du programme a permis la réalisation d'une trentaine de projets. 60 % d'entre eux ont bénéficié de l'accompagnement du programme Easytech, un outil de valorisation de l'IRT Nanoelec, piloté par le pôle de compétitivité Minalogic, à destination des PME. Près de 90 % des entreprises concernées sont localisées en région Auvergne-Rhône-Alpes.

Au total, depuis sa création, le programme compte plus de 500 projets développés avec près de 300 entreprises régionales dont plus de 60 % sont des start-up et des PME/PMI au sens européen.

#### Des projets totalement "environnés"

Le domaine du DM, dont le cluster Medicalps anime l'écosystème régional, est naturellement bien représenté. Le programme convient aux start-up du secteur car les projets bénéficent d'un environnement très propice (locaux, moyens informatiques et techniques, encadrement, expertise, logistique).

L'Esisar a noué des partenariats avec de nombreuses entreprises dans le domaine de la santé (au sens large) : Advance Beauty, Allcare innovation, Amplitude, Apelem, Atelier inawa, Biomet, Deleo, Derma Scientific, DTF Medical, E2v, Euveka, Fresenius Kabi, LD Medical, LPG, Praxim et Sigvaris.

Parmi les thématiques de l'Esisar applicables aux dispositifs médicaux, on trouve les systèmes connectés ou l'IoT, la communication sans fil, le génie logiciel, le big data, et les web-technologies appliquées aux plateformes communautaires.

On notera que l'impact des enjeux technologiques liés au cloud et à la cyber-sécurité va croissant pour les TPE/PME. Afin de renforcer la prise en compte de ces enjeux tout au long du projet, l'encadrement et les experts de l'Esisar ont initié une démarche de type "secure by design" (intégration de la sécurité dès la conception).

#### Des compétences recherchées

Le programme s'ouvre désormais aux projets dans le domaine du numérique au sens large. Il s'agit là d'une réelle opportunité pour une entreprise du DM d'enrichir son équipe de développement en côtoyant les futurs diplômés de Grenoble INP dans des secteurs où les métiers sont en tension avec une raréfaction des compétences.

N'oublions pas bien sûr l'axe d'innovation qui se cristallise autour de l'intelligence artificielle avec la création d'un institut sur ces thématiques de recherches à Grenoble. pr

esisar.grenoble-inp.fr



DM CONNECTÉS DOSSIER

# Des solutions et services pour faciliter l'accès aux technologies connectées

Electronique embarquée, communication RF, gestion de consommation électrique, cryptographie... le bureau d'études Eff'Innov Technologies regroupe toutes les compétences nécessaires pour accompagner les fabricants de DM connectés. Nous avons interrogé ses deux fondateurs pour en savoir plus.

Patrick Renard

réée en 2009 par Frederic Briand et François Audéon, respectivement Directeur Général et Directeur Technique, Eff'Innov Technologies est spécialisée dans l'intégration et la maîtrise d'œuvre de systèmes électroniques embarqués. Elle s'est donnée comme mission d'aider les entreprises à améliorer leur compétitivité en facilitant l'accès aux technologies embarquées à travers une offre de services "à la carte", de l'expression des besoins jusqu'à l'industrialisation.

L'une des forces de l'entreprise réside dans sa capacité à anticiper les besoins technologiques de ses clients et à proposer des solutions adaptées. Elle dispose ainsi d'un ensemble de briques technologiques et de compétences maîtrisées comme par exemple la cryptographie, l'authentification, la connectivité...

#### Une orientation résolument médicale

Si l'entreprise sert diverses industries, sa certification ISO 13485 lui permet d'adresser plus particulièrement le secteur des DM, qui représente aujourd'hui environ 40 % de son CA. « Notre ambition est de dépasser 60 % », précise Frédéric Briand.

« C'est un projet particulier qui est à l'origine de notre engagement dans le processus de certification ISO 13485 : celui de Stendo Laboratoire », explique François Audéon. Cette entreprise a développé un système de compression pulsatile pour la stimulation vasculaire. Il s'agit d'une combinaison de massage composée de poches gonflées de façon synchronisée sur le rythme cardiaque du patient grâce aux mesures d'un oxymètre de pouls. Cela permet de favoriser la production d'oxyde nitrique, qui agit comme un vasodilatateur.

« Nous avons commencé à travailler en 2015 sur la console de contrôle du dispositif de Stendo », explique François Audéon. « Pour garantir la pérennité du système, l'application a été redéveloppée sous Linux, en décorrélant la partie cœur de métier (algorithmique) de la partie matérielle ».

Une fois certifiée ISO 13485, et forte de sa maîtrise du développement en conformité avec les normes IEC 60601, ISO 14971 et IEC 62304, l'entreprise était en mesure de répondre aux besoins d'autres projets médicaux, notamment en matière de santé connectée. Elle a ainsi développé une gateway (passerelle) permettant de récupérer des informations issues de capteurs de données physiologiques (température, SPO<sub>2</sub>, etc.) avec et sans fil, pour les envoyer sur un serveur en WiFi ou en Ethernet.



(Calvados), Eff'Innov Technologies emploie 23 personnes et réalise environ 30 projets par an en France et à l'export (Europe, Etats-Unis) dont 40 % de DM.

Eff'Innov Technologies a également développé un bracelet connecté en BLE (Bluetooth Low Energy) destiné à remplacer un boitier relié en filaire à des capteurs de paramètres biologiques pour la prévention des risques cardiovasculaires. On retrouve ici les contraintes de nombreux DM wearables (à porter sur soi) communicants. Il s'agit notamment de gérer efficacement la batterie pour permettre d'enregistrer les données sur de longues durées en limitant le nombre de recharges. A cela s'ajoutent des contraintes de sécurité, pour prévenir toute attaque informatique.

« C'est pour anticiper les besoins de ce type d'application que l'entreprise consacre continuellement une partie de ses ressources financières et humaines à des programmes de R&D propres », explique Frédéric Briand. La société a ainsi pu développer ses compétences sur des technologies stratégiques comme la gestion de la consommation électrique, la cryptographie et la mise en œuvre d'éléments sécurisés, les antennes RF, ou encore la biométrie multimodale. Eff'Innov Technologies a réuni tout cela sous la forme d'une plateforme de conception de référence, destinée au développement de wearables sécurisés.

www.effinnov.com

### INFO

DeviceMed

La plupart des clients d'Eff'Innov Technologies dans le médical sont des start-up françaises, qui ont besoin d'un accompagnement complet, incluant les spécifications, le développement des produits, la gestion des risques, etc.

**DeviceMed** 5 2019 21

**DOSSIER** DM CONNECTÉS

# DM "intelligents" : comment maîtriser les risques de responsabilités ?

Cécile Théard-Jallu, avocate associée chez De Gaulle Fleurance & Associés, et Guillaume Santiago, fondateur et dirigeant d'Onlynnov Technologie clé de la e-santé de demain, l'intelligence artificielle offre des perspectives de richesse substantielles mais elle s'accompagne aussi de risques accrus pour les acteurs du DM. Où en est-on sur le plan juridique ? Le risque de responsabilité est-il assurable ? Le point sur ce sujet.

'intelligence artificielle (IA) repose sur l'utilisation d'al-**⊿**gorithmes toujours plus complexes, qui souvent surpassent la fiabilité d'analyse de l'humain. Pourtant, l'IA actuelle est "faible" (Artificial Narrow Intelligence) et non pas forte (Artificial General Intelligence) : elle utilise une mémoire de données massive capable de résoudre des problèmes variés grâce à des processeurs, mais elle n'a ni conscience ni émotion. La Super Al aux capacités supérieures à l'homme, est encore plus lointaine, quoi qu'en disent les transhumanistes.

L'analyse juridique et assurancielle des dispositifs médicaux connectés et "intelligents" s'opère donc au regard de cette IA faible.

Les outils juridiques actuels permettent de couvrir l'usage des DM connectés. Entre autres, la propriété intellectuelle et le secret permettent de les protéger et de les valoriser en tant qu'actifs. Le RGPD et la Loi informatique et Libertés, notamment leurs dispositions spécifiques aux données de santé, visent à garantir la protection des données personnelles des patients, dès la conception des DM.

#### Des débats en cours sur la responsabilité

Avant tout, la digitalisation des DM soulève des craintes de responsabilité : civile, administrative ou pénale, contractuelle ou délictuelle, pour faute, du fait des produits défectueux... La victime d'un dommage résultant d'un DM et le professionnel qui l'utilise, peuvent déjà

Ceci dit, la possibilité d'engager la responsabilité d'un produit défectueux en matière d'IA fait l'objet d'un débat en raison de son caractère immatériel, de sa complexité croissante et de sa nature par essence aléatoire puisqu'en apprentissage permanent. Au niveau de l'UE, un groupe d'experts a été missionné pour avancer sur ces sujets, également débattus sur le plan national français.

Cécile Théard-Jallu assiste les acteurs de la santé dans leur stratégie juridique d'innovation, notamment autour de l'IA, en France et à l'international. Elle anime les activités «Sciences de la vie» et «Santé connectée» de la société d'avocats française indépendante De Gaulle Fleurance & Associés.

De nouvelles problématiques devront être anticipées comme l'obligation d'information du patient dans le processus décisionnel, les risques et les biais, ou bien la formation des

risques et les biais, ou bien la formation des professionnels .

#### Éthique et garantie humaine

Le développement de l'IA a fait émerger diverses questions éthiques : les DM intelligents peuvent agir directement avec le corps humain ou sa capacité de prise de décision. Or, des risques existent pour le patient et le professionnel de santé : décision erronée, discrimination, disparition du contact humain, perte d'autonomie du soignant transformé en simple exécutant, etc.

Le 8 avril 2019, la Commission européenne a donc publié des principes éthiques, visant à assurer un développement harmonisé de l'IA dans l'UE. 7 principes généraux sont identifiés: (i) contrôle et surveillance humains, (ii) robustesse technique et sécurité, (iii) respect de la vie privée et des données, (iv) transparence, (v) diversité, non-discrimination et impartialité, (vi) bien-être environnemental et social et (vii) responsabilité.

Centrée sur l'humain, l'approche est organisée en 3 niveaux :

- Human-In-the-Loop (HIL): l'humain dans le cycle décisionnel de l'IA,
- Human-On-the-Loop (HOL): l'humain lors de la conception de l'IA,
- Human-In-Command (HIC): l'humain surveillant l'activité globale de l'IA.

Au niveau français, les travaux du CCNE, repris dans l'article 11 du projet de loi sur la bioéthique du 24 juillet 2019, adoptent également ce principe de garantie humaine, tandis que les lignes directrices de l'OCDE sur l'IA reprennent en substance les principes de l'UE.



Guillaume Santiago a fondé Onlynnov en 2016. Premier courtier en assurance français spécialiste des industries de santé, du numérique et des dispositifs connectés, Onlynnov a notamment créé l'Assurance du Marquage CE des DM (voir page 14 du numéro 4-2018).

DM CONNECTÉS DOSSIER

En pratique, pour un DM, cette garantie humaine passera par l'évaluation du niveau d'implication de l'IA dans le fonctionnement et processus de décision (diagnostic / traitement), en s'assurant que les patients sont informés et le professionnel de santé correctement formé en prenant lui-même la décision finale. Le tout pourra être agrémenté d'un second regard médical humain, systématique ou à la demande du patient ou du soignant. Enfin, cette garantie pourra être appliquée aux stades de conception, de fabrication et de maintenance du DM, par le fabricant ou ses fournisseurs, en collaboration avec les organismes notifiés, les soignants et toutes autres parties prenantes, notamment lors de vérifications ciblées et aléatoires. Des organes de contrôle internes et externes, indépendants ou non, sont aussi envisagés.

#### Faire face à d'éventuels incidents

Au-delà des opérations classiques de gestion des risques, il convient d'anticiper les risques de défaillance d'un DM connecté intelligent de façon contractuelle. Le rôle de chaque partie prenante (fabricant, fournisseur, client...) devra être prévu et suivi, tout au long de la vie du DM, le cas échéant avec des clauses de limitation de responsabilité selon ce que le droit permet.

Rédiger ces contrats requiert une étroite collaboration entre le fabricant et son conseil juridique dans un contexte de réglementation mouvante, notamment avec les deux nouveaux Règlements européens sur les DM.

L'assurance, quant à elle, est le dernier rempart qui protège l'entreprise en cas d'incident grave. Pourtant elle est souvent négligée. Les fournisseurs de technologies de santé impliquant une forte composante logicielle, sont mal compris par les assureurs et ont des difficultés à trouver des solutions adaptées. Sans le savoir, beaucoup sont mal assurés.

L'assurance de Responsabilité Civile des DM digitaux doit à la fois répondre à l'obligation réglementaire d'assurance RC des fabricants de DM, mais aussi aux risques spécifiques du numérique : (i) propriété intellectuelle des logiciels, (ii) engagement de disponibilité ou de performance, (iii) infrastructures complexes (SaaS, Cloud, IA, blockchain ...), (iv) collecte, traitement et hébergement de données de santé.... Aucun contrat d'assurance standard ne répond à l'ensemble de ces besoins car DM et numérique sont traités dans des "silos" parallèles chez les assureurs. L'intervention d'un courtier spécialiste est souvent indispensable pour concevoir une solution d'assurance sur mesure.

En cas d'incident sanitaire, les aspects juridiques et contractuels prévus en amont avec les avocats seront utilisés comme support par l'assureur pour bâtir la défense du fabricant. pr

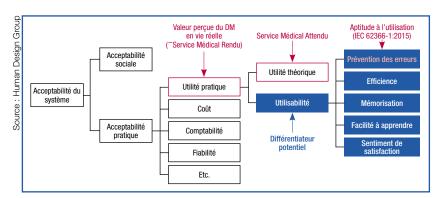
www.degaullefleurance.com www.onlynnov.com



**DOSSIER** DM CONNECTÉS

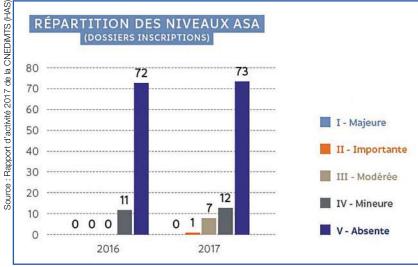
# DM connectés : de l'aptitude à l'utilisation à l'expérience utilisateur

Jean-François Menudet, Responsable du secteur "Santé" chez Human Design Group L'utilisabilité d'un DM peut se révéler un atout de taille par rapport aux produits concurrents, à condition toutefois qu'elle soit bien maîtrisée. Ce constat se vérifie d'autant plus pour les DM connectés, qui présentent des spécificités compliquant davantage encore l'intégration de cette notion.



Pour un Service Médical Attendu équivalent, l'utilisabilité d'un DM est un facteur différenciant pour l'utilisateur final.

a notion d'usages dans le secteur du dispositif médical (DM) est classiquement associée à la norme IEC 62366-1:2015 sur l'aptitude à l'utilisation. Cette norme se focalise sur la prévention des erreurs d'utilisation, sujet important mais qui s'inscrit dans une vision plus large des usages (cf. modèle de Nielsen ci-dessus). L'aptitude à l'utilisation (au sens de la norme) n'est en effet qu'une composante de l'utilisabilité. Cette dernière se définit comme le degré de simplicité, d'efficacité et de satisfaction dans l'utilisation d'un produit. L'utilisabilité contribue elle-même à l'utilité pratique



Les données HAS-CNEDIMTS montrent la difficulté de mettre en évidence une amélioration significative du Service Médical Attendu.

du produit, celle qui est perçue par l'utilisateur dans sa pratique quotidienne. Pour un DM, elle permet de rendre effective dans la vie réelle le Service Médical Attendu.

Ce sujet de l'utilisabilité devient aujourd'hui un vrai facteur différenciant et d'innovation pour un DM, notamment au regard de la difficulté à montrer une amélioration significative du Service Médical Attendu (cf. données de la HAS en figure 2). Ce point est d'autant plus critique pour les DM connectés comme nous le verrons par la suite. Il est heureusement possible de travailler l'utilisabilité en même temps que l'aptitude à l'utilisation, à travers la même démarche (appelée Conception Centrée Utilisateurs et sous-jacente à la norme IEC 62366-1 :2015). L'enjeu principal de cette démarche est d'avoir une vision la plus exacte possible des utilisateurs, de leurs activités et des contextes d'utilisation (environnement physique, organisation, etc.). Ceci est déjà complexe pour un DM « standard » mais le cas des DM connectés pose en plus deux enjeux singuliers : la multiplicité des utilisateurs et l'utilité même de la fonction de connectivité introduite.

## Deux spécificités propres au DM connecté

La connectivité élargit en effet quasi systématiquement le périmètre des utilisateurs. Un patient devient par exemple utilisateur d'un défibrillateur implantable connecté et non plus uniquement le chirurgien qui le pose. Inversement, connecter un DM utilisé à domicile par un patient pour partager des données avec un médecin rend ce dernier utilisateur. On perçoit à quel point le partage de données, qui est la motivation principale de la connectivité, va singulièrement élargir et complexifier le périmètre des utilisateurs. Les fabricants doivent fournir un effort supplémentaire pour cartographier et comprendre ces nouveaux utilisateurs, parfois très éloignés de leur domaine d'expertise initial.

Le second enjeu des DM Connectés est celui de l'utilité même de la fonction de connectivité. En effet, il semble aujourd'hui très complexe de démontrer une amélioration du Service Médical Attendu liée intrinsèquement à la connectivité. Or celle-ci représente un surcoût évident qu'il faut bien justifier par une certaine utilité. Il devient donc indispensable de penser l'utilité de la connectivité dans une autre sphère que celle du pur bé-

néfice clinique. Le guide publié en février 2019 par la HAS sur l'évaluation des DM Connectés donne des pistes très intéressantes : modalités de prise en charge et participation du patient à son traitement, processus de production de soins et pratiques professionnelles, etc. De manière générale, la connectivité d'un DM peut s'avérer avantageuse non pas au niveau du patient à titre individuel mais pour les acteurs de l'organisation mettant en œuvre un parcours de soins. Le DM connecté peut ainsi apporter un bénéfice clinique qui demeure identique à celui du DM non connecté équivalent, mais offrir néanmoins un atout concurrentiel du fait de son utilité théorique dans l'organisation.

#### Aborder correctement les enjeux de l'expérience utilisateur

S'assurer que cette utilité théorique se transforme dans la vie réelle en une utilité pratique reste toutefois une mission complexe, comme tout projet de transformation digitale. L'utilisabilité est plus que jamais centrale ici. Il est crucial de développer des fonctionnalités à la fois simples et sûres à utiliser, mais aussi réellement utiles pour tous au quotidien. Un écueil fréquent est notamment de penser l'usage pour une seule partie prenante, empêchant la création d'un cercle vertueux d'utilisation, notamment entre les producteurs et les consommateurs des données. L'exemple typique est un patient chronique partageant des données mais qui se rend compte que son médecin traitant les utilise peu en pratique : il finira par ne plus les partager, pire encore, sa relation de confiance au médecin pourra s'en trouver altérée.

C'est pour répondre à ces difficultés qu'il paraît essentiel de réfléchir à l'expérience utilisateur globale (ou UX pour User eXperience) dans tout projet de DM connecté. L'ergonomie de l'activité et l'UX Design sont des disciplines qui convergent aujourd'hui pour mettre l'accent sur des phase poussées de « recherche utilisateurs », ainsi que sur du maquettage et des retours utilisateurs très précoces pour ajuster et valider les concepts de manière itérative. Les usagers sont ainsi réellement au centre de la conception, ce qui évite des expressions de besoins « hors-sol ». Il devient possible de capter les besoins réels des utilisateurs et de faciliter leur engagement, comme ceci a été démontré dans de nombreux secteurs. Ces approches sont totalement adaptées pour gérer la complexité des usages d'un DM connecté et sont intrinsèquement compatibles avec l'IEC 62366-1:2015.

www.humandesign-group.fr



Jean-François Menudet



### UN SAVOIR-FAIRE FRANÇAIS

### L'expérience utilisateur ne s'improvise pas

Acteur clé des approches Facteurs Humains pour les systèmes complexes à risques, Human Design Group accompagne les fabricants de DM pour la mise en œuvre de la norme IEC 62366-1:2015 d'aptitude à l'utilisation. Au-delà de l'exigence réglementaire, sa démarche de conception centrée sur les utilisateurs vise le développement de DM simples, sûrs et efficaces dans leur utilisation. L'entreprise intervient sur les différentes phases du projet, de l'analyse de risques aux tests utilisateurs (évaluations formatives et sommatives), en passant par la conception des interfaces graphiques.



**DOSSIER** DM CONNECTÉS

# Bourgogne-Franche-Comté : un terrain fertile pour la médecine de demain

L'Agence Economique Régionale (AER) de Bourgogne-Franche-Comté accompagne les entreprises dans leurs projets de développement ou de création d'activité sur son territoire. La région dispose aujourd'hui d'une véritable expertise dans le domaine du dispositif connecté, comme en atteste cet article.

A gauche : la chaussette intelligente Pup de la société Perrin.

Au centre : Chronomask, le masque orthodontique connecté de Innoralis.

A droite : Dispositif Archeon d'aide à la réanimation cardiopulmonaire.







eviceMed

#### A NOTER

Cette année, la Bourgogne-Franche-Comté accueillera deux événements à ne pas manquer. Rendez-vous annuel, l'OCS Dijon, qui se déroulera le 26 novembre prochain, permet de faire le point sur la thématique des Objets Connectés de Santé et les dernières avancées juridiques, réglementaires et techniques en la matière. Seconde rencontre, à Besancon cette fois, le Hacking Health du 18 au 20 octobre 2019 (voir notre article en page 12).

vec ses 3 domaines d'excellence que sont les technologies médicales, le secteur pharmaceutique et les biotechnologies, la Bourgogne-Franche-Comté se positionne comme une région résolument tournée vers la médecine du futur. Entre recherche et formation, les entreprises y puisent toutes les compétences nécessaires au développement de nouveaux dispositifs médicaux.

La région s'est également imposée comme pionnière en matière de télésanté. C'est en effet en Bourgogne-Franche-Comté qu'a été installée la première plateforme intégrée de télémédecine en 2007. Aujourd'hui, près de 250 sites de télémédecine, regroupant un grand nombre de pathologies (AVC, neurologie, radiologie, anapathologie, dermatologie, cardiologie, gériatrie, diabétologie, psychiatrie) maillent l'ensemble du territoire régional.

L'innovation est également au rendez-vous dans le domaine des DM connectés où de nombreux projets se développent. Zoom sur quelques-uns de ces projets...

# Quatre DM connectés "made in Bourgogne-Franche-Comté"

Fort du constat selon lequel 90% des urgences vitales sont traitées par des équipes de secouristes, avec un taux de survie en cas de réanimation cardiaque qui plafonne à 5%, **Archeon** a développé un outil adapté aux besoins préhospitaliers. Il s'agit d'un **dispositif d'aide à la réanimation cardiopulmonaire** qui mesure et interprète les variables ventilatoires en temps réel pour améliorer les interactions cœur-poumon.

Deuxième exemple, le dispositif orthodontique Chronomask développé par la start-up Innoralis. Chaque année en France, 10000 patients sont traités pour une dysmorphose de classe III, c'est-à-dire un déficit de croissance de l'os maxillaire. Le traitement de choix est réalisé à l'enfance avec le port d'un masque facial entre 12 et 14 heures par jour sur une durée de 6 mois. Sa réussite dépend toute-fois beaucoup de la motivation de l'enfant. Le Chronomask permet d'enregistrer les périodes de port du masque et l'intensité des forces utilisées. Toutes les semaines, le masque connecté envoie ses données à une application smartphone/tablette de motivation du jeune patient et à chaque rendez-vous, le clinicien peut contrôler le respect de ses prescriptions à travers un logiciel de suivi dédié.

La célèbre entreprise textile **Perrin** a conçu quant à elle **la chaussette anti-chutes Pup** (pour "patient is up"). Fabriquée à partir des plus belles qualités de fil existantes, elle est remaillée à la main pour une fermeture sans couture et dotée d'une semelle antidérapante, une caractéristique propre à une utilisation hospitalière. La chaussette « intelligente » est équipée de trois capteurs intégrés au pied. Lorsqu'un patient tente de se mettre debout, elle détecte une pression descendante et une alarme est envoyée aux trois infirmières les plus proches du patient.

On peut citer aussi **Atol** qui a lancé en 2018, via sa start-up **Abeye** les lunettes intelligentes **"Senior care"** qui intègrent un algorithme du CNRS. Ces lunettes détectent les chutes et envoient un signal à Allianz Assistance, partenaire d'Atol, via une borne connectée. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie des seniors fragiles et d'aider au maintien de leur autonomie. Abeye travaille sur d'autres projets de lunettes connectées, notamment "Junior Care" pour le traitement de la myopie chez les adolescents.

www.aer-bfc.com

26

SILICONES ZOOM

## Une usine 4.0 pour réaliser des dispositifs plus sécurisés

Silicone liquide - Acteur clé français sur le marché de l'injection de LSR, CVA Silicone achève actuellement des travaux qui lui permettront de doubler sa surface et sa capacité de production d'ici fin 2019.

Basée en Auvergne, l'entreprise en a profité pour renforcer l'intégration des technologies numériques dans ses processus de fabrication et procéder dans le même temps à une transition énergétique, écologique et organisationnelle.

CVA Silicone est désormais connectée à tous les niveaux : les équipements, les produits, et les hommes. Les lignes de production sont parcourues par une chaîne numérique totalement intégrée et les concepts du lean manufacturing sont mis en œuvre dans ses ateliers.



CVA Silicone conçoit et fabrique notamment des dispositifs d'injection IV et de nutrition entérale pour adultes et enfants.

CVA Silicone, qui s'appuie sur une chaîne d'approvisionnement rodée, va aujourd'hui plus loin que la fabrication de solutions en silicone. Forte de son expertise en LSR, la société réalise aujourd'hui aussi des opérations de surmoulage de silicone liquide sur différents substrats, à destination de ses secteurs de clientèle: la santé, la puériculture, la cosmétique et les biens de consommation. Pour ce faire, CVA Silicone a réintégré la technologie d'injection plastique, ainsi que la conception et la fabrication des outillages. La stratégie de ses deux dirigeants, Nicolas Oternaud, Président, Guylène Spaziani, Directrice Générale, est claire : ajouter des briques technologiques à l'injection de LSR, en commençant par l'injection plastique. Ceci afin de répondre à la demande de leurs clients en faveur de dispositifs plus sécurisés et dont la fabrication nécessite le moins d'opérations potentiellement contaminantes ou complexifiantes.

CVA Silicone dispose désormais d'une usine high-tech de 7000 m² dont l'ambition est de proposer des solutions produits sécurisées, aussi bien en milieu industriel propre qu'en salles blanches ISO 7 et ISO 5, dont les surfaces sont désormais triplées sur le site auvergnat.

www.cva-technology.ch







**DeviceMed** 5 2019 27

# Fini le pouce et la tétine grâce au dispositif en silicone Machouyou!

L'expertise technique de la société Sterne, son sens de l'accueil et la richesse de ses infrastructures ont convaincu le chirurgien-dentiste Philippe Coat et son épouse de lui confier la fabrication de leur dispositif orthodontique Machouyou. Une collaboration qui offre à Sterne de belles perspectives.



e nombreux nourrissons commencent à sucer leur pouce au cours de leur vie intra-utérine et continuent à le faire après la naissance. De ce fait, ils pratiquent à la fois une succion « nutritive », c'est-à-dire relative à l'allaitement au sein, au biberon ou à une combinaison des deux, et une succion non nutritive, qu'il s'agisse de téter leur pouce, leur tétine ou d'autres objets.

Ce second phénomène aide certains enfants à se rassurer, se calmer ou trouver le sommeil.

Cependant, si ce geste persiste, il devient préjudiciable et entraîne des malocclusions (inadéquations des dents ou des mâchoires entre elles) à des degrés variables selon l'enfant, et ce dès l'âge de 2 ans.

Dans son exercice quotidien de l'orthodontie fonctionnelle, Philippe Coat, chirurgien-dentiste, a vu les problèmes buccaux liés aux différentes succions, prendre de l'ampleur au fil du temps. En décembre 2014, il décide de combiner son expérience à celle d'un prothésiste dentaire français, pour imaginer un petit appareil comme alternative.

L'idée se précise et il se met en quête d'une entreprise spécialisée dans la fabrication de produits en silicone.

Après avoir visité différentes entreprises, Philippe Coat et son épouse Isabelle choisissent de faire appel à la société Sterne. Leur décision est motivée par plusieurs raisons : « Nous avons été très bien accueillis lors du rendez-vous, indique Isabelle Coat. La maîtrise technique de l'entreprise, ses certifications et la possibilité de colorer le silicone nous ont vraiment séduits. Cela a facilité notre choix. De plus,

nous voulions un produit "made in France" ».

## Une pièce produite par injection de LSR 24 h/24

L'entreprise Machouyou, du même nom que le produit qu'elle développe, voit le jour début 2015 et passe alors ses premières commandes chez Sterne.

Machouyou est un dispositif médical dentaire breveté, destiné aux enfants à partir de 2 ans, qui permet de remplacer le pouce et la tétine, mais également de favoriser l'alignement dentaire. Grâce à Machouyou, fini les succions : l'enfant prend conscience de l'importance de sa bouche et de ses dents.

Pour répondre aux attentes de son client, Sterne fait le choix d'une fabrication automatisée, avec une production 24h/24 et un système de surveillance et d'alerte à distance, qui permet l'intervention de l'homme si besoin.

Dans un environnement propre non classé, l'injection de la pièce est réalisée en silicone platine USP Class VI, avec un colorant FDA, sans Bisphénol A. D'une dureté de 50 Shore, le silicone a été choisi pour sa texture agréable en bouche, sa souplesse mais aussi sa résistance, contrairement à d'autres matières existantes.

La technologie utilisée est l'injection de LSR (Liquid Rubber Silicone) et le processus d'automatisation est bien rodé, ce qui permet à Sterne d'assurer des volumes de production conséquents et de faire face à l'évolution éventuelle de la demande. Pas moins de 60 000 pièces ont déjà été fabriquées en 2018. De plus, cette technique favorise l'homogénéité et l'esthétique du produit car elle assure une grande précision de dosage en injection et évite l'interférence de corps étrangers amenés lors de la manipulation de la matière crue.

Disponible en 2 coloris, orange et prune, le produit est vendu en France, en Belgique et en Suisse: sur la boutique en ligne de Machouyou, dans 900 pharmacies physiques et en ligne, mais également sur les pionniers du e-commerce tels que Cdiscount et Amazon.

D'ici fin 2019, Machouyou espère conquérir 100 officines supplémentaires, avec un objectif de 2000 à moyen terme.

A l'heure actuelle, l'équipe travaille pour étendre sa gamme de produits pour la bouche, mais cette fois à destination des adultes. eg

www.sterne-elastomere.com

#### INFO

Sterne est spécialisée depuis 23 ans dans la conception et la fabrication d'ensembles à partir de bases élastomères. Certifiée ISO 13485:2016, la PME, qui a atteint les 10 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2018, dispose de 4000m<sup>2</sup> d'usine dont 600m2 de salles blanches. Elle maîtrise l'extrusion, la co-extrusion, l'injection, le surmoulage, l'enduction, le traitement de surface...

28

5 2019

SILICONES ZOOM



# Le LSR pour combiner étanchéité et isolation

Expert en outillage d'injection de silicone liquide, EMDE MouldTec nous rappelle les avantages de ce matériau, qui offre d'intéressantes opportunités de conception, notamment en matière d'étanchéité et d'isolation électrique.

atériau thermodurcissable, à l'inverse des thermoplastiques, le silicone liquide (LSR, pour Liquid Silicone Rubber) se caractérise par des propriétés exceptionnelles, qui restent inchangées dans une plage de température très large, de -110 à +300°C.

Parmi les propriétés les plus intéressantes pour le secteur médical, on peut citer la biocompatibilité (selon USP Classe VI et ISO 10993-1), la résistance aux UV, l'étanchéité, la faible déformation rémanente et une bonne tenue à la stérilisation (vapeur, gamma, ETO). Autre avantage de taille, le processus de moulage par injection fluidifie considérablement le LSR; ce qui permet de concevoir des pièces aux parois très minces.

Le LSR possède également d'excellentes propriétés d'isolation électrique. Et en cas de besoin de conductivité, celle-ci peut être ajustée à l'aide d'additifs. Les possibilités d'étanchéité et d'isolation peuvent facilement être combinées en une seule étape de travail à condition de bien prendre en compte les différentes options du LSR au stade de la conception du dispositif médical. On peut en particulier recourir aux procédés de surmoulage ou d'injection 2k (bicomposant) si le boîtier et le couvercle du DM, en plastique ou en métal, doivent être scellés et isolés électriquement.

EMDE Mouldtec maîtrise principalement le moulage sur mesure de joints et garnitures d'étanchéité mono-composant en LSR. Le fabricant de moules allemand offre des solutions d'étanchéité dans toutes les couleurs mais aussi translucides, pour combiner fonctionnalité, design et haptique. *pr* www.emde.de



# PURE LOVE... SILICONE PERFECTION.



- LSR injection
- Overmolding plastics silicone
- Plastics injection

## Factory of the future 4.0

- 7.000 m² high-tech plant
- Fully automated process
- Clean Room ISO 5 & ISO 7

# CVA Silicone is a part of CVA Technology Group

- Schneckenmannstrasse 25, 8044, Zürich, Switzerland
- ocontact@cva-technology.ch

WWW.CVA-SILICONE.COM

# Repousser les limites de la technologie en optimisant les atouts des silicones

A l'occasion du salon international K 2019, le groupe allemand Wacker Chemie AG présentera entre autre son nouveau modèle d'imprimante 3D de silicone : la machine ACEO Imagine Series K2, ainsi que ses différentes gammes de silicone liquide destiné au secteur médical.

#### INFO

Les produits de la gamme Silpuran 6760/50 sont destinés notamment à la fabrication de joints pour seringues, pompes de dosage ou dispositifs médicaux divers. ors de la dernière édition du salon international de la plasturgie K, il y a trois ans, à Düsseldorf, Wacker avait présenté avec succès son imprimante 3D pour silicones et la technologie associée ACEO. Depuis, le chimiste allemand a apporté de nombreuses améliorations à son procédé.

Il en fera la démonstration à l'occasion de K 2019 en octobre prochain, en exposant son nouveau modèle ACEO Imagine Series K2. Équipée de plusieurs buses, cette imprimante 3D peut réaliser des objets composés de quatre types de silicone différents. Ces objets peuvent ainsi comporter plusieurs couleurs et différents niveaux de dureté. La nouvelle technologie profite également aux objets creux dont l'élaboration nécessite un matériau de support. Ces derniers peuvent en effet inclure désormais jusqu'à trois matériaux et, de ce fait, afficher trois couleurs.

Grâce à ces impressions multi-matériaux, les tumeurs ou maladies vasculaires détectées par imagerie médicale peuvent être représentées en couleur avec une grande part de réalisme et différents niveaux de dureté, ce qui permet aux chirurgiens de se préparer à une opération spécifique et d'évaluer les complications possibles avec une précision accrue.

L'un des atouts majeurs de l'imprimante nouvelle génération réside dans sa fonction Auto-Control. Chaque couche de silicone appliquée est comparée à la valeur de référence du modèle de CAO. Si le programme détecte un écart, celui-ci est automatiquement corrigé à l'application de la couche suivante. Comme la comparaison ne repose pas sur un modèle virtuel mais sur le résultat réel de l'impression, cette méthode de contrôle en cours d'impression s'avère nettement plus fiable qu'un contrôle effectué sur la base d'un « double numérique ».

La nouvelle machine produit ainsi des impressions 3D d'une très grande précision et fidélité et la technologie Auto-Control d'ACEO repousse les limites du possible dans le traitement de matériaux visqueux tels que la silicone.

Wacker a également amélioré considérablement les aspects mécaniques et le logiciel de pilotage du procédé d'impression ACEO. Ces évolutions facilitent la fabrication des structures en treillis et la réalisation d'autres designs complexes, ainsi que la production de petites séries.

## Une teneur très faible en composés volatils

En matière de silicone liquide, la gamme Elastosil LR 5040 aura bien des raisons d'occuper

le stand de Wacker à K 2019.

Contrairement à de nombreux LSR, les matériaux

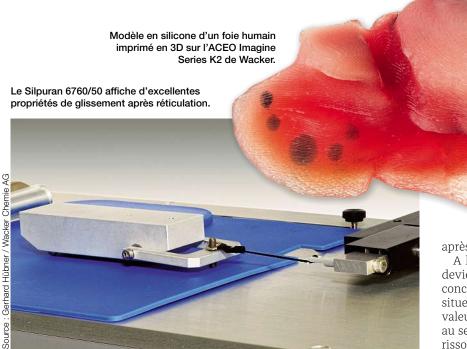
Elastosil LR 5040 ne requièrent pas de traitement thermique coûteux, appelé "recuit", à la fin du formage pour améliorer les propriétés mécaniques de la pièce moulée. Cette dernière affiche en effet une résistance au déchirement équiva-

elle aussi le devant de la scène sur

lente à celle des matériaux standards hautement résistants

après recuit.

A l'issue de leur réticulation, ces élastomères deviennent des matériaux translucides, dont la concentration massique en composés volatils se situe en général entre 0,2 et 0,3% sans recuit, une valeur bien inférieure à la limite de 0,5% imposée au secteur alimentaire et aux produits pour nourrissons. A titre comparatif, les produits sans recuit



SILICONES ZOOM

standards disponibles sur le marché affichent majoritairement une teneur supérieure à 1 %.

Les produits Elastosil LR 5040 se prêtent bien au moulage par injection. En l'absence de recuit, le procédé de fabrication est considérablement allégé et peut être automatisé plus aisément, ce qui permet des fabrications en grande série plus rapides, plus efficaces et plus économiques, y compris en salle blanche.

#### Un LSR auto-adhésif à surface lisse

Autre silicone liquide exposé sur le salon K, le Silpuran 6760/50 affiche un coefficient de frottement de 50 à 70 pour cent inférieur à celui des silicones standards comparables. La réduction de frottement est obtenue sans la surconcentration d'huile en surface que l'on peut retrouver dans les silicones à exsudation d'huile. Ces matériaux conviennent ainsi à la fabrication de composants à surface glissante mais non huileuse.

Par ailleurs, la formulation spécifique de ces LSR leur confère un comportement autoadhésif sur les métaux et certains polymères thermoplastiques, tels que les polyamides et le polytéréphtalate de butylène, souvent employés en tant que composant rigide dans les objets bicomposants.

Le procédé de fabrication de tous les produits en Silpuran implique une filtration ultrafine, une ins-

#### A PROPOS D'ACEO...

#### Une technologie et une offre de services

Wacker a développé la marque commerciale ACEO qui désigne à la fois un procédé permettant de fabriquer des géométries complexes et un ensemble de prestations autour de l'impression 3D de silicone.

La technologie ACEO utilise un procédé de goutte à la demande. La tête d'impression dépose de minuscules gouttes de silicone sur un support. C'est ainsi que la pièce prend forme, couche après couche. La silicone est formulée de façon à ce que les gouttes s'amalgament avant que le procédé de réticulation ne soit activé au moyen d'une lumière ultraviolette. Les couches de silicone forment petit à petit une pièce homogène, qui diffère à peine des pièces moulées par injection. L'utilisation de matériaux de support hydrosolubles permet aussi de créer des saillies et des structures réticulaires internes.

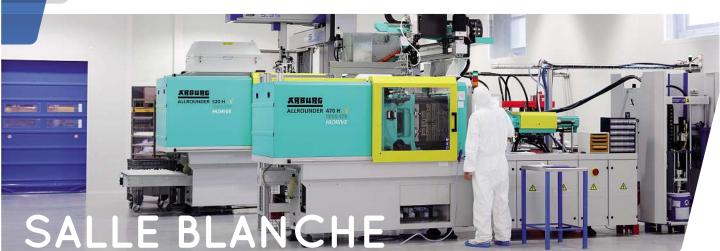
Parmi les services ACEO figure la possibilité pour les clients de télécharger leurs propres créations dans une boutique en ligne et de commander des pièces imprimées en 3D. Ils peuvent également bénéficier de prestations de conseil et de formation.

pection visuelle et un conditionnement en salle blanche dans des emballages anti-statiques. Cela garantit la conformité du Silpuran aux exigences spéciales de pureté du secteur du dispositif médical.

www.wacker.com



## La silicone, notre cœur de métier



# ISO 13485

Ce nouvel outil est utilisé pour les productions destinées au secteur médical et pharmaceutique ainsi que pour tous les produits présentant des contraintes aigües en matière de fabrication sous environnement contrôlé.

Z.l. Les Bourguignons | 84400 Apt Tél: +33 4 90 74 13 70 info@progress-silicones.fr

www.progress-silicones.fr

- Superficie: 600 m²
- Classe ISO 7 LSR et gomme
- Classe ISO 8 extrusion
- Lignes d'extrusion
- Presses d'injection
- Étuves de recuisson









**DeviceMed** 5 2019 31

**ZOOM** SILICONES

# Deux procédés innovants pour tirer le meilleur parti du LSR

Le groupe Top Clean Packaging a mis au point deux procédés d'injection bi-matière pour repousser les limites d'utilisation du silicone liquide (LSR), l'un des matériaux les mieux adaptés aux besoins actuels du secteur des technologies médicales et de l'industrie pharmaceutique.



Machine de bi-injection installée chez Top Tech Italia



Andrea Tomayer, responsable silicone liquide du groupe Top Clean Packaging.

l'efficacité et la sécurité sont aujourd'hui des points cruciaux dans la production de dispositifs médicaux. A ce titre, l'un des principaux challenges pour la recherche porte sur l'utilisation de nouveaux matériaux à haute performance.

Les pièces à base de matériaux souples ont vu leur demande fortement augmenter, car elles garantissent à la fois performances dans le temps et respect des normes médicales. Dans ce contexte, le silicone liquide se situe parmi les matériaux qui répondent le mieux à ces besoins. Il est utilisé dans la fabrication d'un nombre de produits de plus en plus important et permet d'obtenir de meilleurs résultats techniques.

Dans cette dynamique d'amélioration constante des performances, deux innovations ont émergé : l'association de silicone avec des substrats composés d'autres matériaux et le mélange de différents types de silicones.

## Bi-injection de plastique et de LSR en salle blanche

Dans le premier cas, l'objectif sera avant tout d'associer les propriétés du silicone à celles de substrats rigides tels que le plastique, le métal ou le verre. Bien que cette association soit possible par assem-

#### INFO

eviceMed

L'éventail des compétences de Top Clean Packaging inclut l'injection de silicone et polymère, le thermoformage, l'assemblage, le thermoscellage et l'accompagnement des fabricants pour leurs qualifications et validations.

blage des deux composants, cette technique de production présente trois problèmes critiques, à savoir le risque de contamination, le risque de défaut et l'apparition de coûts supplémentaires.

« Après une analyse rigoureuse de ces problématiques et pour éviter ces risques, nous avons développé chez Top Tech Italia, filiale de Top Clean Packaging, une technologie de bi-injection en salle blanche, précise Andrea Tomayer, Responsable Silicone Liquide du groupe. Créer des pièces en thermoplastique surmoulées de silicone nous permet de proposer des solutions fiables, notamment pour les productions à gros volumes. Réalisé avec un moule rotatif à bi-injection, ce procédé intègre des systèmes à canaux chauds pour l'injection plastique et à canaux froids pour le surmoulage en micro-injection silicone. » Cette technique en atmosphère contrôlée permet la réalisation de produits sans manipulation des sous-composants. En outre, elle évite des contrôles qualité supplémentaires et les surcoûts générés par la phase d'assemblage.

## Injecter deux silicones de densité différente

La seconde innovation développée par Top Clean Packaging est la bi-injection de deux densités de silicone à travers un seul et unique processus. Il est très difficile de surmouler le silicone liquide dans un processus à deux étapes car il s'agit d'un matériau thermodurcissable, ce qui nécessite la mise en place d'un moyen de liaison basé sur la co-réticulation et non la fusion. A l'inverse, il est possible de combiner deux types de silicones différents sur une même machine grâce à l'utilisation d'un moule rotatif. Cela permet de produire des pièces disposant à la fois d'un cadre structurel solide et d'une partie à base d'un matériau plus flexible.

De nouvelles perspectives s'offrent ainsi dans l'utilisation du silicone liquide, qui s'impose plus que jamais parmi les matériaux les mieux adaptés au secteur médical et pharmaceutique.

www.topcleanpackaging.com

PLASTURGIE FOCUS

### Plus d'un million d'euros pour moderniser son outil de production

Injection - Ercé Médical est une PME de taille moyenne, spécialisée dans la conception, le design, la fabrication et la commercialisation de dispositifs médicaux techniques et innovants réalisés à base de matières plastiques.

L'entreprise est présente sur quatre domaines d'activités :

- les dispositifs de dosage et d'administration de liquides, par exemple les pipettes doseuses,
- les dispositifs de dosage et d'administration de formes solides, par exemple les tubes pour granules,
- les dispositifs pour préparations magistrales,
- et les dispositifs médicaux spécifiques.

Dans sa démarche d'expansion et de conquête de nouveaux marchés dans ces domaines, Ercé Médical a investi plus d'un million d'euros au



Ercé Médical a développé en nom propre Babysecure, une pipette à dosage sécurisé.

cours de ces deux dernières années, afin de moderniser son outil de production pour sa gamme de produits propres.

Dans le souci d'optimiser sa qualité et de gagner en compétitivité, l'entreprise a également réorganisé ses flux logistiques internes (mise en ligne de process, suppression des stocks intermédiaires...). Elle a ainsi intégré de nouvelles machines dans sa salle blanche ISO 7 en vue de réaliser des assemblages complexes pour certains de ses clients.

Au-delà de ces investissements, Ercé Médical poursuit sa politique d'innovation centrée sur l'amélioration de ses dispositifs en matière de précision, de répétabilité et d'ergonomie. Elle pourra ainsi proposer dès la fin de cette année une gamme de dispositifs jetables (pipettes doseuses, tubes pour l'homéopathie...) en matière biosourcée et biodégradable.

Pour répondre aux besoins de surmoulage d'inserts plastique ou métal en petites et moyennes séries, Ercé Médical a fait le choix stratégique d'intégrer des presses verticales. Ces nouveaux moyens de production seront disponibles dès cet automne sur le site d'Oyonnax dans l'Ain.

Ce site de production, au sein duquel Ercé Médical a été l'une des premières entreprises à obtenir la certification ISO 13485:2016, est exclusivement consacré au domaine médical.

www.erce-medical.com





**DeviceMed** 5 2019 33

**FOCUS** PLASTURGIE

# Plastipolis : 20 % des projets de R&D accompagnés concernent le médical

Patrick Renard

Pôle de compétitivité français de la plasturgie et des composites, Plastipolis est de plus en plus fréquemment impliqué dans des actions au service du secteur de la santé et dans des projets innovants qui associent polymères et médical. Le point avec sa présidente, Emmanuelle Bouvier, qui nous a accordé une interview cet été.



# Madame Bouvier, pouvez-vous nous expliquer la mission de Plastipolis ainsi que ses principaux domaines d'application et d'action ?

Notre rôle est d'accompagner l'éco-système de la plasturgie et des composites pour initier des projets d'innovation collaboratifs. Ainsi, pour un projet identifié d'innovation, nous mettons en relation les acteurs possibles complémentaires pour ce projet et sommes amenés à évaluer ses points forts et faibles, puis à le labelliser pour qu'il soit éligible à une subvention nationale ou européenne. Depuis la création du pôle en 2005, nous avons labellisé 496 projets de R&D. 213 de ces projets ont été financés pour un budget de 500 M€, dont 35 au niveau européen. Nous avons plus de 350 adhérents au pôle, dont 250 entreprises industrielles.

Les trois domaines d'application majeurs sont le transport, la santé et l'emballage. Nos domaines d'action stratégiques sont tous orientés vers le développement durable et l'économie circulaire, au travers des matériaux avancés, de l'usine du futur et des produits intelligents connectés.

#### Quels sont les principaux plastiques utilisés dans le domaine des dispositifs médicaux, et pour quelles applications?

Les plastiques sont largement utilisés dans les dispositifs médicaux. Les familles concernées sont toutefois limitées, compte-tenu des homologations nécessaires à leur utilisation dans la santé. Il s'agit principalement des polyoléfines. En ce qui concerne les matières techniques, on va retrouver des produits comme le PEEK et le PC par exemple, mais en petits volumes.

L'utilisation de ces plastiques dans le domaine des dispositifs médicaux est en croissance forte, en liaison avec la croissance des marchés concernés. Par exemple, les DM à usage unique en plastique sont plébiscités par les professionnels car ils ne nécessitent pas de stérilisation liée à la réutilisation. Et au-delà de la pollution générée par le processus de stérilisation, cette réutilisation comporte des risques de contamination. De la même façon, les plastiques techniques utilisés pour les DM implantables, résorbables, ou pour les orthèses, sont des produits hautement technologiques qui accompagnent les innovations dans le domaine.

Les trois secteurs des dispositifs médicaux dans lesquels les plastiques sont très utilisés sont l'administration de médicaments, les implants et les tubes médicaux. Viennent ensuite les instruments chirurgicaux et ancillaires.

PLASTURGIE FOCUS

## Quels sont les principaux vecteurs d'innovation dans ces applications médicales ?

Les plastiques intelligents sont typiquement synonymes d'innovation. Nous organisons d'ailleurs un congrès annuel européen dédié à ces "smart plastics". Mais on peut mentionner également les plastiques biocompatibles et résorbables, les matériaux bio-sourcés, sans oublier les procédés innovants de fabrication tels que l'impression 3D ou la micro-fabrication. Dans ce domaine, la technologie de Microlight 3D est pleine de promesses (ndlr : voir page 52).

#### Quelle est la place du médical parmi les adhérents de Plastipolis et dans les projets que le pôle a labellisés jusqu'à présent ?

Les industriels de la santé représentent 14 % de nos adhérents, et la santé 20 % des projets accompagnés. Pas moins de 34 projets "Santé" ont été labellisés depuis 2013. Parmi ces projets, 16 ont été acceptés pour financement avec un montant de 16 M€ d'aide pour 45 M€ d'investissement R&D.

A titre d'exemples parmi d'autres, Plastipolis a labellisé les projets Hobbit et Polybio. Le premier concerne le développement d'une nouvelle génération d'implants crâniens résorbables de réparation osseuse en matériau composite biocompatible. Quant au second, il s'agit du développement d'un système de packaging innovant pour des liquides biologiques.

Des idées de nouveaux projets pourraient s'orienter vers le nettoyage de dispositifs médicaux en plastique dans le processus de production, ou encore vers de nouvelles matières en remplacement de celles utilisées historiquement.

# Plastipolis travaille-t-il en partenariat avec des structures, pôles ou clusters, dédiées au médical, comme ce fut le cas avec le projet Health2CARE en 2014?

Oui, nous avons effectivement travaillé en 2014 avec Lyon Biopôle et le cluster régional I-Care dans le cadre d'un projet européen sur la médecine personnalisée. Depuis, nous avons conservé des liens forts avec ces deux organisations et en avons noué d'autres. Avec le pôle Medicen, nous avons labellisé le projet Somnonaute de vêtements intelligents avec capteurs biométriques intégrés pour le suivi des patients. Ce projet est porté par la PME Bioserenity.

Il nous paraît très important que les pôles de compétitivité métiers travaillent en collaboration étroite avec les pôles marchés, car nous avons une complémentarité importante à apporter aux projets et aux entreprises. Nous avons récemment travaillé en collaboration avec Axelera, Lyon Biopôle, Techtera, le Pôle des Technologies Médicales et Elastopôle, pour organiser, en juillet dernier, une journée technique sur les biomatériaux et les polymères pour DM.

Par ailleurs, nous sommes impliqués depuis plusieurs années dans l'organisation du salon Pharmapack où nous avons mis en œuvre différents ateliers et séminaires sur les matières plastiques, ainsi que des parcours Innovation visant à mettre en avant les dernières nouveautés exposées dans le cadre du salon. Nous renouvellerons cette action dans le cadre de l'édition 2020 de Pharmapack les 5 et 6 février à Paris.

www.plastipolis.fr



**FOCUS** PLASTURGIE

# Quand un plasturgiste mise sur son bureau d'études

Evelyne Gisselbrecht

Partie intégrante du groupe Gilson, PureLab Plastics est une société d'injection dédiée exclusivement aux industries médicales et aux sciences de la vie. L'entreprise réalise un chiffre d'affaires annuel de 12 M€. Nous avons interviewé son responsable du développement commercial Pier-Ugo Peroni.

#### Quels sont les domaines de spécialisation de PureLab Plastics ?

PureLab Plastics est un injecteur plastique qui travaille exclusivement pour le secteur des sciences de la vie et des technologies pharmaceutiques et médicales. Notre prestation comprend une activité de bureau d'études allant de la conception de pièces simples à des dispositifs complexes, et une activité de développement et de fabrication incluant la conception de moules d'injection et la production en série. Pour chacune des activités, nous offrons une prestation "full service" permettant de simplifier la gestion des projets de nos clients : nous intégrons également dans notre chaîne de valeur la gestion de prestations externes (tests analytiques,

connexes (assemblage, marquage, soudure, packaging...). Chaque projet est géré selon notre système qualité ISO 13485, système que nous faisons actuellement évoluer vers le référentiel BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) pour répondre aux exigences de nos clients des industries pharmaceutiques. Finalement, nous offrons ces prestations dans des environnements de production correspondant aux utilisations finales des produits : ISO 7 – ISO 8 – ISO 9.

stérilisation, achats externes...), et de services

## Dans quels secteurs de la santé intervenez-vous plus particulièrement ?

Nous sommes présents sur deux segments principaux : les sciences de la vie (laboratoires de recherche et d'analyse, diagnostic) d'une part et les technologies médicales et pharmaceutiques d'autre part. Pour chaque segment, nous proposons des solutions plastiques de précision : dans le domaine des sciences de la vie, nous développons et fabriquons des équipements, instruments et consommables, par exemple des cônes d'analyse qui permettent d'effectuer des prélèvements jusqu'à de très petits volumes équivalant parfois à moins d'un microlitre. Nous avons également développé un savoir-faire en microfluidique (prélèvement et transfert de liquides). Nous réalisons ici des puces destinées à l'échantillonnage de sang ou de fluides corporels qui assurent un dosage très précis. Cette expertise nous a permis d'établir des partenariats avec des clients, développant des solutions innovantes, en France ou à l'international, notamment dans le domaine de l'hématologie.

Dans le secteur du Medtech, nous travaillons sur des instruments et implants orthopédiques fabriqués à partir de matières techniques ou en matériaux biorésorbables (PEEK, PLA). Nous intervenons également dans d'autres domaines : la cardiologie, l'urologie, l'imagerie médicale, l'ophtalmologie, le bioprocess, les Drug Delivery Systems.

# Vous avez été pendant 40 ans le fournisseur de Gilson, devenu depuis votre maison-mère. Quels bénéfices tirez-vous de cette collaboration ?

Notre lien historique avec Gilson nous permet aujourd'hui de disposer d'un savoir-faire intégrant les spécificités liées aux marchés scientifiques et de la santé, et surtout d'avoir une compréhension approfondie des applications finales des composants ou produits à développer. Cette relation étroite nous a toujours conduits à baser la conception de nos pièces ou produits finis sous l'angle de l'utilisateur

Moule d'injection de cônes d'analyse conçu par PureLab Plastics.



PLASTURGIE FOCUS

final. Dans les phases de conception, nous échangeons avec nos clients afin de nous placer dans la position soit de l'utilisateur, soit du patient. Ainsi nous leur proposons des améliorations intégrant le facteur humain dont nous démontrons le concept par la fabrication de prototypes ou démonstrateurs. Nous créons également des synergies techniques et commerciales avec Gilson. Nous avons accès aux technologies présentes dans le groupe (mécaniques, fluidiques, électroniques, informatiques) pour offrir des solutions clés-en-main et nous mutualisons nos efforts commerciaux afin de proposer une offre globale et augmenter les opportunités de croissance.

## Quelles sont les particularités qui vous distinguent de vos concurrents ?

La première de nos particularités est notre spécialisation en sciences de la vie et technologies médicales et notre expérience de 40 ans, comme je l'ai évoqué précédemment.

Deuxième point très important : nous avons augmenté en 2018 nos ressources en R&D. Notre bureau d'études dispose ainsi des moyens nécessaires pour traiter davantage de projets sur le long terme. Il faut préciser que nous travaillons sur des marchés exigeants sur le plan réglementaire, aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis. Nous sommes ainsi mieux "armés" pour fournir à nos clients les validations, qualifications et la documentation nécessaires à la constitution de leurs dossiers techniques.

En troisième lieu, nous avons une approche scientifique de l'injection plastique. Nous procédons, dans les phases de conception (pièces et moules), par analyse de risques en anticipant les problématiques liées aux paramètres de l'injection plastique : géométrie des pièces, caractéristiques des matériaux, contrôle des températures (injection, refroidissements), pression. Nous sommes équipés de logiciels performants pour réaliser les simulations d'injection. Cela nous permet de procéder par itération, de proposer les outillages et les process les plus adaptés, et d'améliorer le "time-to-market" de nos clients.

## Travaillez-vous aussi dans le domaine du DM connecté ?

Nous réalisons des pièces plastiques très techniques destinées à englober des composants électroniques: Bluetooth®, batteries ou microcircuits. Dans ce type de projet, le BE joue un rôle très important car le design initial des pièces peut évoluer considérablement pour s'adapter aux composants électroniques qu'elles abriteront. Nous devons également nous assurer que les pièces à fabriquer seront réalisables par injection.

#### Quels sont les projets d'avenir de PureLab Plastics?

Nous continuerons à investir et à nous structurer pour suivre les évolutions réglementaires et accompagner la croissance de nos clients. Par ailleurs, nous envisageons, à terme, d'aborder le marché des Etats-Unis en nous appuyant sur notre affiliation au groupe Gilson. Nous souhaitons également nous développer sur d'autres marchés export, et pourquoi pas aussi lancer notre propre gamme de produits sur un segment que nous maîtrisons depuis de nombreuses années.

www.purelabplastics.com



Pier-Ugo Peroni, responsable du développement commercial de PureLab

# ceMed

#### INFO

Pour permettre à ses clients de mener rapidement des tests de fonctionnalité et de compatibilité de leurs pièces, PureLab Plastics dispose de carcasses de moules d'injection de différents formats. Cela lui permet de proposer des coûts de prototypage en injection compétitifs (en ne développant qu'une empreinte de moule à la forme du produit voulu) pour tester très tôt les paramètres réels d'injection en "bonne matière" et optimiser le processus de développement.



# Injection Plastique Extrusion Plastique R&D Conception



Marquage CE Salles Propres ISO7 - ISO8 ISO 9001 - ISO 13485

# Revalidation de process : les vertus des données de réglages universelles

Bob Reese, consultant principal chez RJG, Inc.

Passer un moule d'une presse à une autre exige une revalidation généralement très coûteuse. A moins, comme le conseille RJG, d'adopter une stratégie de validation basée sur les "données de réglages universelles". Une approche utilisée depuis des années avec succès par des fabricants de DM reconnus.



Bob Reese, RJG, Inc.

Dans la plupart des applications de moulage par injection, un moule est validé pour fonctionner sur une machine particulière. Le déplacer vers une autre presse, pour des raisons d'efficacité opérationnelle par exemple, implique une revalidation qui peut coûter plus de 10 000 €. Les coûts concernent le temps de presse, le matériel, le temps d'ingénierie, la métrologie, l'inspection, la documentation, auxquels s'ajoutent, en cas d'échec, les coûts liés à la répétition du processus.

#### Des QO et QP coûteuses

Rappelons que l'approche traditionnelle de revalidation est calquée sur la stratégie du processus initial de validation. Elle comprend la qualification d'installation (QI), mais surtout les qualifications opérationnelle (QO) et de performance (QP), qui sont les plus onéreuses. Lors de la QO, le process est bien souvent reconstruit à partir de zéro, ce qui nécessite de nombreux essais. Pour la QP, il est généralement fait appel à un niveau élevé d'inspection des pièces pour démontrer leur conformité.

Ces coûts peuvent souvent être considérablement réduits grâce à l'utilisation de "données de réglages universelles". Des données qui peuvent être rassemblées à l'aide des outils suivants :

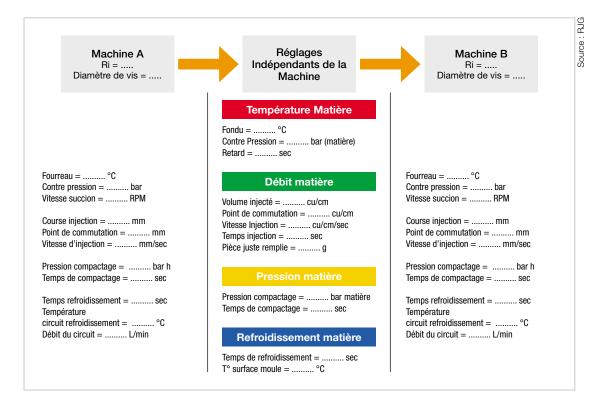
- feuilles de réglages universelles basées sur des paramètres indépendants de la machine,
- données normalisées des capteurs de course et de pression d'injection,
- données de capteurs de pression et de température dans l'empreinte.

La revalidation basée sur ces données diffère de la revalidation traditionnelle de deux manières. Tout d'abord, pendant la QI, il est essentiel d'analyser l'aptitude de la presse pour le moule donné afin de garantir le succès de transfert du process initial et la réduction du risque d'un échec de revalidation.

Deuxièmement, au cours de la QO, le process initial est défini par rapport aux quatre variables plastiques, que sont :

- la température du matériau fondu,
- le débit dans le moule,
- la pression plastique dans l'empreinte,
- la vitesse de refroidissement.

La feuille de réglages universelle documente le processus d'injection à l'aide de quatre variables plastiques qui peuvent être converties en paramètres à utiliser sur une autre presse.



#### Quatre variables plastiques

Si ces variables sont reproduites, les pièces moulées seront identiques. Comme il s'agit de dupliquer le process d'origine, la nécessité d'une QO complète est éliminée. Cela réduit considérablement le temps et le coût de la revalidation.

Quant à la stratégie de QP, elle demeure inchangée par rapport à la revalidation traditionnelle. Si le processus revalidé est approuvé, les pièces fabriquées pendant la QP peuvent être utilisées pour la production. Le coût principal concerne l'inspection supplémentaire effectuée au cours de cette étape.

Le cœur de cette stratégie de revalidation consiste à faire correspondre les quatre variables plastiques à chaque fois que le moule produit sur une nouvelle presse, et à documenter le process en termes indépendants de la machine.

Mesurée idéalement avec une sonde insérée dans une purge, la **température du matériau fondu** du process original est utilisée pour ajuster les températures du fourreau sur la nouvelle presse afin d'aboutir à la même température de fusion.

Le moyen le plus simple de faire correspondre le **débit** du process original est de le transposer en termes de poids d'une pièce obtenu lors du remplissage uniquement (c'est-à-dire avant la phase de compactage) associé au temps de remplissage.

Concernant la **pression plastique**, il convient de la mesurer lors de la phase de compactage. En l'absence de capteur d'empreinte, la correspondance au niveau de la pression en bout de vis peut être suffisante.

Quant à la **vitesse de refroidissement**, elle est contrôlée par la température de la surface du moule à l'aide d'une sonde surfacique. Tirée du process original, cette température de surface peut être adaptée sur la nouvelle presse.

#### La feuille de réglages universelle

La feuille de réglages universelle documente le processus à l'aide des quatre variables plastiques. Elle est créée en convertissant les paramètres de la presse du process d'origine en des paramètres indépendants de la machine, sur lesquels on pourra se baser ultérieurement en cas de changement de presse.

Une grande partie de l'information contenue dans la feuille de réglages universelle est obtenue à partir de capteurs de course (de la vis), hydraulique et de force, avec le recours à différents calculs intermédiaires.

Pour la plupart des moules, la feuille de réglages universelle, ainsi que les données normalisées de course et de pression d'injection, sont suffisantes pour dupliquer un process sur une autre presse. Cependant, pour les moules les plus compliqués, des données issues des empreintes sont nécessaires pour faire correspondre les quatre variables plastiques et donc la qualité de la pièce. Dans ce cas, un capteur de pression dans l'empreinte permet de connaître la pression et le débit, et indirectement la température de fusion et la vitesse de refroidissement. Un capteur de température peut fournir, quant à lui, des informations sur la température et le débit dans le moule, ainsi qu'une indication indirecte de la température de fusion. fr.rjginc.com

viceMed

#### INFO

Spécialiste de l'optimisation du moulage par injection, l'Américain RJG propose des formations, des capteurs de pression et de température, et le système eDART, notamment. Celui-ci permet d'archiver les données issues des moules. de faire du tri pièce à 100 %, et de piloter la presse par le moule au travers d'une boucle fermée. La filiale française de RJG est basée à Arinthod dans le Jura.



L'Expert en Injection Plastique pour le Domaine de la Santé



Dispositifs de dosage et d'administration de formes liquides



Dispositifs de dosage et d'administration de formes solides



Préparations magistrales



Dispositifs médicaux spécifiques

Salles blanches ISO 7 / 8 / 9

**CERTIFICATIONS** 

ISO 13485:2016 Maîtrise des BPF Marquage CE - DM Class 1



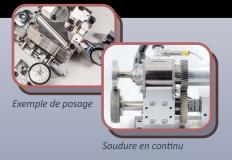


**FOCUS** PLASTURGIE

## DUKANE



#### Vous pensez précision ? Pensez SERVO DUKANE.



- Machines à soudure ultrasons pour dispositifs médicaux
- Découpe et assemblage des tissus industriels tissés et non-tissés

DUKANE France
Parc Annapurna

220 Rue Ferdinand Perrier
F-69800 SAINT-PRIEST
Tél: +33 4 72 12 28 59

e-mail : ceuropeinfo@dukane.com www.dukane.com



Ce kit à usage unique reflète la volonté de Ruetschi Technology d'avancer vers une sécurité accrue du patient. Il permet de mettre à la disposition du chirurgien uniquement le matériel nécessaire à l'opération programmée.

## "Full service provider" dans l'usage unique

Ruetschi Technology SA propose une offre globale de services pour des projets d'instruments et de kits de procédure à usage unique. L'entreprise suisse maîtrise aussi bien l'usinage des métaux que l'injection plastique.

réée en 1960, la société Ruetschi Technology SA est spécialisée dans le développement, la fabrication et le conditionnement en sous-traitance de kits de procédures stériles composés d'instruments et d'implants pour les domaines du rachis, de l'orthopédie et de la chirurgie dentaire. L'intérêt de ces systèmes à usage unique est de réduire le risque d'infection post-opératoire des plaies, imputable la plupart du temps à un mauvais retraitement des instruments après usage. Ces kits sont particulièrement appréciés des chirurgiens rachidiens qui saluent leur simplicité (1 kit de procédure par opération) et le gain de temps opératoire obtenu. Et qui dit "gain de temps" dit aussi "réduction des dépenses de santé".

Ruetschi Technology se positionne auprès de ses clients comme un interlocuteur unique qui a intégré l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement, de la conception à la fabrication en série. La société maîtrise aussi bien l'usinage des métaux (aciers inoxydables et titane), que l'injection plastique des polymères (polymères techniques et de haute performance) stérilisables et implantables. L'entreprise dispose aussi d'un savoir-faire en impression 3D du titane. Elle conçoit, fabrique et entretient ses moules d'injection en interne. Par ailleurs, Ruetschi Technology dispose de salles blanches ISO 8 assurant le montage et le conditionnement d'instruments médicaux. Elles sont dotées entre autre d'équipements de soudage laser et de sertissage.

Enfin, l'entreprise, qui est certifiée ISO 13485 et enregistrée FDA (en tant que *contract manufacturer*), accompagne ses clients dans leurs enregistrements CE et FDA.

Device/Med

www.ruetschi.com

eviceMed

40

INFO

Selon Ruetschi
Technology, une
étude de l'Université
Technique de
Brunswick (Allemagne) a montré
que l'empreinte
écologique des
instruments à usage
unique n'était pas
plus importante que
celle des instruments réutilisables.

PLASTURGIE FOCUS

#### Une offre sur mesure de tubes multicouches tressés

Endoscopie – La société allemande Röchling Medical Waldachtal AG, connue autrefois sous le nom de Frank Plastic AG, allie l'expertise du groupe Röchling dans les différentes technologies de transformation des plastiques à la flexibilité d'une PME. Dans le domaine médical, elle travaille pour 4 grands secteurs: la gestion des fluides, la chirurgie, le diagnostic et la pharmacie.

Forte d'une expérience de 50 ans dans la fabrication de tubes et de profilés pour l'industrie, Röchling a élargi en 2017 cette activité à l'extrusion en salle blanche ISO 8, notamment pour la fabrication de tubes tressés destinés au secteur médical.

Pour satisfaire aux exigences de ces applications, l'entreprise développe des solutions sur mesure qui offrent une résistance élevée à la pliure et à la torsion, même dans de très petites dimensions, et des propriétés intéressantes de tenue en pression et de souplesse à l'allongement.

Constitués d'une succession de couches, ces tubes sont conçus de façon à harmoniser les propriétés des différentes couches en termes de flexibilité, de glissement, de tenue en En matière de tubes médicaux, Rôchling sert les secteurs de l'endoscopie, l'angiographie et l'assistance respiratoire.

pression et de perméabilité aux rayons X. Les tresses de renfort peuvent être réalisées en plastiques biocompatibles, tels que PP (homopolymères et co-polymères), PE (HD et LD), PVDF, TPU ou TPE-A, monofilaments plastiques ou fil d'inox.

La société Röchling souhaite faire profiter de son expertise dans les domaines de la bronchoscopie et de l'urologie, aux fabricants d'endoscopes à usage unique, un secteur en pleine expansion. Pour cela, l'entreprise travaille au développement d'une nouvelle génération d'endoscopes, en collaboration avec des spécialistes de l'endoscopie clinique interventionnelle. Ses recherches portent par exemple sur de nouvelles plages de dimensions (diamètre extérieur allant de 1,50 à 12,00 mm et épaisseurs de parois de 0,10 à 5,00 mm), les matériaux de constitution des tubes multicouches, qu'il s'agisse de leur

biocompatibilité, de leurs propriétés mécaniques, de leur couleur ou de leur dureté. Röchling étudie le matériau et les procédés de fabrication les mieux adaptés avec ses clients. Ces derniers reçoivent alors une matrice leur proposant une multitude de combinaisons (type de plastique, matériau de renfort, type de tresse...). Une solution globale est ensuite décidée en collaboration avec Röchling. eg www.roechling-waldachtal.com

Changer de paliers lisses polymères sans graisse dry-tech\* ...

Paliers lisses en polymères hautes performances à durée de vie évaluable
Trouver, configurer, calculer la durée de vie et commander en ligne : igus.fr/expert-iglidur

Daisservos coûts de 40%

Paliers en bronze ou frittés, bagues métalliques roulées ou roulements à aiguilles... Augmenter la durée de vie de votre installation et baisser les coûts en les remplaçant par des paliers lisses polymères iglidur. Sans graisse, légers et résistants à l'usure pour votre application en mouvement. Découvrez maintenant les avantages d'un changement de paliers sur igus.fr/iglidurysmetal

**DeviceMed** 5 2019 41

**FOCUS PLASTURGIE** 





#### LA SOLUTION GÜNTHER **POUR LES**

#### INDUSTRIES MÉDICALES



Capuchons de protection d'aiguilles de seringues hypodermiques

Deux capuchons en PE de tailles différentes pesant 0,54 et 0,24 g sont injectés dans un moule tandem 24/48 empreintes. Des buses à 2 ou 4 pointes et un diamètre de seuil de 0,8 mm assurent la stabilité dimensionnelle qui garantira le bon maintien des protections, avec un bon démoulage, sans fils ni pièces mal remplies. Rapide à concevoir, ce type d'outillage facile à réguler produit des pièces de qualité à hautes

Spécial : un moule tandem à grand nombre d'empreintes et faible encombrement.

GÜNTHER France SARL 6, rue Jules Verne 95320 Saint-Leu la Forêt Tél. 01 39 32 03 04 - Fax 01 39 32 03 05 m\_demicheli@gunther-france.com





## Injection bi-matière en ambiance ISO 7

Dédiée exclusivement au secteur médical, la société Green Plastique Solutions s'appuie sur l'expertise de Massacrier, acteur clé sur le marché du moule bi-matière, pour développer son activité d'injection et d'assemblage.

INFO

La synergie avec la société Massacrier, qui conçoit et réalise les moules et automatismes sur un même site, permet une intégration complète des projets gérés par Green Plastique Solutions. Cette proximité favorise également les opérations de maintenance complexes sur les moules, qui offrent ainsi un taux de disponibilité élevé et une longévité accrue.

**¬**ort de son expérience dans les outillages et l'injection bi- et tri-matière, le plasturgiste Massacrier a créé une structure indépendante dédiée à l'injection plastique à destination des marchés médicaux.

Green Plastique Solutions produit en atmosphère ISO 7 des composants de dispositifs médicaux en mono-, bi- ou tri-matière. Elle dispose également d'un savoir-faire spécifique dans l'assemblage et le parachèvement, qu'il s'agisse de réaliser l'opération en intra moule (technologie IMA pour In-Mold Assembly) ou d'associer une ligne d'assemblage en parallèle du procédé d'injection.

La mise en œuvre de plusieurs matières au sein d'une même pièce permet d'associer des fonctions à un corps de base (étanchéité, glissement, transparence, toucher...), tout en supprimant les opérations de reprise. On retrouve ces avantages lorsque l'assemblage est réalisé en cours de process. L'organisation de l'entreprise qui repose sur des pôles de compétences pluridisciplinaires permet de travailler avec le client dès la phase de conception afin d'optimiser les temps de développement produit.

Certifiée ISO 9001 et ISO 13485, Green Plastique Solutions a développé son propre standard 4.0 afin de faire communiquer tous les équipements de production avec le logiciel de FAO. Il en résulte une traçabilité complète des productions permettant de générer une carte d'identité virtuelle pour chaque pièce. De même, toute l'entreprise communique avec le même logiciel quel que soit le poste occupé. Cette philosophie permet à chaque collaborateur de partager toutes les activités en temps réel. eg www.greenplastique.fr

42

PLASTURGIE FOCUS

#### Soudage par ultrasons de petites pièces critiques en plastique

Assemblage – Dans l'industrie médicale, les composants en plastique sont de plus en plus miniaturisés ; ils comprennent de l'électronique embarquée et présentent des conceptions complexes, avec des parois très fines. Les postes de soudage conventionnels, qui appliquent un effort de soudage important, ne permettent pas de souder en toute sécurité ce type de pièces fragiles et de petite taille.

Pour relever ce défi, l'Américain Emerson a développé la plate-forme de soudage ultrasonique GSX de sa marque Branson. Cette nouvelle génération de poste de soudage est basée sur un système d'actionnement électromécanique avancé fournissant, d'après le fabricant, un contrôle et une précision de position inégalés, ainsi que la force de déclenchement la plus faible du mar-

ché. A savoir 5 newtons. Ce système combine un servomécanisme, un composant logiciel d'optimisation et un suivi dynamique exclusif permettant d'offrir une large plage d'effort de soudage, allant jusqu'à 2 500 newtons.

Largement configurable, la plateforme de soudage GSX est capable de s'adapter à de nombreux types d'applications et de pièces, en utilisant une panoplie complète de paramètres de soudage et de modes d'actionnement au cours d'une seule opération d'assemblage. Cela permet de garantir des soudures de qualité constante, réduisant ainsi le nombre de rejets.

Grâce à un processeur multicœur et à un entraînement utilisant un codeur linéaire, le système d'actionnement à plusieurs niveaux peut être ajusté de manière instantanée en



Le stack et l'outillage GSX se remplacent en 5 minutes.

fonction du retour de mesure en temps réel. On obtient ainsi le même niveau de précision et de répétabilité sur différents postes de soudage, avec une tolérance après soudage et une variabilité des pièces de l'ordre du micron. Modulaire, la plateforme GSX représente la base d'une gamme de divers modèles, conçus pour répondre aux besoins des applications spécifiques des clients. Elle peut être configurée pour tous les environnements de production, depuis les systèmes de table autonomes jusqu'aux lignes de fabrication semi- et entièrement automatisées.

Grâce à sa capacité d'intégration dans un environnement numérique et au transfert standardisé des données, la plateforme GSX est compatible avec les technologies de l'Industrie 4.0 et de l'IIoT. Elle donne accès à des données de diagnostic et de performances exploitables, permettant une production efficace et traçable, en conformité avec les normes réglementaires telles que la FDA 21 CFR Part 11.

www.emerson.com



## Révision de la norme ISO 10993-18 : introduction au concept de l'AET

Frédéric Mirguet, directeur du développement des produits de santé chez Albhades A l'approche de la parution de la nouvelle révision de la norme ISO 10993-18 sur la caractérisation chimique des matériaux des DM, Albhades se propose de faire le point sur l'analyse des extractibles réalisée dans le cadre des études de biocompatibilité des dispositifs médicaux.



Frédéric Mirguet

l'évaluation biologique des dispositifs médicaux est réalisée selon les normes de la série ISO 10993 et repose sur un processus de gestion des risques. Dans sa révision d'août 2018, la norme ISO 10993-1 précise que la collecte d'informations chimiques et physiques est une première étape cruciale pour l'évaluation des dispositifs médicaux en contact direct ou indirect avec le patient. Selon l'exposition clinique et les informations disponibles, la caractérisation physico-chimique pourra nécessiter des efforts plus ou moins importants.

La première étape de la caractérisation chimique consiste à compiler l'ensemble des informations disponibles telles que les matériaux constitutifs du dispositif médical, les données de process, les matériaux d'emballage ou les résidus de stérilisation (si pertinent) qui peuvent tous, potentiellement, conduire à la présence de résidus chimiques susceptibles d'impacter la santé du patient et/ou la qualité du dispositif médical.

Dans la plupart des cas, la compilation des données disponibles ne suffit pas à caractériser le risque chimique parce qu'il n'est pas possible d'estimer la concentration réelle de tel ou tel résidu sur le dispositif médical et parce que toutes les données ne sont pas forcément disponibles (produits chimiques dont la formule est protégée par un brevet, produits de dégradation, interactions

chimiques entre les résidus et leurs éventuels produits de dégradation, ...). Pour ces différentes raisons, il est nécessaire de réaliser une étude de caractérisation chimique selon la norme ISO 10993-18 (également appelée étude « extractibles ») puis d'évaluer toxicologiquement les résultats obtenus selon la norme ISO 10993-17.

## Traduire une limite toxicologique en limite analytique

A cet égard, la nouvelle version de la norme ISO 10993-18 permet de mieux prendre en considération le risque chimique en introduisant le concept d'AET (*Analytical Evaluation Threshold* ou seuil d'évaluation analytique) pour l'évaluation des composés organiques. Déjà utilisé depuis plusieurs années dans l'industrie pharmaceutique, ce concept a été adapté au cas des dispositifs médicaux et permet de traduire une limite toxicologique (en µg/dispositif médical ou en µg/jour) en limite analytique (µg/mL) directement exploitable par le chimiste.

L'AET peut être calculé comme suit :

AET (
$$\mu$$
g/mL) =  $\frac{DBT * \frac{A}{BC}}{UF}$ 

Dans cette équation, DBT est la limite toxicologique la plus critique à prendre en considération pour l'étude (« Dose Based Threshold »). Le DBT peut être assimilé au TTC (« Threshold of Toxicological Concern ») ou au SCT (« Safety Concern Threshold »). Ces valeurs sont données par la littérature en µg/jour et il convient de les convertir en µg/dispositif.

Par ailleurs, A est le nombre de dispositifs médicaux à extraire ; B est le volume d'extraction (mL) ; C est le coefficient relatif à l'exposition clinique correspondant au ratio entre la surface en contact avec le patient et la surface extraite.

Les méthodes analytiques utilisées pour l'évaluation des extractibles sont destinées à rechercher des composés inconnus (screening) et doivent donc détecter le maximum de composés. Au contraire d'un dosage ciblé, ces méthodes utilisent des détecteurs capables d'identifier les composés inconnus (spectromètres de masse) et les quantifications sont réalisées selon des composés standards de substitution conduisant à des niveaux de précision inférieurs à ceux des méthodes utilisées pour des dosages ciblés. L'incertitude qui en découle est prise en compte par le facteur UF de l'équation. L'utilisation de plusieurs types de détecteurs (UV, diffu-

Laboratoire de chimie minérale du groupe Albhades



44 5 2019 DeviceMed

sion de la lumière ...) et la multiplication du nombre de standards de substitution permettent de limiter cette incertitude.

Pour que l'analyse soit conforme à l'objectif attendu, l'AET doit être supérieur à la limite de quantification de la méthode (LOQ) calculée selon le standard de substitution ayant le signal le plus faible et vérifiée lors de chaque étude. Dans ce contexte, les ratios d'extraction décrits dans la norme ISO 10993-12: 2012 ne sont donc plus vraiment adaptés pour la caractérisation chimique si les conditions de l'extraction sont établies pour ne pas dégrader le dispositif médical. Néanmoins, cette norme étant toujours en vigueur, il conviendra de justifier tout écart.

## Choix de la limite toxicologique : des principes inspirés de la pharma

Le choix de la limite toxicologique (DBT) est particulièrement critique pour la réalisation de l'étude. Usuellement, les composés mutagènes sont considérés comme les plus à risque. La ligne directrice ICH M7 applicable dans l'industrie pharmaceutique fixe des limites pour ces composés. Ainsi, pour la durée d'exposition la plus longue, la valeur de 1,5 μg/jour est inférieure à la valeur seuil attribuée à la classe de Cramer la plus conservatrice et la plus protectrice pour des composés non cancérigènes (90 μg/jour). Par conséquent, la valeur de 1,5 μg/jour est présumée très protectrice vis-à-vis des effets cancérogènes et non cancérogènes pour un médicament. Ces principes ont été adaptés aux dispositifs médicaux dans la spécification technique ISO/ TS 21726 :2019 qui précise également les valeurs à prendre en compte en fonction de la durée de contact du dispositif avec le patient.

Ces documents donnent des valeurs en µg/jour et non en µg/dispositif et il convient donc de ne pas faire l'amalgame entre ces unités. Par exemple, les valeurs indiquées dans ICH M7 sont applicables à des médicaments et tiennent compte de prises répétées, ce qui n'est pas applicable aux dispositifs médicaux pour lesquels le risque patient dépend

#### Limite toxicologique à prendre en compte pour l'étude

	1 – 30 jours	31 – 365 jours	366 – 3650 jours	> 3650 jours
Plus petit nombre de jours	1	31	366	3650
Exposition quotidienne limite (µg/jour)	120	20	10	1.5
TTC (µg/dispositif)	120	620	3660	5475

Ce tableau fait apparaître que la valeur de 120 µg/dispositif est la plus protectrice pour le patient

d'une cinétique de relargage. La cinétique étant rarement connue, l'étude des extractibles dans les dispositifs médicaux long terme doit être réalisée selon des conditions d'extraction exhaustives, ce qui permet alors de considérer la valeur de 120 µg/dispositif comme étant la plus protectrice pour le patient, tel que démontré par le tableau ci-dessus.

Le concept d'AET n'est pas applicable aux composés appelés « cohort of concern » présentant un risque toxicologique spécifique non proportionnel à la dose. De même, l'analyse élémentaire suppose l'application de limites toxicologiques propres à chaque élément (voir par exemple ICH Q3D).

Le cadre de l'étude étant posé, tout composé présentant une valeur inférieure à l'AET sera considéré comme non à risque pour le patient.

Dans le cas contraire, il convient de réaliser une étude toxicologique formelle selon la norme ISO 10993-17. L'AET ayant été fixé sur la base d'une limite pour un composé mutagène, chaque composé présentant une concentration supérieure à l'AET sera passé en revue pour déterminer le risque toxicologique en fonction de sa propre limite de toxicité.

En conclusion, la nouvelle norme ISO 10993-18 constitue un réel progrès pour les laboratoires qui peuvent désormais établir des stratégies analytiques réellement adaptées au contexte clinique et toxicologique d'une étude.

www.albhades.com

## evice/Med

#### QUOI DE NEUF CHEZ ALBHADES ?

#### Une activité qui bouillonne...

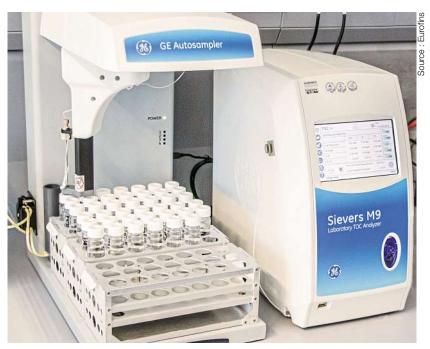
#### Albhades a franchi bon nombre d'étapes ces derniers mois :

- Passage avec succès de l'audit de suivi pour les référentiels Certipharm, ISO 9001 et ISO 13485 et de l'audit de renouvellement de l'accréditation Cofrac selon l'ISO 17025 v2017
- Passage avec succès de l'audit pour la demande d'extension d'accréditation Cofrac. Extension à découvrir très prochainement....
- Enregistrement auprès de la FDA d'Albhades et de sa plateforme d'analyses structurales. Cet enregistrement présente un avantage important pour les sociétés présentes sur le marché US.
- Avec une croissance du chiffre d'affaires de 30 % ces deux dernières années, Albhades recrute et est sur le point de passer la barre des 100 employés (50 il y a 3 ans)
- Investissement : Albhades complète son offre packaging en proposant le bubble test (ASTM F2096) et en s'équipant d'un dynamomètre de dernière génération, apte à réaliser des essais selon la dernière version de la norme NF EN 868-5. Ces investissements complètent les derniers effectués : 1 ILC, 2 HS-GC/FID, 1 HS-GC/MS ...
- Nouvelles prestations d'identification microbiologique: protéotypique & génotypique
- Enregistrement des échantillons : en plus des aménagements importants prévus, Albhades accueillera un tout nouvel outil d'enregistrement des échantillons à l'horizon 2020. Ce logiciel permettra un meilleur service au client.

**DeviceMed** 5 2019 45

## Valider le nettoyage, la désinfection et la stérilisation des DM réutilisables

Vincent Rietsch, Responsable Dispositifs Médicaux chez Eurofins Medical Device Testing Il incombe aux fabricants de dispositifs médicaux réutilisables de fournir dans les instructions d'utilisation de leurs produits les protocoles de nettoyage et de stérilisation. Eurofins nous explique ici la marche à suivre pour procéder à la validation de ces différents protocoles.



COT-mètre pour la mesure de Carbone Organique Total



Vincent Rietsch

Il est crucial de ne pas négliger l'importance de la propreté et de la stérilité des dispositifs et instruments réutilisables avant chacune de leur entrée en contact avec un patient ou un utilisateur final.

Ces dispositifs étant destinés à une utilisation répétée sur le même patient ou sur un patient différent, ils nécessitent un nettoyage approprié et d'autres retraitements entre les utilisations. Il s'agit de procédés validés, « utilisés pour rendre un instrument précédemment utilisé ou contaminé, apte à un usage unique ultérieur » (FDA Reprocessing Guideline:2015).

Ces procédés doivent non seulement éliminer les souillures et les contaminants par nettoyage mais également inactiver les micro-organismes par désinfection ou stérilisation.

Les étapes de retraitement varient en fonction de la catégorisation du dispositif. Celle-ci est basée sur la classification de Spaulding qui dépend du type de contact avec l'organisme, et définit trois catégories de dispositifs : non-critiques, semi-critiques et critiques.

Il faut ensuite définir le type de contamination worst case (par le sang, par des micro-organismes thermorésistants...), la localisation de la contamination sur le dispositif (matériau, géométrie...) ainsi que les spécifications minimales de retraitement.

Par ailleurs, il peut être nécessaire d'utiliser des échantillons qui auront subi des cycles répétés de contamination, de nettoyage et de désinfection ou de stérilisation. Ceci permet de détecter, le cas échéant, une accumulation de contaminations imputable à un retraitement inefficace. La FDA recommande ici un nombre de cycles au moins égal à 6.

## Europe et USA : des exigences différentes pour le nettoyage

Selon la norme AAMI TIR12: 2010, le nettoyage doit rendre le dispositif médical réutilisable sans danger pour le personnel de santé et le préparer pour un traitement supplémentaire (désinfection ou stérilisation).

Plusieurs types de nettoyage peuvent être utilisés: manuel (agent de nettoyage, rinçage, brossage, etc...), automatique (laveur-désinfecteur, neutralisant...) avec des étapes parfois mécaniques comme l'emploi d'un bain à ultrasons.

En fonction du type de substance en contact avec le dispositif, différents paramètres peuvent être évalués pour valider le nettoyage; il peut s'agir de la biocharge, des entotoxines, des glucides, du TOC, des protéines, de l'hémoglobine, etc... La FDA recommande au moins 2 paramètres, tandis que l'Europe un seul, avec des critères d'acceptation très différents.

## Choisir entre désinfection thermique et chimique

La désinfection correspond à la destruction ciblée ou l'inactivation irréversible d'agents pathogènes, le nombre d'agents pathogènes sur un dispositif devant être réduit dans tous les cas de manière telle qu'il ne puisse pas causer d'infection.

Comme pour le nettoyage, plusieurs types de désinfection sont possibles : désinfection thermique (laveur-désinfecteur, neutralisant, etc...) et chimique (agent de désinfection, rinçage, etc...).

Aucune validation de désinfection thermique n'est exigée, néanmoins l'utilisation du concept de  $A_0$  est requise. Ce dernier consiste à établir la durée en secondes nécessaire pour générer, à une température de  $80^{\circ}$ C, une action de désinfection contre les micro-organismes.

46 5 2019 **DeviceMed** 

En ce qui concerne la désinfection chimique, les requis dépendent de la criticité du dispositif et du marché visé.

### Validation de stérilisation : le concept de SAL

Enfin, la stérilisation correspond à un processus validé utilisé pour rendre le produit exempt de micro-organismes viables.

Le mode de stérilisation le plus communément utilisé pour les dispositifs réutilisables est la chaleur humide. Les paramètres à évaluer pour valider la stérilisation sont la température, la durée, la qualité de la vapeur, le séchage, le contact avec la vapeur et l'évacuation de l'air.

La validation de stérilisation se fait généralement en 4 étapes :

#### INFO

Eurofins Medical Device Testing offre son expertise en matière de conformité réglementaire et réalise des tests GMP / GLP / ISO 17025 pour répondre aux besoins de ses clients en chimique analytique, microbiologie, biocompatibilité, ainsi que des essais électriques, mécaniques et sur emballages.

- l'inoculation avec un bioindicateur (Geobacillus stearothermophilus qui est résistant à la chaleur),
- la stérilisation (cartographie de la température, challenge microbiologique, durée de séchage),
- l'extraction,
- et la détection de micro-organismes viables. Comme la validation de stérilisation doit démontrer l'absence de micro-organismes viables, on a recours au concept de Sterility Assurance Level (SAL). Il s'agit de la probabilité de présence d'un seul micro-organisme viable sur un dispositif après sa stérilisation, probabilité qui doit être fixée à 1×10-6, soit 1 dispositif sur 1 million qui ne soit probablement pas stérile.

C'est pourquoi, l'approche par méthode «Overkill» est recommandée, soit par demi-cycles (réduction supérieure à 6 log du bioindicateur obtenue en 3 demi-cycles) soit par cycle complet (réduction supérieure à 12 log de ce qui peut être calculé pour le cycle complet).

Quoi qu'il en soit, il incombe aux fabricants de dispositifs médicaux de fournir dans les instructions d'utilisation des protocoles de nettoyage et de stérilisation compréhensibles, reproductibles et validés pour être efficaces.

C'est en validant chacune de ces étapes que le fabricant de dispositifs médicaux pourra démontrer l'efficacité de son protocole de retraitement. eg www.eurofins.com



Laveur-désinfecteur utilisé par Eurofins pour la validation de nettoyage automatique.



Thérapies mini-invasives



Conception de nouveaux instruments Accompagnement de l'innovation médicale Fabrication de dispositifs médicaux

#### Transluminal,

65 Bvd de la Moselle 54340 Pompey - France tél: 03 83 24 75 99 www.transluminal.eu

Partenaire de l'impossible...





Selon la norme
NF ISO 19227, si on utilise
de l'eau pour l'extraction
de l'implant, la conductivité de l'extrait peut être
employée pour déterminer
la contamination par des
espèces ioniques solubles
avant de recourir à des
méthode plus spécifiques.

## Validation du nettoyage : comment évaluer la contamination inorganique ?

Le laboratoire Icare a mis au point une solution adaptée aux besoins des fabricants de DM et aux spécificités normatives de ce secteur pour évaluer la présence de Contaminants Inorganiques Totaux (CIT) dans le cadre de la validation du nettoyage. Une méthode inspirée de l'industrie pharma...

e nettoyage est une étape clé pour garantir une mise sur le marché maîtrisée d'un dispositif médical. C'est une opération critique visant à réduire les contaminants physiques, chimiques et microbiologiques en dessous de seuils garantissant l'absence d'effets biologiques sur le patient.

En 2018, les fabricants d'implants orthopédiques ont élaboré une norme volontaire internationale à partir de la norme française NFS 94-091 : la norme NF ISO 19227, qui n'est pas harmonisée à ce jour.

Cette norme spécifie des exigences relatives à l'état propre de l'implant après nettoyage intermédiaire ou final en se basant sur la gestion des risques, et introduit l'évaluation de la contamination inorganique.

tion morganique.

evice/Med

#### INFO

Pour son dirigeant Christian Poinsot, la taille humaine du Groupe Icare, ses investissements permanents et sa connaissance du secteur des dispositifs médicaux garantissent à ses clients une fiabilité des résultats, un traitement rapide des demandes et un accompagnement sur-mesure, leur permettant même d'anticiper leur évolution de gammes.



Les méthodes de caractérisation chimique sur l'ensemble des polluants décrites dans la norme NF EN ISO 10993-18 ne permettant pas de répondre aux défis temps/coûts du marché du dispositif médical, il est reconnu que ces essais peuvent être réalisés avec des tests sensibles non spécifiques. Ces essais ne sont cependant pas aussi exhaustifs que les tests pratiqués en évaluation biologique.

Selon la norme NF ISO 19227, les contaminants inorganiques solubles et identifiés comme critiques par l'évaluation des risques doivent être déterminés après une extraction exhaustive de l'implant dans le liquide adéquat.

La note 4 de la section 5.6 de cette norme précise que « si de l'eau est utilisée pour l'extraction, la conductivité de l'extrait peut être utilisée pour indiquer la contamination par des espèces ioniques solubles avant d'utiliser des méthode plus spécifiques ».

En partant du postulat que chaque élément inorganique soluble possède une conductivité molaire ionique impactant la conductivité de l'eau d'extraction, et que la valeur de la conductivité mesurée d'une solution résulte d'une addition de la conductivité molaire ionique de chaque élément présent, il est possible de déterminer des concentrations maximales des contaminants inorganiques identifiés critiques dans la solution d'extraction.

Dans le monde pharmaceutique, cette stratégie est déjà en place depuis plus de vingt ans pour les contrôles des eaux pour préparations injectables (EPPI).

En effet, en 1996, la conductivité est devenue un paramètre clé pour le suivi de la qualité de l'eau purifiée et d'eau pour injection (WFI), à la fois pour la Pharmacopée Européenne, Japonaise et Américaine, avec un critère de 1,1 μS.cm<sup>-1</sup> à 20°C. (1,3 μS.cm<sup>-1</sup> à 25°C).

Ce critère a été défini afin de garantir un niveau acceptable de contaminants inorganiques potentiellement toxiques pour un volume injecté inférieur à 100 mL.

Aujourd'hui, la mesure des contaminants organiques est évaluée par une méthode non spécifique par l'intermédiaire du Carbone Organique Total et permet de supposer qu'une quantité de contaminant spécifique est inférieure à 0,05 mg pour les solutions injectables de contenance inférieure à 100 mL.

Selon le même principe, lors de la recherche d'un contaminant inorganique, cette approche non spécifique permet de supposer que la quantité de l'élément indésirable recherché par dispositif médical implantable est inférieure aux seuils de toxicité, en s'appuyant sur les Pharmacopées, pour 100 mL d'eau injectée.

### Accroître le niveau de garantie de propreté à moindres coûts

Par anticipation et grâce à des investigations poussées, le laboratoire Icare a donc formalisé une solution optimisée pour les fabricants de dispositifs médicaux, intégrant leurs contraintes et minimisant l'impact coût et délais.

Aînsi, lors des validations de nettoyage ou des contrôles de routine de lots, cette solution éprouvée par les industries pharmaceutiques et adaptée aux spécificités normatives des dispositifs médicaux permet d'accroître à moindre coût le niveau de garantie de propreté du dispositif fabriqué.

Grâce à cette méthode validée, le laboratoire Icare est en mesure d'apporter une réponse personnalisée sur la totalité des essais de validation de nettoyage décrits dans la norme NF ISO 19227.

Le Groupe Icare accompagne les fabricants de dispositifs médicaux plus globalement pour relever les défis du nettoyage de tout dispositif médical, du prototypage en bureau d'études à la libération et mise sur le marché.

www.laboratoireicare.com



Icare offre un panel de prestations sur mesure allant de l'analyse des dispositifs médicaux à la validation des procédés et des équipements. Icare intervient quand une société, un organisme ou un centre de recherche met en œuvre un process intégrant des risques de contamination.



## TOMOGRAPHIE CT RAYONS X

ACCÉDEZ À LA MÉTROLOGIE DU FUTUR









#### NOS SECTEURS D'INTERVENTION

NOS CLIENTS DE TOUTES INDUSTRIES SONT NOS MEILLEURS POINTS DE REPÈRE.











## Contamination particulaire des DM: quelle est la marche à suivre ?

La norme NF ISO 19227:2018 oblige les fabricants de DM implantables à revoir leur procédé de nettoyage selon de nouvelles exigences, notamment vis-à-vis des contaminations particulaires. Le laboratoire spécialisé Filab accompagne les industriels dans cette démarche complexe.



Thomas Gautier, Chargé de développement chez

a norme ISO 19227:2018 ne présente pas à proprement parler de méthodologie pour les ana-┛lyses de contaminations particulaires. Toutefois, cette norme fait référence au texte de l'AAMI TIR42:2010 « Evaluation of particulates associated with vascular medical devices » publié en 2010. Ce dernier s'inspire à son tour de méthodes préconisées en pharmaceutique et décrites dans l'USP 788 ou le 2.9.19 de la Pharmacopée Européenne.

Afin de valider ou non la propreté d'un dispositif médical, l'objectif de ces évaluations est de caractériser la quantité, la taille mais également la nature des particules potentiellement présentes en surface à l'issue des procédés de nettoyage.

#### Comptage par étude microscopique : une méthode appliquée par Filab

La procédure d'identification et de comptage consiste à réaliser une lixiviation sur le dispositif médical selon des conditions physiologiques proches de celles appliquées pour les mesures d'HCT/COT. L'opération est réalisée sous hotte à flux laminaire, puis les filtres sont observés et les particules comptées par microscopie optique. L'interprétation des résultats et la classification des particules identifiées tiennent compte des spécifications de l'USP 788 (>10  $\mu m$  et >25  $\mu m$ ), mais également du type de DM et des exigences spécifiques aux fabricants.

D'autres référentiels peuvent également être utilisés dans ce contexte ; par exemple, la norme ISO 8536-4:2010 (Matériel de perfusion à usage médical) fournit une méthodologie permettant d'extraire les particules d'un dispositif à perfusion, avant de les compter par microscopie selon l'approche décrite précédemment. Le traitement des résultats est toutefois différent car seules 3 classes sont abordées  $(25\mu m \text{ à } 50\mu m, 51\mu m \text{ à } 100\mu m \text{ et } > 100\mu m).$ 

#### Des techniques d'analyse calquées sur la nature des particules

L'AAMI TIR42:2010 préconise également une méthodologie pour caractériser les composés chimiques présents dans les particules et en déterminer la nature. Cette étape permet d'orienter les hypothèses sur leur(s) origine(s) - process, environnement, matières premières...- et de mettre en place des solutions adaptées pour réduire les risques de

Dans cette démarche, plusieurs techniques analytiques peuvent être envisagées comme la microscopie-IRTF ou la microscopie Raman. Ces technologies sont essentiellement préconisées pour les contaminants de nature organique. La comparaison avec une bibliothèque spectrale robuste permet d'obtenir des identifications très précises.

Par ailleurs, les techniques élémentaires de type MEB-EDX (Microscopie Electronique à Balayage couplée à une sonde EDX) ou XPS (Spectroscopie de photoélectrons X) seront plus adaptées aux particules de nature minérale ou métallique.

#### Qu'en est-il des nanoparticules ?

Comme dans les autres secteurs industriels, les fabricants de dispositifs médicaux n'échappent pas aux règlementations sur l'usage des nanomatériaux. Utilisés intentionnellement ou non - dans les applications dentaires, dans le traitement des cancers ou encore pour l'imagerie in vivo -, les nanomatériaux nécessitent des études spécifiques afin de maîtriser les propriétés et la propreté du produit

En 2017, la norme 10993-22:2017 intègre cette dimension nanométrique dans l'évaluation biologique des dispositifs médicaux "contenant des nanomatériaux ou composés de nanomatériaux". Cette ligne directrice est également applicable pour la caractérisation de nanoparticules issues des processus de production (traitement thermique, produit d'usure...).

Mais là non plus, la norme ne fournit pas de protocole détaillé. www.filab.fr

#### INFO

#### Les atouts de Filab

Filab met en œuvre des méthodes d'analyses liées aux contaminations particulaires et nanoparticulaires qui reposent sur :

- ses participations régulières aux groupes de travail de l'AFNOR/X457 «Nanotechnologies». Le laboratoire peut ainsi mieux appréhender l'évolution des exigences sur ces thématiques.
- un parc analytique de pointe et complémentaire, composé entre autre de : granulométrie laser, SP-ICP-MS, MEB-FEG-EDX, IRTF...
- un expert technique dédié aux nanomatériaux et analyses de particules pour conseiller et accompagner les clients industriels sur ce sujet.
- « A ce jour, Filab est le laboratoire possédant le plus d'accréditations ISO 17025 par le COFRAC sur l'analyse chimique de résidus de nettoyage (organiques, inorganiques, particulaires) selon l'ISO 19227 », précise Thomas Gautier, Chargé de développement au sein de l'entreprise.

50



L'analyseur de charge de surface SurPASS 3 étudie le potentiel zêta à l'interface des biomatériaux, c'est-à-dire la charge électrique acquise.

## Des instruments pour les tests biomédicaux

Anton Paar propose une gamme d'instruments analytiques de haute précision pour la réalisation d'essais d'indentation et de résistance aux rayures, d'analyses chimiques de surface ou encore d'essais tribologiques.

#### INFO

Anton Paar organise deux webinars sur la caractérisation de surface des DM le 18 septembre prochain à 9 h et 16 h. lls porteront tous deux sur les contrôles de nano-rayures sur les stents et les cathéters, l'analyse de charge de surface sur les cathéters. les tubes d'écoulement et les seringues et la caractérisation triboloaique des cathéters et des implants. La formation se tiendra en langue anglaise.

e principal défi des biomatériaux consiste à prédire comment un matériau réagira lorsqu'il sera implanté dans l'organisme et comment il interagira avec lui. Pour étudier le comportement de ces matériaux, l'Autrichien Anton Paar a mis au point une gamme d'instruments analytiques très précis, commercialisés en France via sa filiale des Ulis.

A titre d'exemple, le tribomètre MCR permet de tester, à l'échelle de modèles, des matériaux tels que les cartilages, la peau, les tissus, etc. Grâce à une plage de vitesses de glissement allant de quelques nm/s à 1 m/s et à une plage de charge dynamique, il est possible de simuler le comportement à la friction et à l'usure des matériaux dans des conditions proches de la pratique et d'utiliser les données pour générer des modèles appropriés.

Un autre outil d'investigation sur le comportement au vieillissement proposé par Anton Paar est le bioindenteur UNHT³ Bio, spécialement conçu pour la recherche sur les biomatériaux. Grâce à une excellente résolution et à des fonctionnalités spécifiques axées sur la recherche, telles que les mesures contrôlées de la force et de la profondeur, ils permettent d'acquérir une compréhension approfondie des échantillons biomédicaux.

L'analyseur de charge de surface SurPASS 3 permet, quant à lui, une analyse directe de l'interface des biomatériaux au moyen de l'étude du potentiel zêta. Des cellules de mesure personnalisées peuvent accueillir des échantillons de biomatériaux de formes et géométries variées pour une analyse de la charge de surface par une simple pression sur un bouton.

www.anton-paar.com







**STÉRILISATION** 







**BIOCOMPATIBILITÉ** 



Montage d'une expérience microfluidique pour la perfusion cellulaire automatisée.

## Des recherches incessantes pour des applications industrielles naissantes

Patrick Renard

Technologie clé pour l'avenir du secteur de la santé, la microfluidique fait l'objet de toujours plus de projets de recherche tout en arrivant à maturation au niveau industriel. Nous avons sollicité l'avis de France Hamber, dirigeante de Fluigent, concernant les applications les plus prometteuses dans les DM.



France Hamber, PDG de Fluigent.

éveloppée depuis les années 90 dans le sillage de la miniaturisation de l'électronique, la microfluidique regroupe l'ensemble des technologies permettant de manipuler des fluides et des objets biologiques à très petite échelle.

Ses possibilités sont immenses dans divers domaines comme la cosmétique ou encore l'agro-alimentaire, avec la perspective, entre autres, de permettre la production d'engrais capables de ne diffuser, dans le temps, que la dose nécessaire.

La microfluidique est particulièrement prometteuse dans le secteur de la santé, pour :

- l'encapsulation de médicaments capables de diffuser le principe actif dans le corps humain sur une période prolongée (limitant ainsi les prises),
- la miniaturisation de laboratoires pour, par exemple, des diagnostics en temps réel au plus proche du patient,
- la reproduction in vitro d'organes artificiels aux propriétés proches de celles du vivant.

"Le corps humain est lui-même un système microfluidique: chaque cellule est à moins de 300 µm d'un vaisseau sanguin", explique France Hamber. "La microfluidique s'impose d'ailleurs de plus en plus dans la recherche pour imiter et comprendre les mécanismes biologiques grâce à l'utilisation de puces, notamment pour la culture cellulaire". Elle permet aussi la délivrance de principes actifs en flux continus avec des concentrations connues et variables. Préférable aux modèles animaux et aux tests *in vitro* classiques, elle constitue une alternative moins coûteuse, plus précise et plus facilement transposable à l'être humain.

#### Des atouts de poids pour le médical

Miniaturisation, automatisation, stabilité, précision, rapidité, réduction de coûts, plus grande sensibilité: les avantages de la microfluidique sont évidents

pour la recherche, et ils s'appliquent de plus en plus dans les dispositifs médicaux. Ainsi, la microfluidique est actuellement exploitée dans plusieurs familles de dispositifs.

Tout d'abord, il y a les systèmes de diagnostic in vitro de substitution. Ces systèmes reprennent les fonctionnalités de systèmes d'ancienne génération, mais tirent profit des avantages offerts par la microfluidique : compacité, réduction du volume d'échantillons, gain de temps, test au chevet du patient... Plus besoin de grands laboratoires. En outre, l'informatique et l'intelligence artificielle procurent une plus grande automatisation. "Cela permettra à terme de sauver des vies en adaptant rapidement la médication", précise France Hamber. En bactériologie, les systèmes "Genexpert" développés par Cepheid en sont la parfaite illustration en effectuant un diagnostic moléculaire rapide, précis et simple pour fournir des résultats pertinents aux cliniciens. "Fluigent propose des solutions adaptées aux différents problèmes avec des produits de petite taille qui s'intègrent facilement dans les instruments", souligne France Hamber. "Ces produits autorisent une manipulation plus simple et plus précise des échantillons par rapport aux pousse-seringues habituellement utilisés".

La microfluidique apporte aussi des fonctionnalités de rupture, avec des systèmes permettant d'effectuer des criblages jusque là limités, comme le séquençage de nouvelle génération (NGS) (Illumina, Oxford Nanopore, PacBio). Il est ainsi possible d'accéder simultanément à des informations génétiques sur des centaines ou des milliers de gènes, et donc de fournir des signatures génétiques de patients pour la médecine de précision, ou l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) digitale (BioRad, Raindance technologies, Stilla), qui permet de détecter des mutations très rares. "Ces systèmes commencent à être déployés en diagnostic et en

MICROFLUIDIQUE FLASH

orientation de traitement clinique (médecine de précision en cancérologie)", précise France Hamber.

## Des applications futures au plus proche du patient

L'automatisation et la miniaturisation qui caractérisent la microfluidique permettent d'envisager des systèmes de type "point of care" (au chevet du patient) ou portables, voire portés par le patient, pour son suivi et des diagnostics d'urgence sur site. Principalement au stade de la recherche, leur développement s'accélère depuis quelques années avec l'essor des systèmes connectés. "La microfluidique pourrait élargir le champ d'applications de ces systèmes, en permettant notamment des analyses biomoléculaires", souligne France Hamber.

La microfluidique pourrait aussi jouer un rôle important dans le domaine des implants. Dans la continuité des recherches menées sur les "organes sur puce", Fluigent participe actuellement au projet européen Myochip, le premier modèle complet de muscle *in vitro* vascularisé et innervé. L'entreprise française participe également au projet BIOART-LUNG 2020 visant à développer un poumon artificiel autonome, portatif et durable pour les patients souffrant d'hypertension pulmonaire terminale.

A noter un autre projet européen intéressant, dont Fluigent est coordonnateur : HoliFAB vise l'industrialisation de systèmes microfluidiques,

#### **FLUIGENT**

#### Des produits pour la recherche et l'industrie

Fondée en 2005, la société française Fluigent affiche une croissance annuelle de plus de 25 % avec 35 employés et des filiales en Allemagne et aux Etats-Unis. L'entreprise s'est rapidement imposée au niveau mondial comme un leader des technologies microfluidiques. Détentrice de plus de 10 brevets sur 4 produits, elle développe, fabrique, et commercialise des solutions innovantes pour diverses applications où le contrôle des fluides est essentiel. Fabriqués au Kremlin-Bicêtre (94), ses produits comprennent des dispositifs microfluidiques tels que des contrôleurs de pression uniques sur le marché, des dispositifs de contrôle (vannes, aiguillages) et de mesure de débit, complétés par des logiciels permettant de réaliser n'importe quelle expérience microfluidique.

Également disponibles en version OEM, tous ces produits sont exportés dans le monde entier vers des entreprises de tailles variées, notamment dans le domaine du diagnostic et de la cosmétique. Fluigent compte parmi ses clients les laboratoires des plus prestigieux centres de recherche et universités comme MIT, Princeton University, École Polytechnique et Tokyo University, mais aussi IBM ainsi que des start-up.

avec le passage de trois lignes pilotes (production d'organes sur puce par impression 3D et par moulage, et conception d'instruments intégrés) du niveau de maturité TRL4 à TRL7 (prototype en environnement opérationnel).

www.fluigent.com



### DOSAGE ULTRA PRECIS Application goutte à goutte.

Dans le domaine de l'ingénierie médicale, il est primordial de contrôler, réguler et doser les fluides de manière fiable et précise. Pour y parvenir, nous développons et fabriquons des composants et des systèmes sur mesure pour vos applications.

Découvrez comment vous pouvez vous appuyer sur l'expérience et le savoir-faire de Bürkert grâce à nos équipes de développement du SystemHaus. Notre objectif est de trouver la solution optimale à votre besoin en terme de technologie, délai et coût.

We make ideas flow.

www.burkert.fr

**DeviceMed** 5 2019 53

**FLASH** MICROFLUIDIQUE

## Micro-impression 3D : des applications de recherche extraordinaires

La polymérisation à deux photons permet de fabriquer des micro-pièces pour les besoins de la microfluidique notamment. Fabricant français de micro-imprimantes 3D à base de lasers picoseconde, Microlight3D a publié un livre blanc décrivant des applications de recherche étonnantes. En voici un extrait.



Le livre blanc original (http://bit.ly/ml3duflu) a été rédigé par Philippe Paliard, co-fondateur de Microlight3D et ingénieur applications senior.

Rappelons que la technologie de Microlight3D permet d'imprimer des microstructures 3D avec une résolution inférieure à 0,2 μm, soit une taille minimale d'écriture cent fois inférieure à celle des imprimantes 3D conventionnelles.

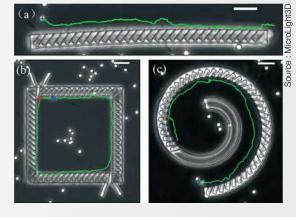
Les microstructures imprimées par ces machines laser peuvent s'insérer dans les canaux micro-fluidiques. Les chercheurs ont ainsi exploré de nouvelles techniques utilisant les capacités d'impression 3D de micro-objets.

### Des mélangeurs, nageurs et capteurs à l'échelle du micron

A partir de 2015 et 2017, les équipes de recherche du Professeur Chih-Lang Lin à l'Université Scientifique et Technologique de Taiwan et de Philippe Marmottant, chercheur au CNRS à l'Université Grenoble-Alpes, ont cherché à mélanger des fluides à l'intérieur des canaux micro-fluidiques.

(a)  $4.5\mu m$   $1.4\mu m$   $1.8\mu m$  x

Nano-maison de bactérie e-coli imprimée dans un matériau bio-compatible.



Déplacement (en vert) de billes de silice de diamètre 2 µm produit par des bactéries confinées en nano-maisons suivant une ligne, un carré, ou une spirale.

Le professeur Lin a réussi à imprimer une vis d'Archimède à l'intérieur d'un canal de 60 µm de large en polydimethylsiloxane (PDMS), pour créer un micro-mélangeur passif.

De son côté, Philippe Marmottant a imaginé des micro-capsules qui se transforment en micro-mélangeurs actifs dans un canal microfluidique, sous l'impulsion d'ondes acoustiques. Il conduit le projet européen ERC "Bubbleboost", qui cherche à étudier la propagation des micro-bulles dans les canaux micro-fluidiques. Son équipe a imprimé des capsules de seulement 20 µm de diamètre, permettant d'emprisonner une bulle d'air quand elles sont plongées dans un fluide. En envoyant une onde acoustique dans le canal, l'interface air/liquide à l'entrée de la capsule se met à osciller, ce qui crée un courant et génère un mélange efficace du fluide.

Ces microcapsules peuvent également être détachées du substrat auquel elles sont fixées pour créer des micro-nageurs, capables de se déplacer dans le canal grâce aux ondes acoustiques. Un tel micro-nageur pourrait transporter un médicament vers un organe précis, sans en atteindre d'autres. Les traitements seraient alors plus efficaces, tout en diminuant le risque d'effets indésirables.

L'équipe du Professeur Lin a également utilisé la micro-impression 3D pour créer un outil, semblable à un vantail de moins de 20  $\mu$ m de haut, permettant une mesure directe du courant dans un canal microfluidique. Une tige-ressort qui retient la structure autour de sa position d'équilibre mesure moins de 0,6  $\mu$ m de large! Le curseur est déplacé par le fluide tout en étant ramené par le ressort. Cet équilibre indique ainsi la vitesse du courant.

### Des nano-maisons pour capturer des bactéries... et créer un courant

Encore plus étonnant : l'équipe du Dr Hepeng Zhang à l'université Jiao Tong de Shanghai a imprimé en 3D des nano-maisons pour bactéries e-coli dans un matériau bio-compatible. Piégées dans ces structures, les bactéries génèrent alors un déplacement de fluide avec le mouvement de leur flagelle.

La disposition de plusieurs de ces maisons suivant différentes formes a permis de produire des courants linéaires, circulaires ou spiralaires générés par le bio-moteur ainsi réalisé.

Avec la commercialisation de la technologie innovante de Microlight3D, l'impression 3D de pièces microniques ouvre de nouvelles perspectives excitantes pour la science de demain. pr

www.microlight.fr

**FLASH MICROFLUIDIQUE** 

#### Les atouts de l'UGV face aux contraintes de la microfluidique

**Précision** - En microfluidique, la fabrication des vannes et des canaux nécessite une grande précision géométrique et dimensionnelle et doit offrir de très bons états de surface. Le recours à l'UGV (Usinage Grande Vitesse) plutôt qu'aux techniques d'usinage conventionnelles est particulièrement recommandé. En effet, la déformation et l'arrachement de la matière disparaissent au profit de phénomènes purement thermiques. Quant à la chaleur libérée lors de la formation du copeau, elle est évacuée avec ce dernier et n'a pas



le temps d'être transmise au matériau usiné. L'UGV permet donc d'usiner les matériaux les plus thermosensibles sans les endommager. Il n'entraîne pas de déformations mécaniques et ne modifie pas les

caractéristiques intrinsèques de la matière. En outre, il ne crée pas d'amorces de rupture et offre d'excellents états de surface. L'UGV permet aussi de réaliser de très petites formes complexes, de respecter des

Les fonctions de palpage 3D de préci-

sion des centres

d'UGV de Datron

des bruts en Z,

leur longueur.

corrigent les irréqu-

larités géométriques

garantissant ainsi la profondeur régulière

des canaux sur toute

précisions élevées dans les matériaux avant tendance à se déformer et de ne pas intégrer de polluants (huile).

Les solutions UGV de Datron sont tout à fait adaptées à la microfluidique. Ces machines sont dotées de broches haute fréquence qui permettent l'utilisation d'outils extrêmement fins. Les tables à vide garantissent un bridage sans déformation ni vibration. L'absence de dégagement de chaleur autorise la réalisation de canaux parfaits, même dans des plastiques très délicats. www.datron.fr

#### Electrovannes, pompes et systèmes personnalisés

**Actionneurs** - Fort de plus de 15 ans d'expérience en microfluidique, Bürkert conçoit des électrovannes et des pompes en s'attachant à respecter des critères essentiels du monde du microlitre. A savoir: la précision, la reproductibilité, la réduction du volume interne, la nettoyabilité, la résistance chimique des matériaux et la réduction de transfert de chaleur.

Parmi les électrovannes proposées, les modèles de type Flipper assurent une séparation complète du fluide et de l'actionneur, comme

vannes à membranes mais sans effet de pompe. Elles se distinguent par des temps de réponse courts et reproductibles, l'absence de pulsation et une consommation électrique réduite. Quant aux électrovannes à balancier de type Rocker, elles garantissent la séparation du fluide au travers d'une membrane, une étanchéité élevée, et une durée de vie particulièrement longue en raison de la masse extrêmement faible en jeu dans le mécanisme.

Le fabricant allemand propose aussi une micro-pompe à membrane auto-amorcante, adaptée aux applications avec de faibles débits continus de liquides, ainsi qu'un microdoseur employé pour le dosage de l'ordre du microlitre.

Ces produits sont complétés par des accessoires standards ou personnalisés, comme des collecteurs et des raccords UNF. Pour les solutions systèmes sur mesure, Bürkert France s'appuie sur le centre d'ingénierie de la maison mère (Systemhaus), qui intègre les capacités de



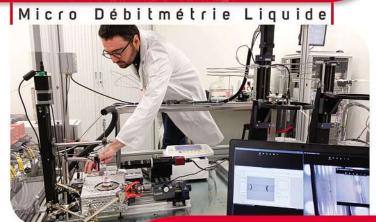
Solution de contrôle de pression sur mesure avec bus I2C.

prototypage, usinage, moulage, montage et essais. www.burkert.fr

#### CENTRE TECHNIQUE DES INDUSTRIES AREAULIQUES ET THERMIQUES

Référence Nationale en débitmétrie liquide, le CETIAT étalonne dès 17 µl.min<sup>-1</sup> (soit 1 ml.h<sup>-1</sup>) avec une incertitude ≥ ± 0,1% pour les :

- dispositifs médicaux (pousse-seringue, pompe péristaltique, analyseurs de pompes à perfusion...)
- débitmètre pour HPLC
- instruments de dosage, microréacteurs (microfluidique)





COTICO ÉTALONNAGE ACCRÉDITATION N° 2.21 HYGROMÉTRIE ÉTALONNAGE ACCRÉDITATION N° 2.1116 TEMPÉRATURE ÉTALONNAGE ACCRÉDITATION N° 2.58 ANÉMOMÉTRIE ÉTALONNAGE ACCRÉDITATION N° 2.1160 PRESSION ÉTALONNAGE ACCRÉDITATION N° 2.57 DÉBITMÉTRIE LIQUIDE ÉTALONNAGE ACCRÉDITATION N° 2.1124 DÉBITMÉTRIE GAZEUSE MULTI Essais accréditation n° 1-0021
ACTIVITES \* Portées disponibles sur www.cofrac.fr



## Le "risk-based-monitoring" : une solution adaptée au dispositif médical

Odile Capronnier, rédactrice médicale, membre du groupe AFCROs-DM Recommandé par les autorités, le monitoring basé sur le risque peut se révéler un processus efficace de surveillance d'une investigation clinique, notamment pour les dispositifs médicaux. Bien maîtrisé, il permet d'optimiser la qualité des données, tout en réalisant des économies.

es procédures de contrôle qualité classiquement mises en place dans les essais cliniques sont un monitoring total, qui consiste à comparer toutes les données collectées à celles des documents source. Cette stratégie de surveillance, si elle assure un haut niveau de qualité, mobilise énormément de ressources et de temps: processus bien souvent disproportionné au regard du gain de qualité obtenu.

En 2013, la Food and Drug Administration a publié un texte d'orientation recommandant de privilégier l'efficience du contrôle des données plutôt que l'exhaustivité. Ce monitoring adaptatif basé sur le risque, ou risk-based monitoring (RBM), est également promu par la European Medicine Agency et a été intégré aux Bonnes Pratiques Cliniques depuis 2016 (ICH E6 R2).

### Analyser les risques et améliorer la réactivité

La réussite du RBM repose sur la réalisation d'une analyse de risque, préalable indispensable à tout projet. Au cours de cette étape, une équipe pluridisciplinaire issue du monitoring, du data-management et de la qualité, spécifie des indi-

cateurs clés, ou *key risk indicators* (KRI). Les data-managers programment ensuite les algorithmes de calcul des KRI en fonction des spécifications. Les différentes données à compiler sont issues de la base administrative, de la base de données cliniques et des enregistrements de dispositifs médicaux communicants le cas échéant (capteurs d'activité, de glycémie, de rythme cardiaque...). Si certaines données ne sont pas contrôlées, c'est que l'analyse de risque a révélé qu'elles ont un impact négligeable sur les principaux résultats de l'étude.

Les KRI peuvent être liés au recrutement des patients (nombre d'inclusions, de randomisations, de patients identifiés mais non inclus), aux déviations au protocole (non-respect des critères de sélection), à la validation des données (nombre de queries, émises, en cours, clôturées, temps de réponse aux queries...), à la vigilance (nombre d'évè-



Odile Capronnier

nements indésirables, taux d'évènements graves...), ou enfin au critère principal. En particulier, le nombre de données manquantes doit être surveillé, pour éviter d'avoir à appliquer des modèles d'imputation au moment des analyses et de générer des critiques sur la robustesse des données.

Ces facteurs de risque sont édités de façon automatique et analysés à distance par un attaché de recherche clinique (ARC) ou un chef de projet : c'est le monitoring centralisé, ou remote monitoring. Des actions correctives et/ou préventives sont alors déclenchées en fonction du niveau de criticité atteint: appels téléphoniques, visites sur site, formations... Par la centralisation et l'homogénéisation du monitoring, le RBM permet de réaliser des actions sur plusieurs sites en même temps, et d'assurer une bonne réactivité. De plus, l'évolution dans le temps des indicateurs de chaque centre permet de mesurer l'efficacité des mesures. Les actions à déclencher en fonction du niveau des KRI, ainsi que les éventuels processus d'escalade, sont prédéfinis dans le guide de monitoring.

## Un RBM bien mené contribue à maîtriser les coûts

Au-delà d'une bonne préparation en amont, les clés du succès d'un RBM dépendent de l'implication des différents intervenants. En particulier, les centres d'investigation doivent être informés de la stratégie de monitoring mise en place, car ils sont au cœur du système. Si les données ne sont pas saisies régulièrement dans le cahier d'observation électronique (electronic case report form ou eCRF), les algorithmes tournent à vide et les ARC centraux n'ont plus de visibilité sur la qualité de l'étude. En contrepartie, le RBM permet de limiter les visites sur site aux centres investigateurs à risque élevé et de privilégier les contacts téléphoniques pour les centres à risque limité. Un des avantages du RBM pour le promoteur est ainsi la réduction des coûts de monitoring, d'honoraires médecins ou de surcoûts

56 5 2019 DeviceMed

hospitaliers (gain de temps pour les investigateurs ou les techniciens de recherche clinique), mais aussi de data-management (moins de corrections à intégrer).

Mais cet aspect budgétaire ne doit pas être la motivation première. L'objectif majeur du RBM est bel et bien l'obtention d'une base de données fiable et pertinente pour répondre aux questions du protocole, et *in fine* de produire des données cliniques de qualité pour alimenter les dossiers réglementaires. En effet, le RBM permet de mieux détecter et anticiper les éventuels risques ou failles concernant la véracité et la robustesse des données.

### Une stratégie adaptée aux études sur dispositifs médicaux

Prenons le cas d'une étude de suivi clinique post-commercialisation (PMCF ou post market clinical follow up) pour un lecteur glycémique communicant, avec recueil des données par eCRF. Les premiers indicateurs analysés seront ceux liés au recrutement et aux données à l'inclusion, en axant la surveillance sur le dispositif : éventuelles difficultés d'implantation de l'aiguille, problèmes de paramétrage de l'enregistreur, batterie défectueuse, défauts dans le téléchargement des données recueillies par le lecteur...

Si les problèmes détectés sont des cas isolés, alors une formation adaptée au centre, ou au prestataire

#### e/Me

#### INFO

Pour Odile Capronnier, le RBM est à promouvoir dans tous les projets, notamment ceux impliquant des dispositifs médicaux. En particulier, la maîtrise des coûts est souvent un atout majeur pour des promoteurs industriels de petite ou moyenne taille, comme la majorité des fabricants français. De plus, les données issues du dispositif, quand elles existent, permettent de paramétrer des KRI pertinents.

de santé à domicile, ou au patient lui-même, pourra être proposée. S'ils sont généraux, ils pourront signaler un défaut sur un élément du dispositif ou une incompréhension sur une notice et nécessiter une action globale. L'observance des patients aux procédures du protocole et à la bonne utilisation du dispositif pourra aussi être surveillée et corrigée rapidement si besoin.

Dans le cas de dispositifs implantables destinés à durer de nombreuses années, comme les prothèses articulaires, le RBM aide à maintenir l'implication des centres sur le long terme pour recueillir les données cliniques. Il permet également de surveiller les principaux critères de performance et de sécurité, en particulier le taux de reprise chirurgicale au cours de la phase post-opératoire. Bien évidemment, les indicateurs concernant la matériovigilance sont essentiels afin de détecter au plus tôt d'éventuels problèmes sanitaires, comme ce fut le cas pour les prothèses de hanche à couple de friction métal-métal dans les registres de suivi.

Le RBM apparaît ainsi comme un processus dynamique de surveillance d'une investigation clinique, qui permet d'optimiser la qualité des données quel que soit le type d'étude, avec souplesse et réactivité, tout en maîtrisant les coûts : des avantages utiles à toutes les étapes du cycle de vie d'un dispositif médical.

www.afcros.com



Contact: Sophie FERTAT, Directrice commerciale sophie.fertat@multihealthgroup.com
01 80 13 14 70



**GROUPE MULTIHEALTH** 

**DeviceMed** 5 2019 57

## Comment anticiper la disponibilité des données cliniques d'un DM ?

Jean-Pierre Meunier, MD, Directeur Associé de la CRO Axonal-Biostatem Le RDM, qui entrera en application en mai 2020, définit l'exigence de données cliniques mais il ne donne pas de clés pratiques pour les produire. Dans cet article, Jean-Pierre Meunier recense les premières démarches à effectuer avant de procéder à une investigation clinique.



Jean-Pierre Meunier

e Règlement européen DM 2017/745 (RDM) stipule l'obligation pour un fabricant d'apporter la démonstration de la conformité de son dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances, cette démonstration devant comprendre une « évaluation clinique » (Chap. II, Art.5, §3). Cette exigence s'applique à tous les dispositifs médicaux, quelle que soit leur classe.

Le RDM a précisé la définition de deux notions importantes en lien avec l'évaluation clinique :

- les « performances cliniques » : elles traduisent la capacité d'un dispositif, du fait de tout effet médical direct ou indirect résultant de ses caractéristiques techniques ou de son fonctionnement, y compris en matière de diagnostic, à atteindre sa destination telle qu'indiquée par le fabricant et à produire de ce fait un bénéfice clinique pour les patients, lorsque ce dispositif est utilisé comme prévu par le fabricant;
- et le « bénéfice clinique »: il se traduit par une incidence positive d'un dispositif sur la santé d'une personne physique, par un ou des résultats cliniques significatifs, mesurables et pertinents pour le patient, y compris les résultats en matière de diagnostic, ou bien par une incidence positive sur la prise en charge de la santé du patient ou plus globalement sur la santé publique.

Autrement dit, quel que soit le degré d'innovation technique d'un dispositif, l'évaluation clinique de-

vra démontrer un intérêt pertinent, direct et significatif pour les patients, voire pour les professionnels de santé et le système de soin.

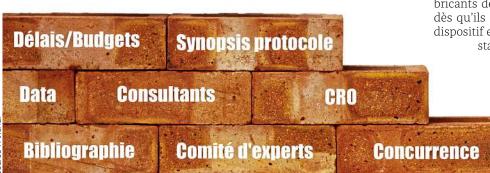
## Aucune précision quant à la collecte des données cliniques exigées

Un fabricant doit s'interroger en premier lieu sur les données cliniques déjà disponibles dans l'environnement du produit et sur celles à générer pour son dispositif. Dès ce stade, il faut souligner que ces données ne seront pas nécessairement de nature identique, selon qu'il s'agisse d'obtenir le marquage CE, le remboursement ou de répondre aux attentes d'un suivi clinique après commercialisation (SCAC). Elles varient naturellement aussi selon la classe du dispositif.

Pour mémoire, rappelons que les données attendues sont définies dans le RDM au Chapitre VI (Évaluation clinique et investigations cliniques), dans l'Annexe XIV (Évaluation clinique et SCAC) et dans l'Annexe XV (Investigations cliniques). Le fabricant connaît donc en théorie les exigences auxquelles il doit se soumettre mais force est de reconnaître que sur le plan pratique, aucune solution concrète ne lui est proposée. Il lui incombe en effet de déterminer lui-même le type de données à produire et la méthodologie de recueil et d'analyse, lesquels dépendent de l'environnement du DM et des données déjà disponibles. Il doit également défendre ses choix. Cette démarche doit être proactive et spécifique à son dispositif; il lui faut aussi recueillir les données disponibles sur toutes les solutions déjà existantes revendiquant les mêmes indications (autre DM, médicament...).



Une évaluation clinique se construit à partir de différents éléments indispensables à sa réussite



### Premières actions indispensables au lancement d'une évaluation clinique

Il est tout d'abord fortement recommandé aux fabricants de se préoccuper des données cliniques dès qu'ils définissent le positionnement de leur dispositif et leur stratégie d'accès au marché. A ce stade, l'environnement concurrentiel commence à être connu et l'industriel pressent quelles données et quelles études seront nécessaires pour l'accès au marché. Si cela s'avère comparate de la s'avère comparate de la s'avère comparate de la s'avère comparate de la s'avère de la s'avère de la s'avère comparate de la s'avère de la s'avère comparate de la s'avère de la s'avère comparate de la s'avère de la s'

ché. Si cela s'avère complexe et indécis il doit se faire aider par des professionnels compétents sur ces sujets.

58 5 2019 DeviceMed

Il convient aussi de rechercher des expertises cliniques auprès des médecins et/ou chirurgiens experts du domaine thérapeutique concerné par le dispositif. Si le fabricant a un partenariat privilégié avec l'un d'entre eux car il a participé au développement de son dispositif, cela ne suffira pas. Rapidement il sera nécessaire de s'appuyer sur un comité de plusieurs experts pour discuter de l'intérêt du dispositif au plan médical, certains pouvant se situer dans un autre pays que la France si cela est pertinent.

La deuxième action consiste à maîtriser son environnement concurrentiel et à constituer une documentation la plus complète possible sur les données cliniques du contexte concerné. Une analyse bibliographique quasi exhaustive est nécessaire. Il faut disposer des recommandations professionnelles souvent édictées par les sociétés savantes et rechercher les données cliniques publiées, les résumés des études réalisées par la concurrence, en particulier pour l'accès au remboursement.

Une fois que le fabricant dispose du comité d'experts et des données publiées, il peut commencer à définir les données cliniques qui seront nécessaires, et à concevoir un plan d'investigation clinique. C'est alors qu'il devra aussi impliquer un consultant externe et/ou une CRO pour participer à la réflexion, apporter une expertise méthodologique, une expérience utile à la faisabilité et des

#### INFO

Axonal-Biostatem est un prestataire de services spécialisé dans la mise en oeuvre d'investigations cliniques interventionnelles et d'études ou collectes de données en vie réelle. Deuxième CRO à capital français, la société emploie plus de 70 personnes. Son atout est de pouvoir intervenir tout au long du cycle de vie d'un DM, des premières évaluations cliniques de preuve de concept aux études post-enregistrement (SCAC/PMCF, HAS), en passant par les études en vue d'une demande de remboursement.

estimations budgétaires. Quand il aura défini son synopsis de protocole, il saura les données à générer, selon quelle méthodologie, et les résultats à produire, dans quel délai et pour quel coût. A partir de ce moment-là, il disposera d'une base solide permettant des discussions précoces avec l'Organisme Notifié et avec les autorités.

En conclusion, il est indispensable d'anticiper au maximum les actions permettant de disposer de données cliniques, et souvent de s'appuyer sur des expertises externes pour être pertinent et plus rapide.

www.axonalbiostatem.com



The European partnering event

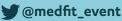
for innovation partnerships and investment rounds in the MedTech, diagnostic and digital health sectors

June 30th & July 1st 2020 **GRENOBLE, France** 

4<sup>th</sup> edition

www.medfit-event.com











Institutional partners:





700+ delegates



countries represented



3,000+ meetinas generated



exhibitors



panellists



pitchers













#### MENTIONS LÉGALES

Année 12 I Numéro 5

#### **RÉDACTION:**

TIPISE SAS: 33 Rue du Puy-de-Dôme,

F-63370 Lempdes Tél.: +33 4 73 61 95 57, info@devicemed.fr www.devicemed.fr

Numéro RCS Clermont-Ferrand: 830 961 736 N° TVA intracommunautaire: FR 61 830 961 736

Directrice de publication et DPO: Evelyne Gisselbrecht, evelvne.aisselbrecht@devicemed.fr

Rédacteur en chef : Patrick Renard, patrick.renard@live.fr, Tél: +33 6 48 48 09 32

Secrétariat de rédaction : Laurence Jaffeux, laurence.jaffeux@devicemed.fr

Ont participé à ce numéro : Odile Capronnier, Karim Chibane, Stéphanie Combes, Jean-Baptiste Guillaume, Achille Lerpinière, Jean-François Menudet, Jean-Pierre Meunier, Frédéric Mirguet, Bob Reese, Vincent Rietsch, Guillaume Santiago, Cécile Théard-Jallu et Kvun Thibaut.

#### **EDITION:**

#### Siège de l'éditeur :

TIPISE SAS, 33 rue du Puy-de-Dôme, F-63370 Lempdes,

Tél.: +33 4 73 61 95 57. Fax: +33 4 73 61 96 61

#### PRODUCTION / IMPRESSION:

Maquette: Responsable: Daniel Grimm, +49 (0)931 418 22 47

Production: Franz Fenn, franz.fenn@vogel.de

#### Impression:

Vogel Druck und Medienservice GmbH, D-97204 Höchberg Imprimé en Allemagne

#### PUBLICITÉ / ABONNEMENT :

#### **PUBLICITÉ:**

Evelyne Gisselbrecht, evelyne.gisselbrecht@devicemed.fr Laurence Jaffeux, laurence.jaffeux@devicemed.fr

Tarifs de publicité en vigueur : tarifs de 2019

#### **ABONNEMENT:**

Par e-mail à : info@devicemed.fr ou par fax au: +33 4 73 61 96 61

#### Abonnement en ligne:

www.devicemed.fr

#### DeviceMed paraît six fois dans l'année. Manuscrits :

La rédaction n'est pas responsable des manuscrits qui lui sont adressés. Sans versement de frais de port, ils ne sont pas retournés.

#### Copyright:

© The French language edition of DeviceMed is a publication of TIPISE SAS, licensed by Vogel Communications Group GmbH & Co. KG, 97082 Wuerzburg/Germany. © Copyright of the trademark « DeviceMed » by Vogel Communications Group GmbH & Co. KG, 97082 Wuerzburg/Germany.

Juridiction de Clermont-Ferrand compétente pour tout litige.



#### Index des sociétés

A	M
AER Bourgogne-	Matrix Requirements 13
Franche-Comté26	MicroLight3D54
AFCROs 56	MedFIT59
Albhades 44, 51	Medicalps 11
<b>Anton Paar 2</b> , 51	MediNov
Arburg 43	Micronora 10, 13
Asica-Groupe Prenveille 9	Mikron 17
Axonal58	MIP Medical37
	MultiHealth Group 57
В	
Blaser Swisslube 25	0
Bürkert France 53, 55	Onlynnov22
С	P
Cetiat 55	Plastipolis
Covartim	Pôle des Microtechniques. 12
CVA Technology 27, 29	Portescap11
277 Toolinology 27, 20	Progress Silicones 31
D	Purelab Plastics 36
De Gaulle Fleurance 22	
Datron	Q
Dukane40	Qualnet
E	R
Eff'Innov Technologies 21	<b>RJG France 23,</b> 38
EMDE MouldTec 29	Röchling Medical 41
EPHJ62	Ruetschi Technology40
Emerson 43	
Ercé Médical 33, 39	S
Eurofins 46	S.I.S.E
Evamed Flap	SNITEM9
	Starlim-Sterner 27
F	<b>Sterne 3</b> , 28
Faiveley Plast35	Supermétal 8
<b>Filab47</b> , 50	-
Fischer Connectors 5	T
Fluigent 52	T4M 1–19–20
	Temis Santé 10, 15
G	Top Clean Packaging 32 <b>Transluminal 47</b>
Green Plastique Solutions . 42	Transiummai47
Grenoble INP – Esisar 18	U
Günther France 42	Usiplast Composites 33
н	Colpidat Compositor 11100
	V
Health Data Hub 16	Vêpres 7
Human Design Group 24	
I	W
l2s9	Wacker
IAC Partners 6	Werth France49
Icare 48	
Igus 41	
Implants61	Annonceurs en gras





# EPHJ

LE MONDE DE LA HAUTE PRÉCISION

16-19 JUIN 2020 PALEXPO GENÈVE

800 EXPOSANTS

20'000
VISITEURS PROFESSIONNELS

