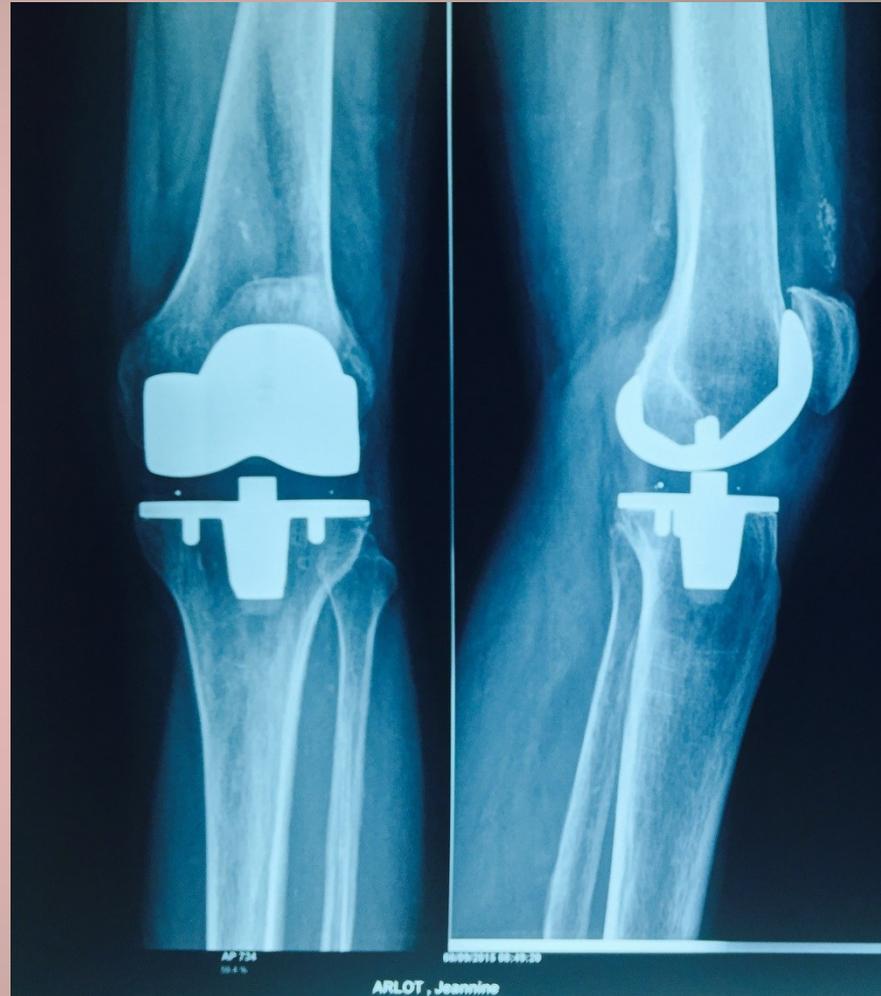




Biomatériaux

Pascale VIGNERON

UMR 7338 Biomécanique et Bioingénierie



ANF La mécanique et le monde du vivant

Carqueiranne

Mercredi 20 octobre 2021



Biocompatibilité

I-INTRODUCTION - les premières « prothèses »



Chirurgie dentaire sur une momie,
≈ 1000 ans avant JC



Orteil artificiel sur une momie,
≈ 1000 ans avant JC



Bras artificiel de Götze, moyen-âge



Jambe en bois articulée, XVI^e siècle



Masque de contention,
1^{ère} guerre mondiale



Prothèse de hanche
des frères Judet,
1946 (methacrylate)

Prothèse: dispositif de remplacement ou consolidation d'un membre ou d'un organe par un appareillage approprié, mais aussi dispositif implanté dans l'organisme pour suppléer un organe défaillant ou manquant permettant de restaurer une fonction qui est compromise

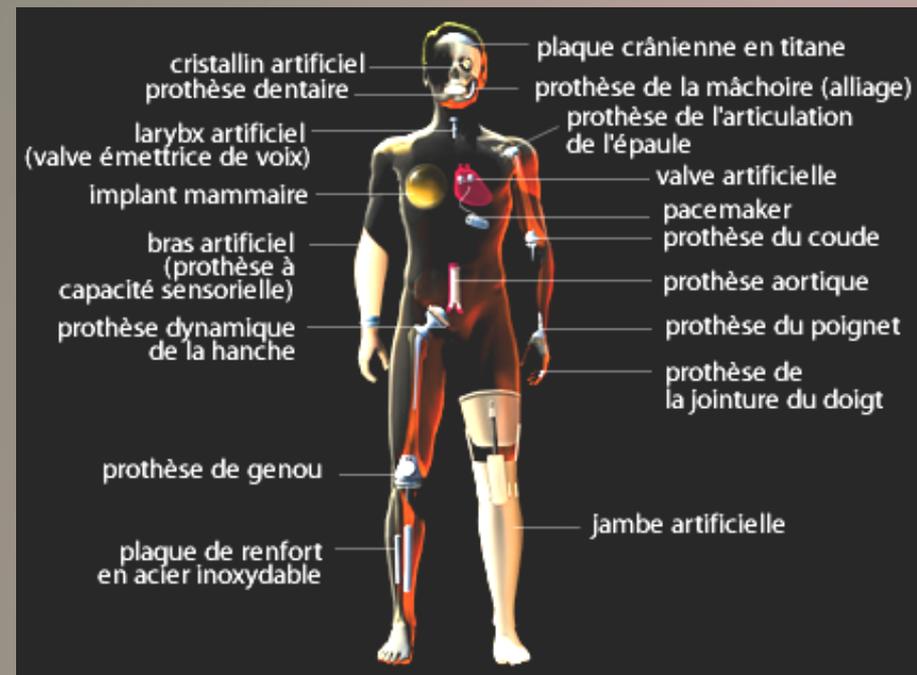
Définition du **biomatériau** d'après la Société Européenne des Biomateriaux, Conférence de consensus de Chester, 1986:

« matériau non vivant utilisé dans un dispositif médical et destiné à être mis au contact de tissus biologiques »

Définition d'un dispositif médical selon le règlement européen DM 2017/745 (entré en vigueur mai 2020, qui abroge le règlement 93/42/CEE) :

«Un dispositif médical (DM) correspond à tout **instrument, appareil, équipement, matière, produit** (à l'exception des produits d'origine humaine), y compris les **accessoires** et **logiciels**, utilisé seul ou en association, à des fins médicales chez l'homme, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques»

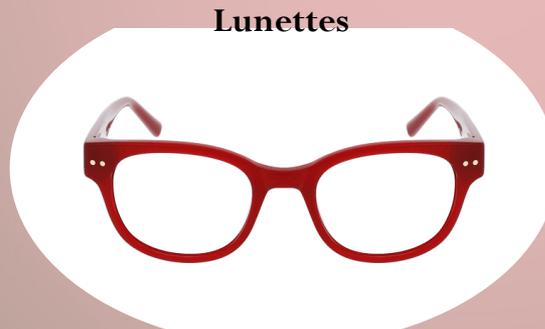
I-INTRODUCTION - quelques exemples de DM et chiffres



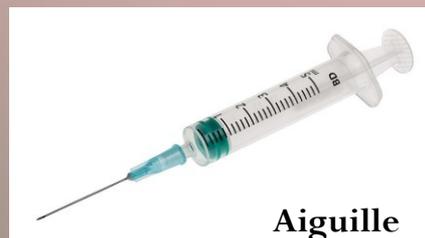
Type de prothèse	Implantations par an
prothèses de genou	80 000
stimulateurs cardiaques	65 000
prothèses mammaires	70 000
prothèses de hanche	120 000
produits de comblement de rides	600 000 seringues
implants intra-oculaires	600 000
lentilles de contact	≈ 3 millions de porteurs



Échographe, Socimed



Lunettes



Aiguille

>1000 entreprises dans le domaine des DM en France
CA > 20 milliards d'€

A. Propriétés chimiques

Être dénués de **toxicité** vis-à-vis des tissus vivants (au niveau cellulaire, tissulaire et de l'organisme)

Capables de **résister à la corrosion** des tissus biologiques, et aux activités physiologiques susceptibles de provoquer une usure et une destruction préjudiciables au fonctionnement mécanique des matériaux (utilisation sous contrainte biologique, exemple: la bouche, non stérile)

B. Propriétés mécaniques

Posséder des **propriétés biomécaniques adaptées à l'utilisation**: résistance à la flexion, à la torsion, à l'étirement, élasticité, rigidité ou de perméabilité

Pouvoir **être modelés** sous une forme convenable et conserver cette forme,

Ces propriétés doivent perdurer pendant une période $>$ à l'espérance de vie du patient

➔ être stérilisables !

4 grandes familles:

- les métaux
- les céramiques
- les polymères synthétiques
- les biomatériaux d'origine naturelle

Titane et acier inoxydable

(Cr, Co, Mo, Ni, Nb, Ta, V....)



Prothèse de hanche



Pacemaker



Prothèse de genou



Vis, plaque, broche



Implant dentaire



Chirurgie du rachis



Couronne dentaire

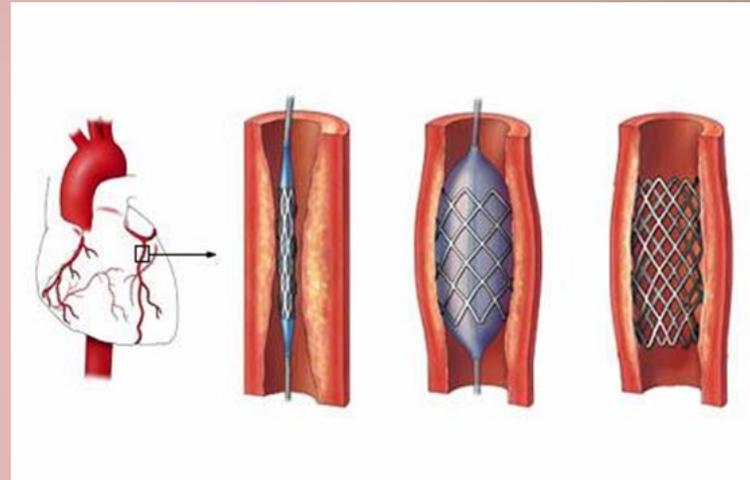
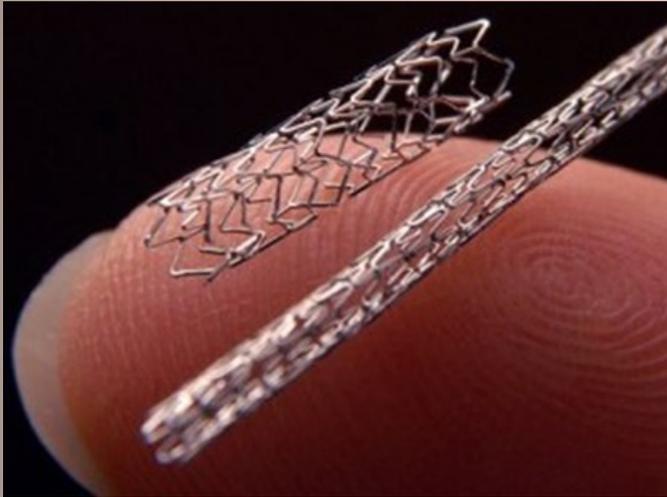


Ancillaire chirurgical

Cas particulier du Nitinol

(alliage NiTi)

les stents



alliage à mémoire de forme

Zircone et Alumine



Prothèse hanche



Implant dentaire



Prothèse dentaire

II-LES BIOMATERIAUX - les polymères

plexyglass
(PMMA)



Cristallin artificiel

polyéthylène
(PE)



Prothèse de genou

polyamide
(nylon)



Appareil dentaire

PVC

(chlorure de polyvinyle)



Sonde intubation

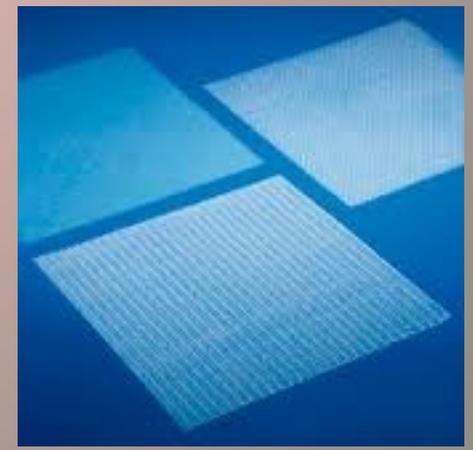
polyester
(Dacron)



Prothèses vasculaires

téflon
(PTFE)

polypropylène



Prothèse abdominale

silicone



Lentilles de contact



Implants mammaires



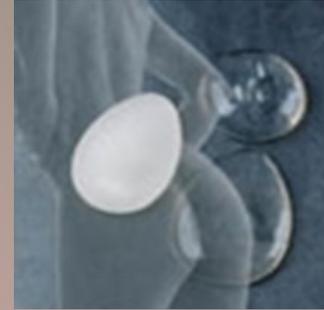
Pansement



Sondes



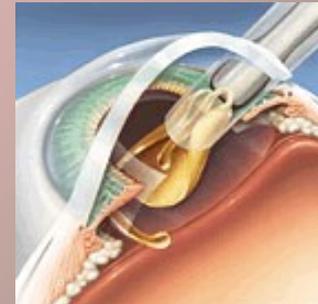
Mollets



Fessiers



Testicules



Cristallin artificiel

Acide polylactique (PLA)

Acide polyglycolique (PLG)

Poly caprolactone (PCL))



Fil de suture



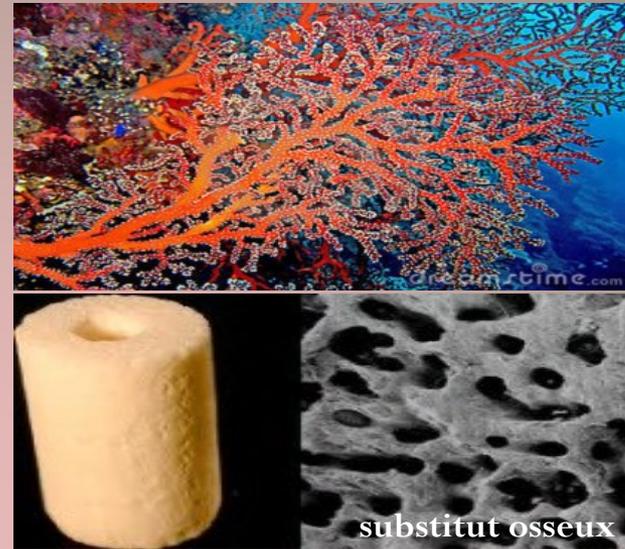
Vis

II-LES BIOMATERIAUX - les biomatériaux d'origine naturelle



substitut osseux

Hydroxyapatite
(phosphate de calcium, bœuf)



substitut osseux

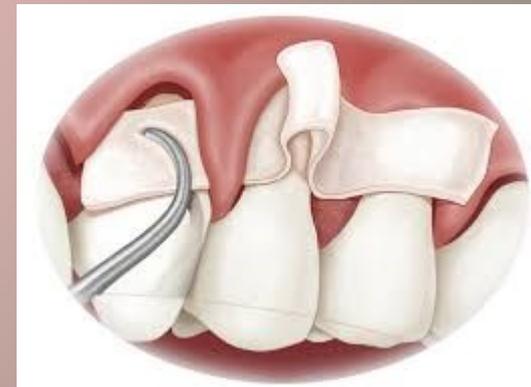
Corail
(carbonate de calcium)



Valve aortique
(porc) (CHUV)



Membrane collagène
(porc, boeuf)



II-LES BIOMATERIAUX - exemple de la soie pour les prothèses nerveuses

La soie



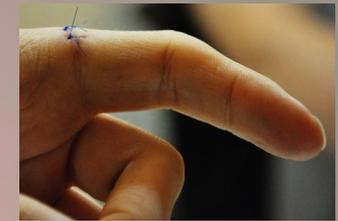
Le ver à soie (*Bombyx*)



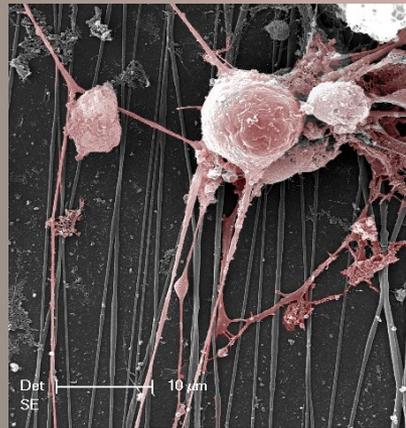
Traitement des
cocons



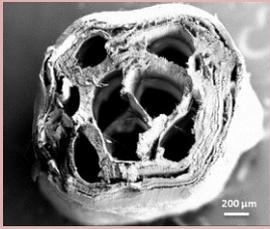
Textiles en soie



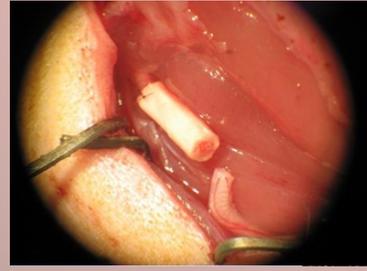
Fils de suture en soie



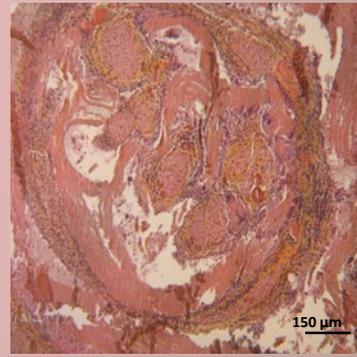
Culture de neurones
sur des nanofibres de fibroïne
de soie electrospinnées



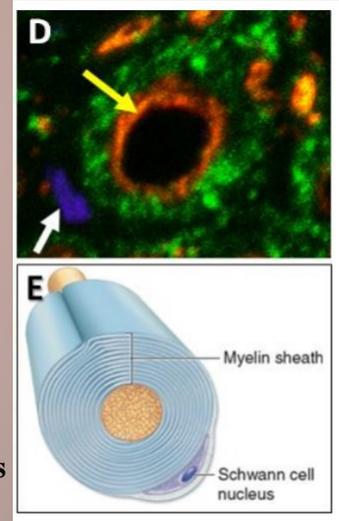
Tube en soie



Grefe chez le rat,
nerf sciatique



Colonisation du nerf
artificiel par des neurones
et cellules de Schwann



Complementary effects of two growth factors in multifunctionalized silk nanofibers for nerve reconstruction, T.M. Dinis, G. Vidal, R.R. Jose, P. Vigneron, D. Bresson, V. Fitzpatrick, F. Marin, D. L. Kaplan and C. Egles, PlosOne PLoS One. 2014 Oct 14;9(10)

A functionalizable nerve graft design based on an organized electrospun silk fibroin nanofiber biomaterial for peripheral nerve regeneration, K A Belanger, Thèse de doctorat l'UTC, 2017

La directive européenne DM 2017/745 fixe les règles de classification des dispositifs médicaux (=classes de risques)

Classe I	Risque potentiel faible (instruments chirurgicaux réutilisables, DM non invasifs et invasifs à usage temporaire)
Classe IIa	Risque potentiel modéré (DM invasifs à court terme et DM invasifs de type chirurgical à usage unique)
Classe IIb	Risque potentiel élevé (DM invasifs à long terme)
Classe III	Risque potentiel critique (DM implantables résorbables ou à long terme en contact avec le cœur, le système circulatoire ou le système nerveux central)

Temporaire: moins de 30 minutes, à court terme: 30 jours maximum, à long terme: plus de 30 jours

La mise sur le marché des DM est soumise à **un marquage CE préalable**.

Le marquage CE est **apposée par le fabricant** qui constitue un dossier technique démontrant la sécurité et la qualité du DM.

La conformité du DM par rapport aux exigences européennes **DM 2017/745/UE** est évaluée par un organisme notifié (GMED), désigné par l'autorité compétente en France: ANSM.

Le nouveau règlement européen permet de renforcer la sécurité, la qualité, les performances et la transparence des DM durant tout leur cycle de vie. Les règles de classes de risque sont durcies, et de nouveaux produits sont maintenant concernés par ce règlement.

L'ANSM a également pour mission la surveillance des DM.

« capacité d'un matériau à être utilisé avec une réponse de l'hôte appropriée dans une application spécifique »

BIOCOMPATIBILITÉ PASSIVE

- Tolérance, pas de réaction du tissu
→ inertie du matériau

non toxique, non irritant, non cancérigène,
non mutagène, résistant à la corrosion

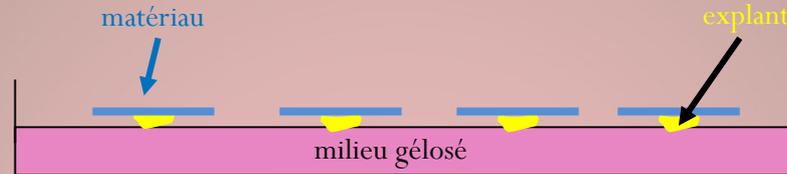
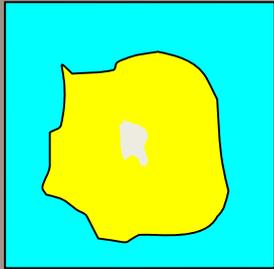


BIOCOMPATIBILITÉ ACTIVE

- Incorporation active du matériau
→ réaction du tissu vivant

Ex: colonisation ou absence d'adhésion des cellules,
réaction inflammatoire qui va permettre la
biodégradation du matériau

Cultures organotypiques -embryon de poulet ou tissu murin-



Migration cellulaire

→ calcul de la surface du voile

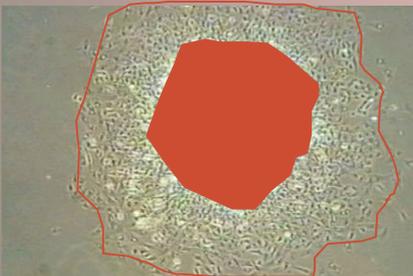
Adhésion cellulaire

→ cinétique de détachement

Prolifération cellulaire

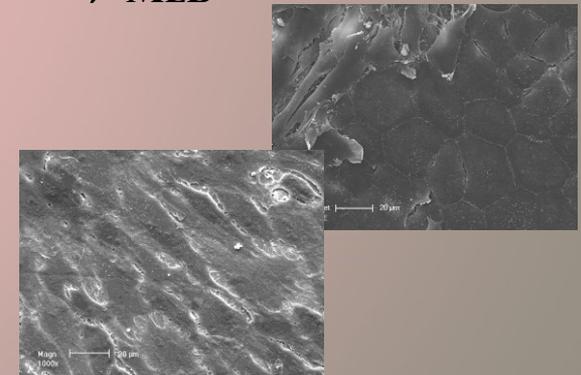
→ nombre de cellules/implant

→ densité



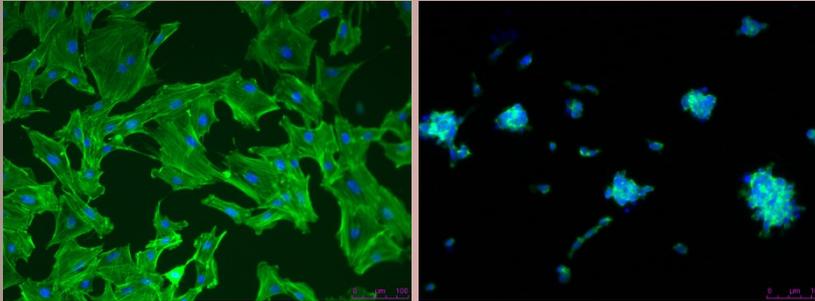
Morphologie cellulaire

→ MEB

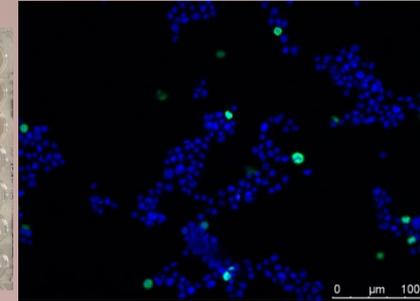
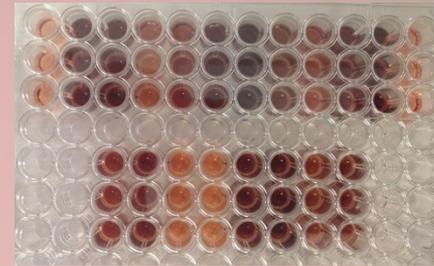


Comportement des organes concernés par le site d'implantation

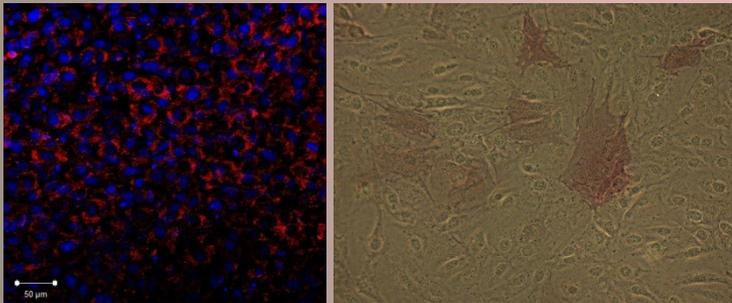
Cultures de cellules -lignées et cultures primaires-



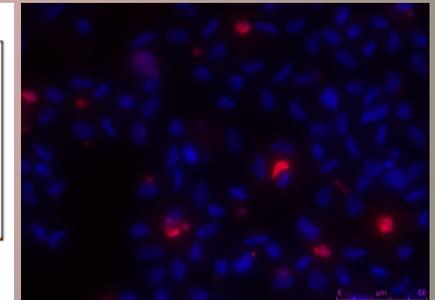
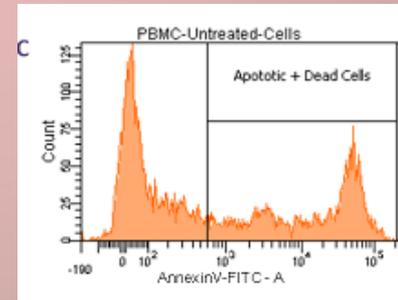
Adhésion



Prolifération



Différenciation



Apoptose

Cytocompatibility of titanium metal injection molding with various anodic oxidation post-treatments, C. Demangel, D. Auzene, J.L Duval, P. Vigneron, M.D. Nagel, J.C Puippe, Materials Science and Engineering C, 32(7), p.1919-1925 (2012)

Measurement of cytotoxicity and irritancy potential of sugar-based surfactants on skin-related 3D models. Lu B, Miao Y, Vigneron P, Chagnault V, Grand E, Wadouachi A, Postel D, Pezron I, Egles C, Vayssade M. Toxicol In Vitro. 2017 Apr;40:305-312

Norme ISO 10993 Evaluation biologique des dispositifs médicaux

- ▶ ISO 10993-1: Évaluation et essais
- ▶ ISO 10993-2: Exigences concernant la protection des animaux
- ▶ ISO 10993-3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction
- ▶ ISO 10993-4: Choix des essais concernant les interactions avec le sang
- ▶ ISO 10993-5: Essais concernant la cytotoxicité in vitro
- ▶ ISO 10993-6: Essais concernant les effets locaux après implantation
- ▶ ISO 10993-7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène
- ▶ ISO 10993-8: Sélection et qualification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques
- ▶ ISO 10993-9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation
- ▶ ISO 10993-10: Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée
- ▶ ISO 10993-11: Essais de toxicité systémique
- ▶ ISO 10993-12: Préparation des échantillons et matériaux de référence
- ▶ ISO 10993-13: Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères
- ▶ ISO 10993-14: Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques
- ▶ ISO 10993-15: Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages
- ▶ ISO 10993-16: Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables
- ▶ ISO 10993-17: Établissement des limites admissibles des substances relargables en utilisant l'évaluation des risques relatifs à la santé
- ▶ ISO 10993-18: Caractérisation chimique des matériaux
- ▶ ISO 10993-19: Caractérisations physicochimique, morphologique et topographique des matériaux
- ▶ ISO 10993-20: Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux
- ▶ ISO 10993-22: Caractérisation chimique des nanomatériaux

En 2021:

ISO 10993-23:2021

Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 23: Essais d'irritation

III-LA BIOCOMPATIBILITE - évaluation biologique des dispositifs médicaux-norme ISO10993

Selon ISO 10993-part1: évaluation et essais

Nature du contact		Durée du contact*								
		Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation ou réactivité intra cutanée (aigüe)	Toxicité systémique (aigüe)	Toxicité Subchronique (subacute toxicity)	Génotoxicité	Implantation	Hémocompatibilité	
Dispositif de surface										
Peau intacte	A	X	X	X						
	B	X	X	X						
	C	X	X	X						
Membrane de la muqueuse	A	X	X	X						
	B	X	X	X	O	O			O	
	C	X	X	X	O	X	X		O	
Surface abimée	A	X	X	X	O					
	B	X	X	X	O	O			O	
	C	X	X	X	O	X	X		O	
Dispositif à communication externe										
Vaisseaux sanguins, indirecte	A	X	X	X	X					X
	B	X	X	X	X	O				X
	C	X	X	O	X	X	X		O	X
Tissus/os /dentine	A	X	X	X	O					
	B	X	X	X	X	X	X		X	
	C	X	X	X	X	X	X		X	
Sang circulant	A	X	X	X	X			O*		X
	B	X	X	X	X	X	X		X	X
	C	X	X	X	X	X	X		X	X
Implant										
Tissus/os	A	X	X	X	O					
	B	X	X	X	X	X	X		X	
	C	X	X	X	X	X	X		X	
Sang	A	X	X	X	X	X			X	X
	B	X	X	X	X	X	X		X	X
	C	X	X	X	X	X	X		X	X

*Durée de contact:

A - limité (≤ 24 h)

B - prolongé (> 24 h jusqu'à 30 jours)

C - permanent (>30 jours)

X = ISO Tests d'évaluation à prendre en considération

O = Tests supplémentaires peuvent être applicables

Remarque * pour tous les dispositifs utilisés hors du corps humain

La biocompatibilité ne peut être évaluée que par un ensemble de tests!

Exemple d'évaluation selon: ISO 10993-part5: cytotoxicité in vivo

➔ Etude de la toxicité des pigments de tresses chirurgicales:



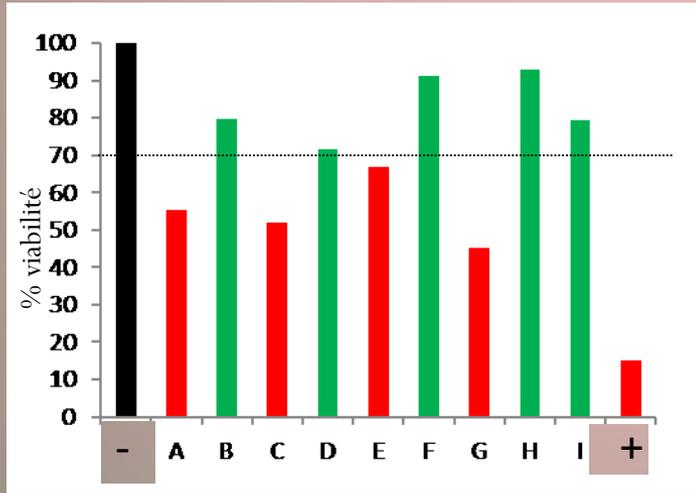
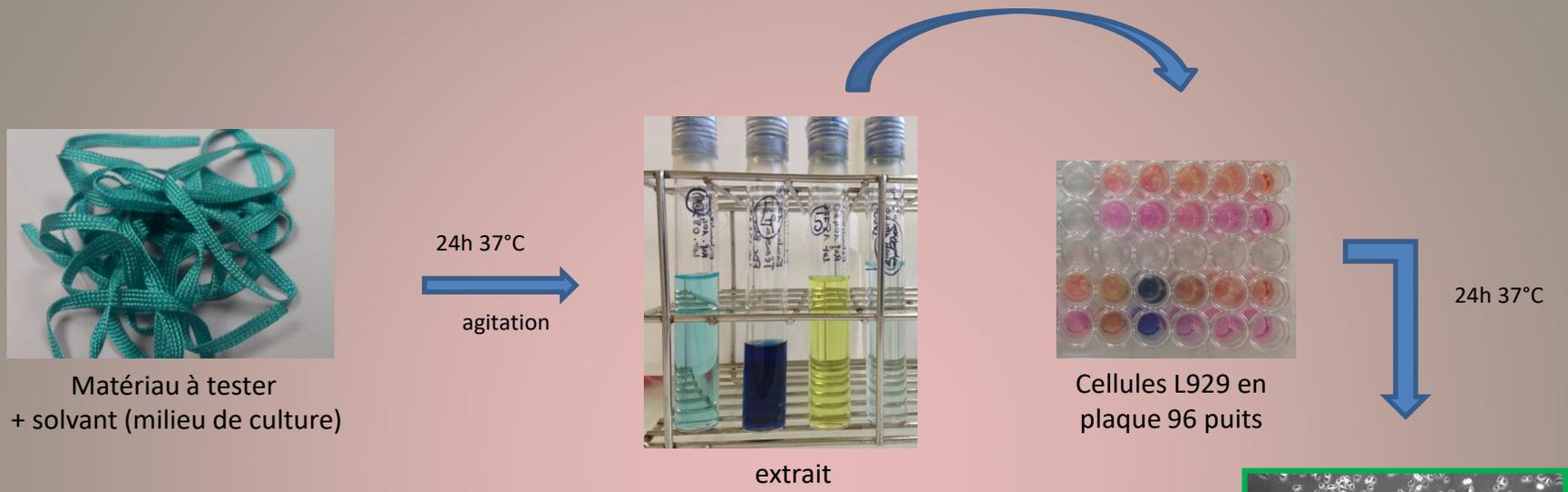
Lignées cellulaires (ex: fibroblastes souris L929, éventuellement cellules primaires)

Tests en contact direct ou indirect après extraction ou diffusion dans l'agar

Analyses possibles: observation morphologique, mesure de la viabilité cellulaire, de la prolifération, incorporation colorant vital, dosage activité mitochondriale, mesure de la formation de colonies....

Si la viabilité est réduite de 30% alors le matériau est considéré toxique

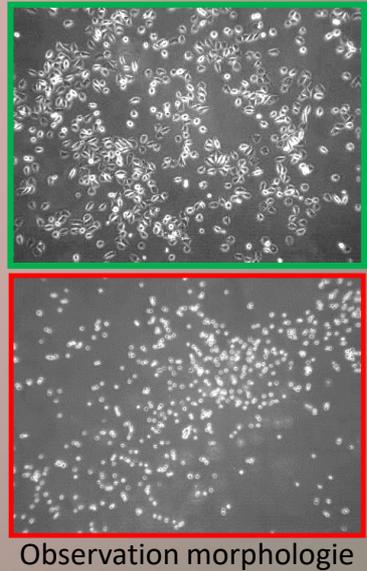
Exemple d'évaluation selon: ISO 10993-part5: cytotoxicité in vivo



Dosage activité Métabolique (MTS)

←

Contrôle négatif: matériau inerte
Contrôle positif: latex



Si la viabilité est réduite de 30% / contrôle négatif alors le matériau est considéré toxique

- un ensemble de tests est nécessaire pour évaluer la biocompatibilité, tests déterminés et interprétés par des spécialistes du domaine
- auparavant on testait un matériau dans différentes applications, et on évaluait si cela fonctionnait ou pas
- de nos jours, on part de l'application finale et on cherche le matériau le plus adapté, en ajoutant les modifications / fonctionnalisation du matériau: revêtement de surface, facteurs de croissance, protéines d'adhésion, nanoparticules, molécules anti-inflammatoires.....
- la réglementation évolue sans cesse pour tenir compte de ces modifications et harmoniser la sécurité des DM au niveau européen

Pour en savoir plus:

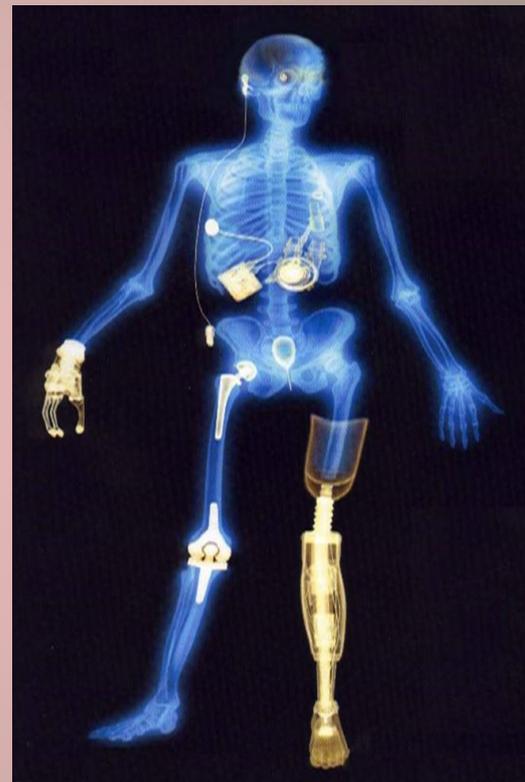
ANSM <https://ansm.sante.fr/>

(Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)

SNITEM <https://www.snitem.fr/>

(Syndicat national de l'industrie des technologies médicales)

MERCI DE VOTRE ATTENTION!





La mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) s'effectue dans un cadre réglementaire européen. Ce cadre fixe les "exigences essentielles" de santé et de sécurité auxquelles doivent se conformer les fabricants pour garantir la sécurité et la fiabilité de leurs dispositifs mis sur le marché européen. Le marquage CE apposé par le fabricant est le garant de cette conformité.

Pour obtenir un marquage CE, le fabricant doit constituer une documentation technique présentant les preuves permettant de démontrer la qualité et de la sécurité du dispositif. En fonction de la classe de risque du dispositif, un organisme habilité indépendant (dit "notifié") intervient dans le processus de marquage CE. Celui-ci évalue la conformité du dispositif et le système qualité du fabricant et délivre, en cas d'évaluation satisfaisante, un certificat de conformité permettant au fabricant d'apposer le marquage CE sur son dispositif. Le marquage CE a une durée de validité limitée. La pertinence de la documentation technique et l'organisation du fabricant doivent faire l'objet de nouvelles évaluations périodiques par l'organisme notifié.

Une fois mis sur le marché, le dispositif est sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise. Celui-ci doit assurer une surveillance de ses performances et de sa sécurité, vérifier qu'aucun problème ne survient à l'utilisation pour, le cas échéant, prendre des mesures préventives ou correctives.

Les autorités sanitaires dites « compétentes » sont, en Europe, responsables de la surveillance du marché et de la désignation des organismes notifiés.

À retenir

Les fabricants des dispositifs médicaux de classe 1 stériles, 1 avec une fonction de mesurage, IIa, IIb et III, doivent solliciter un organisme notifié pour obtenir un marquage CE. Les autres fabricants de dispositifs médicaux de classe 1 ne doivent pas s'adresser à un organisme notifié et procéder, après prise en compte des exigences réglementaires, à une auto certification.

L'accès au marché de certaines catégories de DMDIV nécessite l'intervention d'un organisme notifié et notamment les dispositifs de la liste A (dispositifs de détermination de certains groupes sanguins, tests de dépistage de maladies infectieuses à risque élevé), de la liste B (dispositifs servant au diagnostic de maladies héréditaires ou encore à la détermination de groupes tissulaires) et certains dispositifs destinés à l'autodiagnostic.

L'ANSM est en France en charge de la surveillance du marché, de la désignation et de la surveillance des organismes notifiés français.

- **Qu'est-ce que ce nouveau règlement ?**

L'objectif de la réglementation du secteur des dispositifs médicaux est de soumettre les dispositifs médicaux à **des règles spécifiques et communes** à toute l'Europe en vue de leur commercialisation avec l'obligation d'obtenir le **marquage CE médical**.

Depuis son entrée en application, cette réglementation a connu six modifications car elle connaît une accélération réglementaire extrêmement forte avec des modifications substantielles, qui a débouché sur l'adoption du nouveau règlement DM 2017/745/UE, modifié par le Règlement (UE) 2020/561 (suite au report d'un an en raison de la crise sanitaire majeure du COVID-19 en 2020).

- **Quand doit-il être appliqué ?**

Il prend effet le 26 mai 2021 selon les modalités suivantes:

- Tout nouveau dispositif médical mis sur le marché à partir du 26 mai 2021 doit répondre aux exigences du règlement et donc disposer d'un certificat tel qu'exigé dans le règlement **afin de pouvoir procéder à sa commercialisation**
- Pour les dispositifs médicaux déjà commercialisés, la commercialisation reste possible mais **avec une mise en conformité des nouvelles exigences réglementaires** obligatoire.
Une période de grâce de la durée de validité du certificat Directive 93/42/CEE ou 90/385/CE obtenu précédemment est appliquée pour l'obtention du nouveau certificat.
Cette période de mise en conformité est applicable jusqu'au 26 mai 2024.

- Si le DM est marqué CE selon l'une des directives (93/42/CEE ou 90/385/CE), le fabricant peut continuer à le mettre sur le marché pendant la durée de validité de son certificat « directive » et au plus tard jusqu'au 26 mai 2024 sous les conditions ci-dessous (d'où la « période de grâce »):
- Application des exigences du règlement relatives à la **surveillance après commercialisation, à la surveillance du marché, à la vigilance et à l'enregistrement des opérateurs économiques** et des dispositifs.
- Pas de changement significatif dans la conception ou la finalité du DM concerné.

Dès lors que le certificat « directive » expire et au plus tard au 26 mai 2024, le fabricant doit disposer d'un certificat « règlement » pour continuer à mettre son DM sur le marché.

Notons bien que les dispositifs médicaux pouvant bénéficier de ces dispositions transitoires sont les dispositifs médicaux couverts par un certificat directive au 26 mai 2021 (y compris ceux pour lesquels un changement de classe est requis par le règlement).

Les produits conformes à la directive présents dans les circuits de distribution peuvent être écoulés jusqu'au 26 mai 2025. Après le 26 mai 2025, les produits conformes à la directive devront être retirés des circuits de distribution.

- **Quelles sont les nouveautés liées à ce règlement DM 2017/745/UE ?**

Le nouveau règlement renforce l'accent sur la **Sécurité, la Performance, la Transparence et la Qualité** et concerne l'ensemble du cycle de vie du produit du dispositif médical: de la conception et fabrication au suivi après



- **Quelles sont les nouveautés liées à ce règlement DM 2017/745/UE ?**

Le nouveau règlement renforce l'accent sur la **Sécurité, la Performance, la Transparence et la Qualité** et concerne l'ensemble du cycle de vie du produit du dispositif médical: de la conception et fabrication au suivi après commercialisation jusqu'à leur élimination.

En renforçant ses prérequis pour l'obtention du marquage CE, les autorités compétentes assurent ainsi aux patients de disposer d'un DM sûr, garant de leur santé au quotidien. L'évaluation de la conformité par le fabricant s'appuie sur la réponse aux exigences essentielles de sécurité et de performances.

- La mention **Marquage CE DM selon la nouvelle réglementation permet de prouver un niveau élevé de protection de la santé pour les patients et les utilisateurs.**
- La **vigilance et la surveillance post-commercialisation** sont renforcées par :
 - La mise en place de **PSUR** (rapports périodiques actualisés de sécurité) dont la fréquence de mise à jour et les modalités de revue par l'organisme notifié dépendent de la classe de risque du dispositif médical.
 - Un focus sur l'évaluation clinique pré et post mises sur le marché sont ajoutées (CER / SCAC: Surveillance Clinique Après Commercialisation)
- Les règles de classification type I, IIa, IIb et III évoluent et se durcissent. Ces évolutions conduisent à des reclassifications dans une classe plus élevée pour un certain nombre de produits.
- Une des exigences en matière de sécurité et de performances dans le règlement 2017/745/UE vise un rapport bénéfice/risque favorable du dispositif médical considéré dans son indication et ses conditions d'utilisation. La démonstration du rapport Bénéfice/Risque s'appuie sur 2 rapports: Rapport d'évaluation clinique et Rapport de gestion des risques.

