

PUCE MICROFLUIDIQUE

Nir Shmuel

26 juin 2017

Ce document est un condensé de ce qu'il faut savoir sur le développement d'un *Dispositif Médical* (DM) au court et au long terme.

Il est dédié aux stagiaires de M. CÉLIMÈNE dans le cadre du développement de sa puce microfluidique.

Sommaire

I	Les acteurs du développement	2
A	Le Dispositif Médical	2
B	L'AFNOR	2
C	L'INPI	3
D	LNE-Gmed	3
E	l'ANSM	4
F	l'HAS	6
II	Le développement d'un DM	6
A	« Sourcing »	7
1	Idée, invention et Innovation ?	7
2	Déclaration d'invention	7
3	Protection	7
B	Validation du concept	7
1	Intérêt clinique et évaluation du potentiel	7
2	Intérêt économique	8
C	Valorisation et le développement in vitro	8
1	Trouver des financements	8
2	Choix de la valorisation	8
3	Modélisation et prototype	8
4	Test de fatigue	8
5	Brevet	8
6	Marketing de la technologie	9
D	Vérification et Validation in vivo clinique et préclinique	9
1	Approche clinique	9
2	Modèle industriel	9
3	Test physique	9
4	Optimisation du prototype	9
5	Marquage CE	9
6	Essais In vitro chez l'animal et l'humain	9
E	Transfert Industriel	9

	1	Validation du processus de fabrication	9
	2	Autorisation de Mise sur le Marché	9
F		Commercialisation	9
	1	Remboursement	9
	2	Transfert, Marketing et Licence	9
G		Post-marketing et Matério-vigilance	9
III		La mise sur les rails	9
A		Classe du DMDIV	9
B		Le verre	9
C		La plaque	9
D		Problématique de santé	10
E		Les détecteurs : source du dépistage	10
F		Le logiciel	10
G		Loi Jardé	10
H		Protection Industrielle	10
I		L'usine	11
J		Protocole expérimentale	11
K		Normes utiles	11

I Les acteurs du développement

Il existe des organismes dédiés au développement des DM, chacune possède son utilité :

1. L'AFNOR : pour le cadre réglementaire.
2. L'INPI : pour la déclaration d'invention.
3. LNE-GMED : pour le marquage CE.
4. L'ANSM : pour la mise sur le marché.
5. l'HAS : pour le remboursement.

A Le Dispositif Médical

DÉFINITION 1 Dispositif Médical :

L'article L.5211-1 du Code de la Santé Publique (CSP) donne la définition du DM.

« On entend par *dispositif médical* tout *instruments, appareil, équipement, matière, produit*, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article seul ou en association, y compris les accessoires et *logiciels* intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être *utilisé chez l'Homme à des fins médicales* et dont l'action principale voulue *n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme*, mais dont la fonction peut être assistée par tels moyens.

Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins de diagnostics ou thérapeutiques. »

B L'AFNOR

L'Association Française de NORmalisation joue un rôle dans le cadre réglementaire sur le territoire français.

L'AFNOR est l'organisme officiel français de normalisation. Il est membre de l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO¹) auprès duquel il représente la France (comme l'ANSI² y représente les États-Unis).

C'est elle qui élabore des normes.

DÉFINITION 2 Norme :

Larousse nous enseigne que : Règle fixant les conditions de la réalisation d'une opération, de l'exécution d'un objet ou de l'élaboration d'un produit dont on veut unifier l'emploi ou assurer l'interchangeabilité.

Cette règle est définie par consensus au près des organismes nationaux dont l'AFNOR.

Remarque : Ne pas confondre entre « standard » et « norme » : le standard résulte d'un consensus plus restreint que la norme, il est élaboré entre des industriels au sein de consortiums et in des organismes nationaux.

Une norme est un document de référence :

- élaboré de manière consensuelle ;
- élaboré par toutes les parties intéressées (utilisateurs et industriels) ;
- porte sur les règles, les caractéristiques, les recommandations, ou des exemples de bonnes pratiques ;

1. International Standard of Organisation.

2. American National Standards Institute.

- appliquée aux produits, aux services, aux méthodes, aux processus ou aux organisations ;
- approuvé par un institut de normalisation reconnu ;
- encourage le développement économique et l'innovation ;
- apporte des solutions à des questions techniques et commerciales répétitives ;
- concerne la plupart des domaines de l'économie ;
- en règle général, la norme est d'application *volontaire* ³ ;
- c'est une référence pour les marchés publics, les contrats, et, dans certains cas, la réglementation.

Remarque :

- au niveau français, l'organisme de normalisation est l'*AFNOR* : l'Association Française de Normalisation (FR) ;
- au niveau européen, l'organisme de normalisation est le *CEN* : Comité Européen de Normalisation (EN) ;
- au niveau international, l'organisme de normalisation est l'*ISO* : l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO).

Une norme va s'écrire sous la forme de Lettre capitales (FR, EN ou ISO qui font référence au niveau où fait effet la norme) suivies de chiffres (le numéro de la norme).

Exemple 1 : La norme *ISO 11607 – 1* et *ISO 11607 – 2* ⁴ est relative aux « Emballages des DMs stérilisés. ». Son influence est internationale (ISO).

On trouve toutes les normes de l'AFNOR sur leur site *afnor.org* dans l'onglet « Boutique » ⁵.

C L'INPI

L'*Institut National de la Propriété Industrielle* protège de l'invention.

L'INPI est un établissement public, entièrement autofinancé, placé sous la tutelle du ministère de l'Économie, de l'Industrie et de l'Emploi. Il délivre les *brevets*, marques, dessins et modèles et donne accès à toutes l'information sur la propriété industrielle et les entreprises. Il participe activement à l'élaboration et à la mise en œuvre des politiques publiques dans le domaine de la propriété industrielle et de la lutte anti-contrefaçon.

Elle permet le *dépôt de brevet* pour en devenir le propriétaire.

D LNE-Gmed

Le *Laboratoire National de Métrologie et des Essais* dans sa filière du *Groupe médical* délivre notamment le marquage *CE* numéro d'identification : 0459.

- Le LNE est devenu l'organisme national de référence pour la certification dans le domaine médical ;
- pour en savoir plus sur les activités du LNE dans le domaine de la santé, consultez la rubrique *Marchés/médical-Santé* du site [LNE](http://lne.fr) ⁶.

3. Obligatoire, on va la dire « opposable ».

4. 2 articles pour la même norme.

5. C'est une association.

6. lne.fr

- il est chargé de mettre en œuvre les procédures de certification pour l'attribution du marquage CE ;
- pour ce faire un dossier technique doit être établi par le fabricant ;
- il vérifie le Système de Management de la Qualité (SMQ).

Adresse : 1 rue Gaston Boissier, 75015 Paris ; 01 40 43 37 00.

E L'ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé⁷ donne entre autres l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle a pour but de renforcer la sécurité sanitaire.

Avant d'aller plus loin une définition importante qu'il faut bien comprendre, l'un des buts de l'ANSM est de l'éradiquer.

DÉFINITION 3 Non-conformité :

Une non-conformité est un dysfonctionnement, un événement indésirable qui a engendré des conséquences plus ou moins fâcheuses dans le déroulement d'une activité. (Nous en rencontrons tous, dans tous les domaines de notre activité.)

La démarche qualité (Système de Management de la Qualité) apporte cet atout fort qu'est l'analyse des non-conformités : il s'agit de les positiver !

Les activités de l'ANSM sont diverses, entre autres :

- matériovigilance ;
Elle s'exerce sur les DM après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, en dehors de ceux faisant l'objectif d'investigation clinique. La matériovigilance a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves⁸ mettant en cause les DM, en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées.
- biovigilance ;
- accompagnement à l'innovation ;
- autorisation de mise sur le marché ;
- contrôle de la publicité ;
- contrôle en laboratoire ;
- essais cliniques DM & DMDIV ;

L'unité *veille et évaluation clinique* de l'ANSM est responsable de l'autorisation et du suivi des essais clinique interventionnels de DM & DMDIV conduits en France et assure le secrétariat du groupe d'expert sur les recherches biomédicales portant sur le DM.

Ce groupe donne notamment des avis sur la réalisation de certains essais cliniques et sur des dossiers d'événements indésirables graves survenant lors des essais cliniques ; il propose le cas échéant, toutes mesures utiles.

Depuis le 27 août 2006, les recherches biomédicales sur les DM & DMDIV sont

7. Anciennement AFSSaPS.

8. Définis à l'article L.5242-2 du CSP.

soumises à un avis des comités de protections des personnes ainsi qu'à une *autorisation délivrée par l'ANSM*.

Pour toute question sur la qualification des essais cliniques, le promoteur est invité à contacter par email, en joignant tout documents utiles, l'une des unités en charges de l'évaluation des essais clinique qu'il juge correspondre à son essai, et ce *avant le dépôt de son dossier* de demande d'autorisation d'essai clinique.

- contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale (CNQ);
 - élaboration de bonnes pratiques;
 - expertise;
 - maintenance et contrôle qualité des DM;
- l'obligation de maintenance et contrôle qualité des DM assurent la fiabilité et les performances des DM qui y sont soumis.
- plan de gestion des risques;
 - surveillance du marché des DM et des DMDIV.

1. L'ANSM contrôle les conditions de la mise sur le marché des DM e des DMDIV et s'assure de la conformité à la réglementation des dispositifs déclarés par le fabricant. Elle organise à son initiative ou sur saisine du ministère chargé de la santé la mise en œuvre d'actions permanentes, d'enquêtes ponctuelles et de programmes thématiques décidés annuellement.
2. l'ANSM exerce une surveillance des dispositifs à risque particulier et des dispositifs innovants. Cette activité repose sur les données transmises par les fabricants du secteur, et sur une veille de l'innovation.
3. Ces opérations de *contrôle du marché et d'évaluation* n'ont pas pour objectif de déterminer les performances des dispositifs, ce qui est la responsabilité de l'industriel, mais de *mettre en évidence une éventuelle non conformité* par rapport aux performances annoncées et/ou par rapport à l'état de l'art.
Elles peuvent correspondre à :
 - des évaluations ponctuelles portant sur un seul dispositif;
 - des évaluations portant sur l'ensemble d'une catégorie de dispositifs mis sur le marché en France.
4. Pour chacune de ses évaluation deux types de procédures peuvent être utilisées :
 - l'analyse sur dossier (documentation technique, bibliographie etc.);
 - l'analyse réalisée par les laboratoires de l'ANSM ou dans des laboratoires experts;
 - ces opérations peuvent aboutir à :
 - (a) des demandes de mise en conformité.
 - (b) à des recommandations.
 - (c) à des restrictions d'utilisation.
 - (d) à des arrêts de mise sur le marché.

En résumé pour le marquage CE.

Il y a 3 acteurs dans le marquage CE :

1. Fabricant :
 - responsable de la mise sur le marché, il doit choisir l'organisme notifié et il appose le marquage CE une fois obtenu.
2. Organisme notifié : LNE-GMED

- évalue la conformité aux exigences essentielles et délivre le certificat de marquage CE.
- 3. Autorité compétente : ANSM
 - désigne et inspecte les organismes notifiés ;
 - surveille le marché ;
 - centralise et évalue les données de vigilance ;
 - prend les mesures de police sanitaires appropriées.

F L'HAS

La Haute Autorité de Santé intervient entre autres pour le remboursement.

L'HAS est chargée :

1. D'évaluer scientifiquement l'intérêt médical des médicaments, des DM et des actes professionnels et de proposer ou non leur *remboursement par l'assurance maladie*.
 - avis sur l'utilité médical des médicaments, des DM et des actes professionnels pris en charge par l'assurance maladie ;
 - avis sur les affectations longues durée ;
 - avis et accords conventionnels ;
 - évaluation médico-économique et en santé publique.
2. De promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et des usagers de santé.
3. De veiller à la qualité de l'information médicale diffusée.
4. d'informer les professionnels de santé et le grand public et d'améliorer la qualité des l'information médicale.
5. De développer la concertation et la collaboration avec les acteurs du système de santé en France et à l'étranger.
 - programme de recherche ;
 - relation internationales ;
 - relations avec les collègues de professionnels et les sociétés savantes ;
 - relation avec les associations de patients et les usagers de santé.

Dans tout cet organisme il existe 7 commissions, en particulier la Commission Nationale d'Évaluation des DM et des Technologies de Santé ⁹ :

1. La CNEDiMTS est la commission de la HAS qui examine toute question relative à l'évaluation en vue de leur remboursement par l'assurance maladie et au bon usage des DM ou d'autres produits à visée diagnostiques, et des technologies de santé, y compris ceux financés dans le cadre des prestations d'hospitalisation.
2. Depuis juillet 2010, elle évalue également les actes médicaux. Elle est composée d'experts choisis en raison de leurs compétences scientifiques.
3. La CNEDiMTS élabore des documents d'information destinés aux professionnels de santé.

II Le développement d'un DM

Il va avoir différentes phases dans le développement d'un DM.

9. Présidé par Pr. JEAN-MICHEL DUBERMARD.

A « Sourcing »

1 Idée, invention et Innovation ?

Ici il faut définir la nature de l'innovation :

- Est-ce bien un nouveau DM ?
- A-t-on bien une nouvelle conception ?
- Est-ce une nouvelle stratégie thérapeutique ?

DÉFINITION 4 Innovation :

L'Union Européenne a retenu la définition suivante :

« Une innovation est la mise en œuvre d'un produit (bien ou service) ou d'un procédé nouveau ou sensible amélioré, d'une nouvelle méthode de commercialisation ou d'une nouvelle méthode organisationnelle dans les pratiques de l'entreprise, l'organisation du lieu de travail ou les relations extérieures. »

2 Déclaration d'invention

L'UPMC possède une branche pour la déclaration d'invention. C'est la DRITT-SAIC : Direction des Relations Industrielles et du Transfert Technologique-service d'activités Industrielles et Contractuelles¹⁰.

3 Protection

Afin de protéger la propriété industrielle il faut rédiger et déposer des documents :

- cahier de laboratoire.
Ce document fait office de preuve et ne demande pas de frais ;
- enveloppe Soleau.
Ce document nécessite 15€ pour assurer une première protection sur 10 ans ;
- Brevet.
C'est le droit d'interdire et non d'exploiter, il coûte de 3 à 4k€ et assure une protection de 20 à 25 ans.

Remarque :

- le brevet doit être payer tous les mois, le montant varie selon le brevet ;
- la traduction (9 000€) est le plus cher avec les cabinet juridique (300€/h).

B Validation du concept

1 Intérêt clinique et évaluation du potentiel

Il faut répondre à ces questions :

1. Quel est l'évaluation du potentiel (recherche et essais) ?
Brevets ?¹¹.
2. Dans le choix de la valorisation, il faut trouver des financements.
3. Obtenir un brevet.
4. Faire ce qu'il faut pour le marquage CE et investigation clinique.
5. Faire l'état de l'art¹².

10. dritt-saic@upmc.fr

11. inpi.fr, google.com/patents, cncpi.fr

12. A cette date on a déjà fait une bonne partie de ce point.

6. Réalisation d'un prototype, d'essai et d'études préclinique.

2 Intérêt économique

C Valorisation et le développement in vitro

1 Trouver des financements

Il faut trouver de l'argent pour mener à bien des projets.

— Universitaire

Agence Nationale de la Recherche (ANR).

Technologies pour la Santé (TecSan).

Horizon 2020 (européen).

— National

Banque Publique d'Investissement (BPI France)¹³.

OSEO

Caisse des Dépôts.

Et d'autres.

2 Choix de la valorisation

Le titre parle de lui-même.

3 Modélisation et prototype

Le titre parle de lui-même.

4 Test de fatigue

Le titre parle de lui-même.

5 Brevet

Les étapes de l'obtention du brevet :

1. Faire le dépôt au près de l'INPI (et après 18 mois).
2. Publication de la demande et du rapport de recherche (et après 6 mois).
3. Examen et désignations de la demande. Il s'en suit une *décision* de la division d'examen.
4. Sinon, on pleure. Si oui, on délivre le brevet et on a 9 mois pour faire opposition.
5. μ Il s'en suit la fin de la procédure, selon le propriétaire, il peut révoquer le brevet ou le maintenir (à payer tous les mois).

13. La plus connue et dispose de beaucoup d'options.

6 Marketing de la technologie**D Vérification et Validation in vivo clinique et préclinique****1 Approche clinique****2 Modèle industriel****3 Test physique****4 Optimisation du prototype****5 Marquage CE****6 Essais In vitro chez l'animal et l'humain****E Transfert Industriel****1 Validation du processus de fabrication****2 Autorisation de Mise sur le Marché****F Commercialisation****1 Remboursement****2 Transfert, Marketing et Licence****G Post-marketing et Matéριο-vigilance****III La mise sur les rails****A Classe du DMDIV****B Le verre**

Le verre utilisé est du *Pirex 7740*, c'est un verre de type borosilicate. Il a été vérifié qu'il correspond tout à fait aux verres utilisés en milieu hospitalisé et convient tout à fait aux traitements de stérilisations. En particulier, dans notre cas c'est un *Dispositif Médical de Diagnostique In Vitro* (DMDIV).

C La plaque

La loi de Murphy¹⁴ :

« S'il existe au moins deux façons de faire quelque chose et qu'au moins l'une de ces façons peut entraîner une catastrophe, il se trouvera forcément quelqu'un quelque part pour emprunter cette voie. »

La plaque est d'une forme spirale (image).

La plaque doit contenir 2 analyseurs i.e. 2 circuits de canaux : la double vérification est nécessaire pour assurer la fiabilité du résultat !

Remarque : Pour le SIDA il faut faire 2 tests avec 2 technologies différentes.

14. Une variante détaillée adaptée à notre cas.

D Problématique de santé

Avant de se lancer dans tout ça, il faut bien se poser les bonnes questions. Afin de ne pas se perdre de direction à prendre et à savoir où l'on va il nous faut connaître la problématique de santé :

1. Qui est le client ? Apparemment pas les labos, ils ont déjà tout. Par contre, les petites clinique et les particuliers, c'est bon.
2. Pour qui le DM est dédié et pourquoi ?
3. Pour diagnostiquer quelle maladie i.e. quel agent pathogène (virus, bactérie ou protéine) ?

Exemple 2 :

- Les hépatites ;
- le Cyto Mégalo Virus (CMV) : ce virus cause la surdité chez l'enfant (dès la naissance). Son dépistage n'est pas remboursé.

En tout cas il faut choisir une maladie et une seule. En effet, à vouloir aller partout on arrive nul part. Et vouloir tout faire est tellement compliquer, que ce n'est pas possible en pratique.

E Les détecteurs : source du dépistage

Chaque détecteur est spécifique à un agent pathogène à détecter¹⁵ (ici on mettra la liste des détecteurs, sans contact, qui peut déterminer quel agent pathogène)

Pour tel détecteur, sûrement ne pas prendre tout le sang : possibilité de séparer les éléments du sang par centrifugation (

F Le logiciel

Les détecteurs vont envoyer des informations (et de quelle manière : Wifi, Bluetooth...) qui doit arriver sur un récepteur pour se faire analyser et afficher le résultat.

Le logiciel qui fait le lien entre tout ça et affiche le résultat doit être trouvé.

De plus ce logiciel doit être de même classe que le DM !

G Loi Jardé

Pour tout ce qui est analyse sanguine, il faut se référer à la loi Jardé sur les essais.

H Protection Industrielle

« Pas de PI ; pas de salut. ».

1. Faire le tour des incubateurs.
 - Jussieu en a un, il faut prendre en compte la stérilisation ;
 - apparemment il y en a un à Bobigny.
2. Faire une enveloppe Soleau (15€ pour 10 ans) puis un brevet (3 à 6k€ pour 20 à 25 ans) (il préciserai les tarifs dans la partie II plus tard).
3. Analyse de risque : à sous-traiter ≈ 20k€.

15. Il faut d'abord déterminer une maladie pour en déduire les détecteurs adéquats.

4. Analyse de la qualité : à sous-traiter $\approx 10\text{ k€}$
5. Marquage CE.

I L'usine

1. Normes : certification de l'usine : NF EN ISO 13485 – 2012 : DM - SMQ¹⁶ - Exigences à des fins réglementaires.
2. Où, les locaux ?
3. Stérilisation ?
 - conditionnement : salle blanche ISO 8 ;
 - validation pour le nettoyage ;
 - management de la qualité : ISO 9001.
 - des personnes en assurance qualité.

J Protocole expérimentale

On définit comment on va utiliser, dans quelle ordre, afin de procéder au diagnostique.

K Normes utiles

Je ferai plus tard la recherche complètes (ne pas oublier celles dites plus tôt).

16. Système de Management de la Qualité.

Affectation	Nom	Description	Prix (€, HT)
NF EN	13612 septembre 2012	Évaluation des performances de DIV.	61,45
NF EN ISO	18113-5 mai 2012	Information fournis par le fabricant (étiquetage). Partie 5 : instruments de DIV pour auto-teste	53,41
NF EN ISO	18113-3 mai 2012	Partie 3 : à usage professionnel	53,41
NF EN	13532 novembre 2002	Exigence générale relative au DMDIV pour auto-teste	48,55
NF EN	1041+A1 novembre 2013	Informations fournies par le fabricant de DM	76,40
NF EN	13975 octobre 2003	Procédure d'échantillonnage utilisées pour l'acceptation des essais de DMDIV (aspect statistique)	66,72
NF EN	14136 juillet 2004	Utilisation des programmes d'évaluation externe de la qualité des l'évaluation de la performance des procédures de DIV.	53,41
NF EN	14254 octobre 2004	Récipients à usage unique pour prélèvement humain non sanguin	66,72
NF EN	61010-2-101 avril 2017	Règles de sécurité pour appareils électriques de mesurage, de régulation et de laboratoire. Partie 2-101 : exigence particulière pour les DIV.	91,08
NF EN	62366/A1 août 2015	DM-application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux DM.	63,42

NF EN ISO	10993-17 août 2009	Evalutaion biologique des DM -partie 17 : établissement des limites admissibles des substance relargable ¹⁷	87,56
NF EN ISO	15193 octobre 2009	DMDIV - Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique-Exigence relative au contenu et à la présentation des procédures de références.	76,40
NF EN ISO	15194 octobre 2009	Idem - Exigences relatives aux matériaux de référence certifiés et au contenu de la documentation associées.	66,72
NF EN ISO	17511 janvier 2004	DMDIV - Mesurage des grandeurs dans les échantillons d'origine biologique - Traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux agents étalonnage et aux matériaux de contrôle.	87,56
NF EN ISO	18113-1 mai 2012	Informations fournies par le fabricant (étiquetage). Partie 1 : termes, définition et exigence générales.	104,89
NF EN ISO	18153 janvier 2004	Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique, traçabilité métrologique des valeur de concentration catalytique des enzymes attribuées aux agents d'étalonnage et aux matériaux de contrôle.	76,40

ISO	15193 :2009 mai 2009	Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique - Exigence relative au contenu et à la présentation des modes opératoires et mesures de références.	135,30
ISO	15194 :2009 mai 2009	Idem - Exigence pour les matériaux de référence certifié et pour le contenu de la documentation justificative.	101,20
ISO	15198 :2004 juillet 2004	LABM ¹⁸ -DMDIV - Valorisation des recommandations du fabricant pour la maîtrise de la qualité par l'utilisateur.	67,10
ISO EN	13485	DM-SMQ-Exigence à des fins réglementaires.	123,98

Remarque :

- la norme *NF EN 62366/A1 août 2015* n'est pas sûre de rester (à titre personnel);
- la norme *NF EN ISO 10993-17 août 2009* n'est pas sûre de rester (à titre personnel);
- ces normes sont à vérifier par la suite.