

Université  
de Liège



LIEGE  
CREATIVE

Forum  
Innové et Entreprendre



## LES MATERIAUX IMPLANTABLES : QUEL CONTROLE ASSURER DANS L'AVENIR ?

*Liège Créative – 20 mars 2012  
Colonster - Liège*



*Prof. Christian GRANDFILS  
Director of Interfaculty Research  
Center on Biomaterials (CEIB)  
Université de Liège  
Belgium  
[www.ceib.ulg.ac.be](http://www.ceib.ulg.ac.be)  
[C.Grandfils@ulg.ac.be](mailto:C.Grandfils@ulg.ac.be)*

# Objectifs de la table-ronde

1. Rassurer le grand public sur la qualité de la majorité des implants aujourd'hui libérés sur le marché
2. Points de vue des spécialistes du secteur par rapport au scandale PIP:
  - Scientifique et technique
  - Législatif – Administratif – Contrôle
  - Clinique
  - Industriel
  - Participants à la table-ronde
3. Pistes à suivre pour améliorer la législation, les contrôles, le cheminement de l'information.

**Définitions** [www.fagg-afmps.be/fr/humain/produits\\_de\\_sante/dispositifs\\_medicaux/](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/)

Un **dispositif médical** est défini comme tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- de maîtrise de la conception,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain **n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme**, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.



- \* Cheveux
- \* Verre/lentille de contact (1886 / 1936)
- \* Oeil artificiel, cornée, cristallin artificiel
- \* Implant cochléaire (3M : 1973)
- \* Chirurgie dentaire :
  - (Grèce :- 300 : 1ère trace prothèse en Au)
  - Plombage : IX S: arabie
  - Dents artificielles/dentiers, couronnes,...
- \* Chirurgie maxillofaciale
- \* Chirurgie esthétique (-300)
- \* Implant pour cordes vocales
- \* Peau artificielle
- \* Assistance pulmonaire
- \* Cardiovasculaire : vaisseaux, pace-maker, coeur artificiel, valvules, stent, coils, ballonnets, colles, microbilles, sang, cathéters,...
- \* Chirurgie orthopédique membres supérieurs, inférieurs, colonne: plaque, tige, vis, clous, ciments, prothèses, ligaments, tendons
- \* Gynécologie, obstétrique, urologie
- \* Greffe assistée: foie, rein, pancréas, nerf, moelle
- \* Fils, adhésif de suture, pansements
- \* Pharmaceutique : “drug delivery devices”

## ***Définition d'un dispositif implantable***

Tout dispositif destiné :

- à être implanté en **totalité dans le corps humain**

ou

- à **remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'oeil**, grâce à une intervention chirurgicale et à demeurer en place après l'intervention.

Est également considéré comme dispositif implantable tout dispositif destiné à être **introduit partiellement** dans le corps humain par une **intervention chirurgicale** et qui est **destiné à demeurer en place après l'intervention** pendant une période d'au **moins trente jours**.

# Exemples de dispositifs implantables

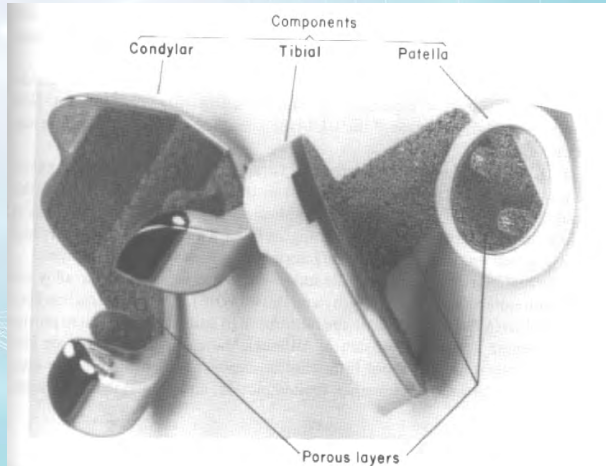


Figure 14-11. Porous metal-coated total knee implant. From *The Porous Coated Anatomic (PCA) Total Knee System*, Orthopaedic Division, Howmedica, Inc., Rutherford, N.J., 1981

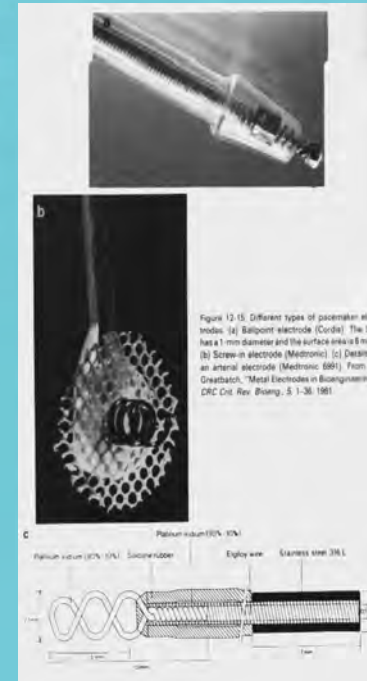


Figure 12-15. Different types of pacemaker electrodes: (a) Balloon electrode (Cordis). The ball has a 1 mm diameter and the surface area is 8 mm<sup>2</sup>. (b) Screw-in electrode (Medtronic). (c) Detail of an arterial electrode (Medtronic). From W. Greatbatch, "Metal Electrodes in Bioengineering," *DMC Crit. Rev. Biomp.*, 5: 1-36, 1981.

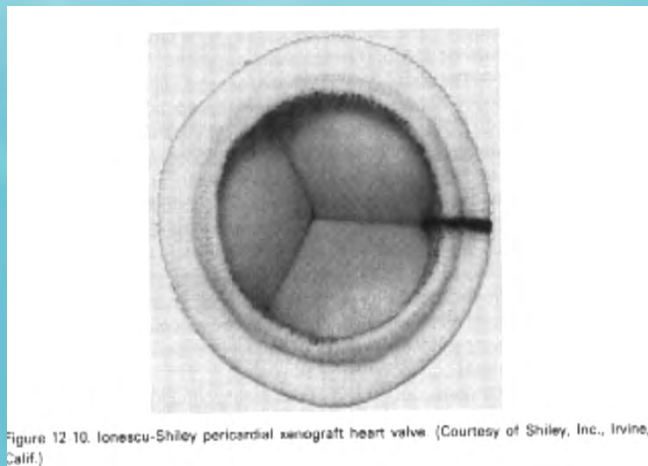


Figure 12-10. Ionescu-Shiley pericardial xenograft heart valve. (Courtesy of Shiley, Inc., Irvine, Calif.)

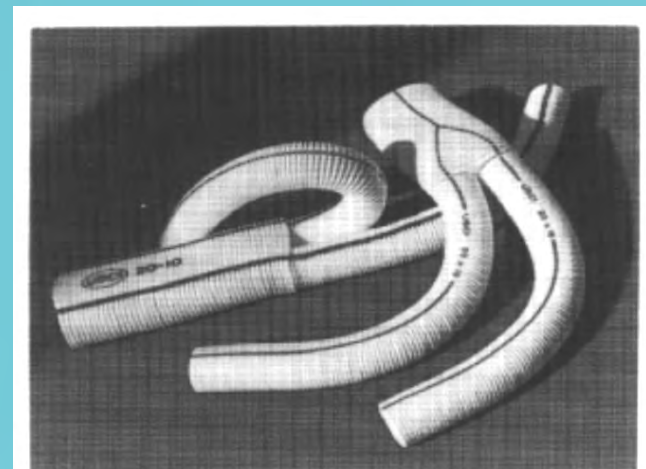


Figure 12-3. Modern arterial graft. Note the crimping.

## Nécessité d'une **classification** devant la diversité des matériaux concernés

Les dispositifs médicaux sont regroupés en fonction de quatre classes de produits correspondant au niveau de risque lié à leur utilisation

- Site et durée d'implantation
- Degré d'envahissement (dégradation, fonctionnalités (passifs – actifs)
- Effet local - systémique

**Classe I** : non invasifs, exemple : pansement destiné à être en contact avec de la peau lésée ; **dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps** pour cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale (dans aux quels cas ils font partie de la classe I

**Classe IIa** : ex : dispositifs non invasifs destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion : dispositifs implantables pour les dents ou **dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps** s'ils sont destinés à un usage à court terme,

**Classe IIb** : ex : dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb

**Classe III** ; exemple dispositifs implantables contact direct avec le coeur, le système circulatoire central ou le système nerveux central

## Aspects réglementaires

En fonction de la classe, critères d'exigences avant mise sur le marché sont différents. « Not feasible economically, nor justifiable in practice to subject all medical devices to the most rigorous conformity assessment procedures Available”.


- La directive 93/42/EEC relative aux dispositifs médicaux
- La directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs
- La directive 98/79/EEC relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro



Révision de 93/42/EEC débuté en 2008 – continuera en 2012

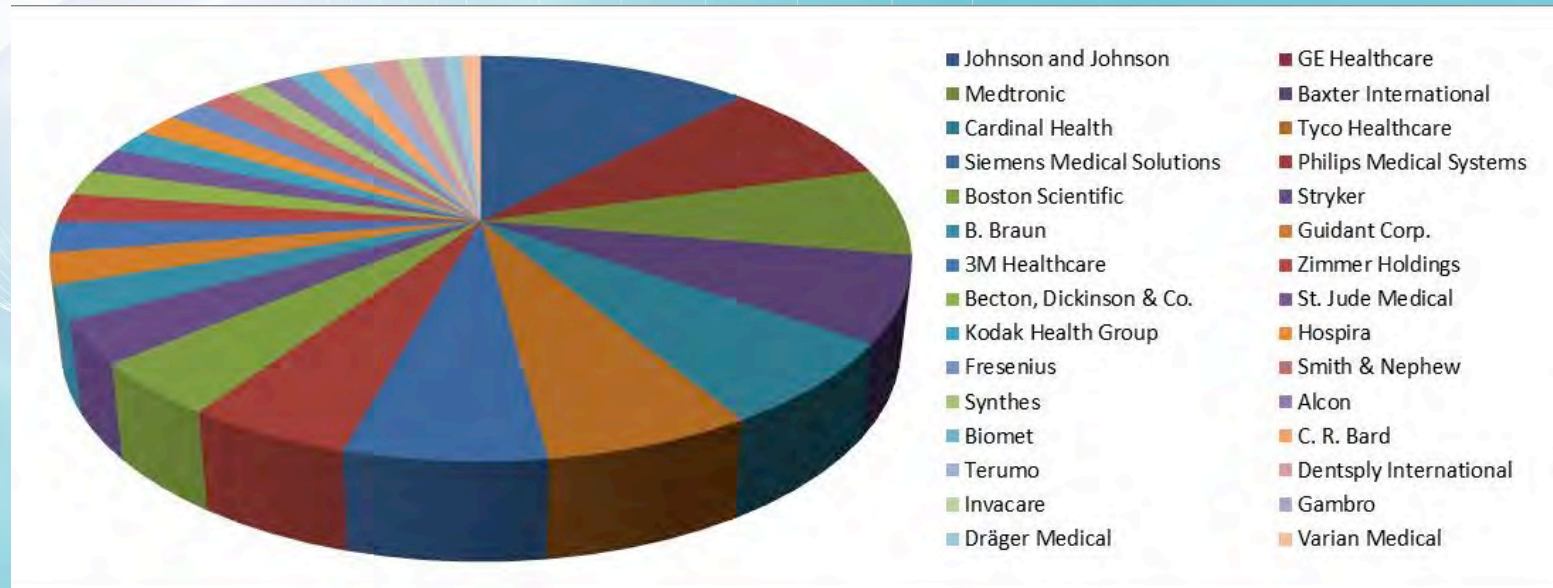


# Spécificité des implants et du secteur

- Difficulté des études précliniques et cliniques : absence de modèles in vivo pertinents – durée des implants (30 ans ...),  
 d'où l'importance d'une MATERIOvigilance !
- Durée limitée pour la mise sur le marché : typiquement : entre 2 à 6 ans
- Evolution plus rapide sur le marché des matériaux
- Domaine accessible à des PME's (en contraste avec le secteur du pharma) milliers de petites firmes, mais aussi Multinationales (Johnson & Johnson, GE, Siemens, Philips, Baxter and Medtronic)

# Spécificité des implants et du secteur

- Production le plus souvent hors Europe (historique : « Biomedical Engineering »)



Top 30 mondial des Sociétés du secteur des matériaux médicaux (basé sur chiffre d'affaire : <http://www.mpo-mag.com/articles/2006/07/top-medical-device-companies-report>)

- Taille des marchés à l'échelle mondiale (croissance annuelle : 10%)

\* **Biomatériaux \$25.6 milliards in 2008** (By: marketsandmarkets.com ; Publishing Date: May 2011 ; Report Code: BT 1608)

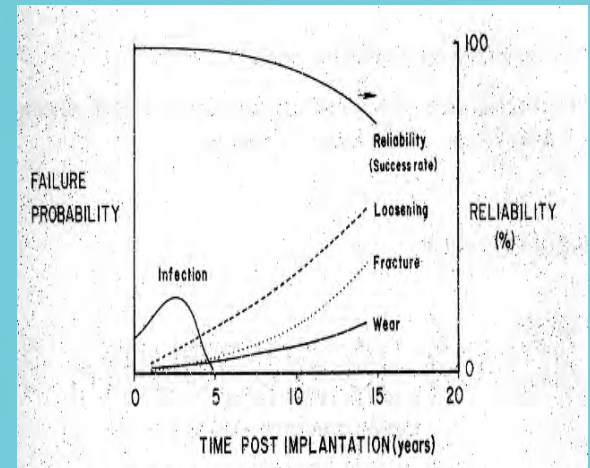
\* **Matériaux Médicaux : 220 milliards** (www.eurekamed.com/medical-device-market.html (par comparaison : secteur du pharm : 1000 milliards (http://www.marketresearch.com/Life-Sciences-c1594/Pharmaceuticals-c89/))

# Les biomatériaux présentent-ils des risques ?

- \* Réactions inflammatoires (court terme - long terme)
- \* Infections
- \* Thrombose - Embolisation - Hémorragie - Sténose
- \* Altération des propriétés de la prothèse (érosion - fracture - rupture d'une barrière, dégradation, libération de particules, métaux)
- Réactions immunitaires plus spécifiques : hypersensibilité, maladies autoimmunes, inflammations articulaires

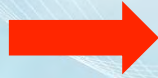
TOUTEFOIS : RISQUE 0 n'existe pas

→ RISK ASSESSMENT STUDY



# Crise des biomatériaux polymères

\* Implant mammaire à base de silicone



Crise des années '90.

1992 : Du Pont : arrêt de la production des polyesters nécessaires aux prothèses vasculaires

Suivi de l'arrêt de la production de polyfluorocarbone, polyacétals, silicones, nylon et de certains polyuréthanes.

Survie sur les stocks durant plusieurs années

# Scandale : PIP

Un cas atypique fort heureusement : 1986 ruptures des implants recensées en France (dont la 1/2 en moins de 5 ans)

- Jette un discrédit sur l'ensemble du secteur qui globalement fonctionne correctement
- Met en lumière un ensemble de faiblesses et de dysfonctionnements tant au niveau de :
  - la traçabilité des implants
  - contrôle des sociétés et des produits libérés sur le marché
  - la diffusion de l'information au niveau international
  - La lenteur de la réaction des autorités de contrôle

BILAN DU MINISTERE DE LA SANTE FRANCAIS

[www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_Rapport\\_PIP\\_def\\_01\\_02\\_12.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_Rapport_PIP_def_01_02_12.pdf)

# Solutions à proposer

## Changement au niveau national

### Contrôles :

- Nombre limité de spécifications permettant de vérifier la qualité des produits (simplicité, coûts, rapidité, efficacité de l'échantillonnage, (exemple implants PIP : test mécanique, morphologique, chimique))
- **Pluridisciplinarité des comités d'évaluations : ingénieurs biomédicaux master en sciences biomédicales**
- Adoptant les expertises des centres spécialisés dans le secteur (Universitaire – Centres Collectifs)

## Au niveau international

- Révision de la Directive 93/42/CEE
- Diffusion de l'information
- Agence Européenne des Medical Devices (attachée ou non à l'EMA)

Welcome to the website of CEIB.



**The Interfaculty Centre of Biomaterials**  
 (Centre Interfacultaire des Biomatériaux : CEIB) of the University of Liège (Belgium) belongs to 4 faculties of the University, Medicine, Veterinary Medicine, Sciences and Applied Sciences.

The CEIB is composed of 13 different laboratories/services with 31 representative members.

**The main assignments of the CEIB to promote in the biomaterial field :**

- Education (graduate and master levels, continuing education)
- Research in synergy with industries and public research centres
- Services (material synthesis, characterisation, in vitro, in vivo testing)
- Consulting activity

**NEW SERVICES : polymer synthesis : functionalized polyesters based on polylactide/glycolide or (epsilon)- caprolactone - Scale : gr - 100 g. For more details, please consult our range of services, the list of the polymers actually available in stock or contact us directly**

**Administration address of CEIB:**

Chemistry Institute, B6 (near parking n° 48)  
 Building 6 C, Floor n° 3 ;  
 Phone : +32 (0)4 366 3506 or + 32 (0)496 185981  
 Fax : +32 4 366 3623

[www.ceib.ulg.ac.be](http://www.ceib.ulg.ac.be)

**Quick news :**

Welcome to our brand new website.

**Interesting Links :**

[BIOLIEGE](#)

[Belgian Particle, Colloid & Interface Society](#)

**Contact us : C. Grandfils**

Phone : +32 4 366 3506 or + 32 (0)

496 185981

Fax : +32 4 366 3623

## Specific expertises

**1. Polymer synthesis biodegradable polyesters ; functionalized poly (methyl)acrylate**

**2. Polymer processing**

- Hydrogels
- Film
- Dispersed materials : micelles, nano-microparticles
- drug immobilisation

**3. Analytical**

- Chemical analysis
- Mw determination
- Stability study
- Particle characterisation
- Mechanical testing
- Morphology

**4. In vitro toxicity**

- Hemocompatibility
- Animal cell tox

## Contact details

Prof. Christian Grandfils

Head of CEntre Interfacultaire des Biomatériaux (CEIB)

Address : Chemistry Institute, B6c, Allée de la chimie,  
B-4000 Liège (Belgium)

[www.ceib.ulg.ac.be](http://www.ceib.ulg.ac.be)

Phone : +32(0)4366 3506 ; +32(0)496185981

Fax : +32(0)4366 3623