

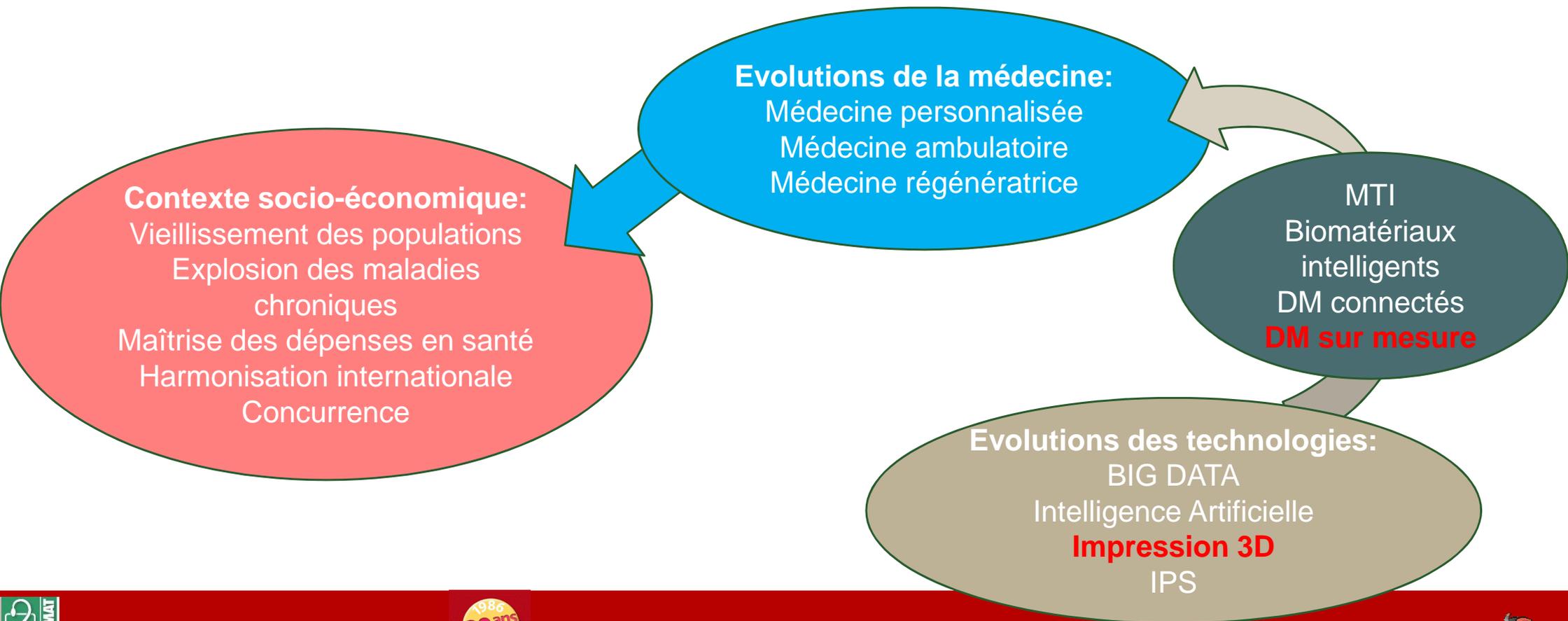
LES DÉFIS DU FUTUR ET LEUR IMPACT DANS LA PRATIQUE PROFESSIONNELLE: L'IMPRESSION 3D

Marlène DURAND, PhD

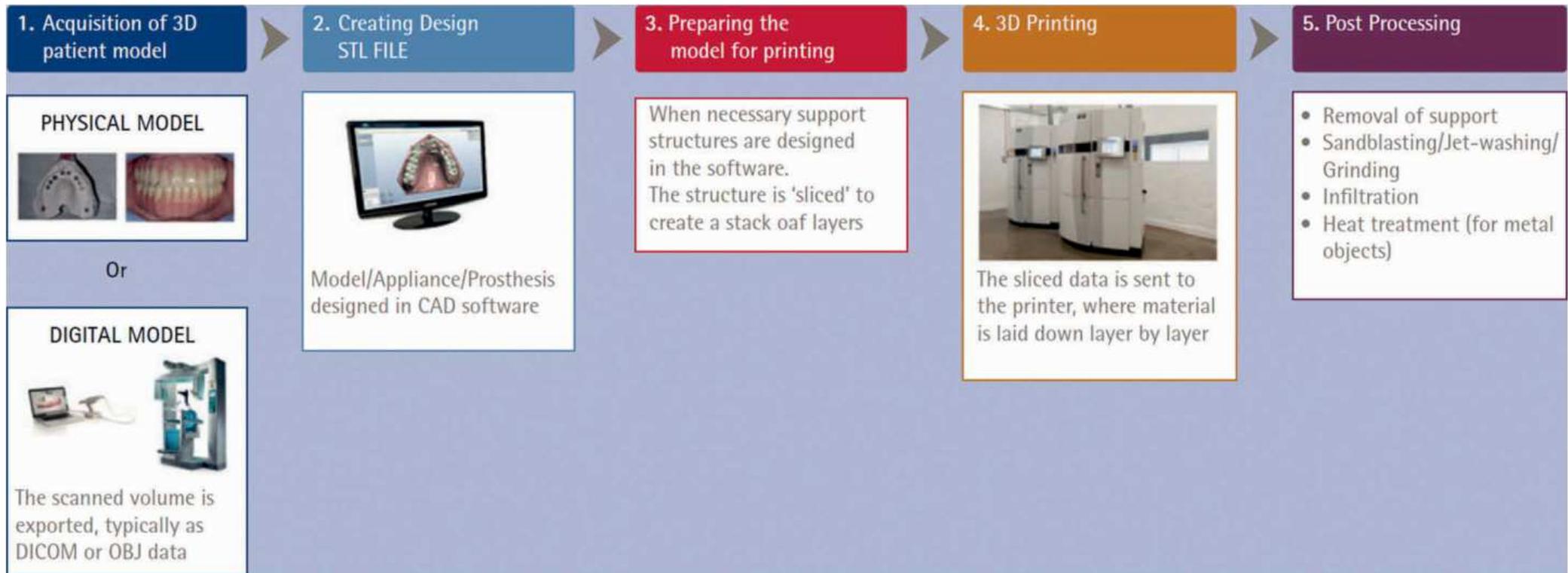
CIC-IT Biomatériaux et Dispositifs Médicaux du CHU de Bordeaux



UNE TECHNOLOGIE QUI « TOMBE A PIC »?



EN QUOI CONSISTE L'IMPRESSION 3D



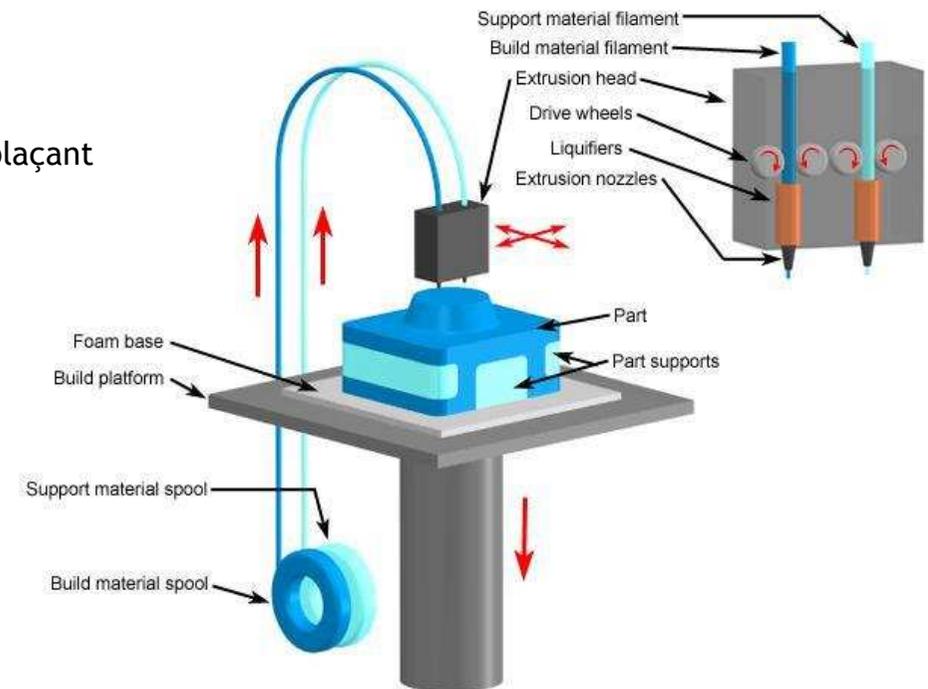
Yahya E. Choonara, Lisa C. du Toit, Pradeep Kumar, Pierre P. D. Kondiah & Viness Pillay (2016) 3D-printing and the effect on medical costs: a new era?, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 16:1, 23-32, DOI: 10.1586/14737167.2016.1138860

- Aéronautique & Automobile
- Architecture
- Médical
- Décoration & Art & Cuisine
- Prototypage rapide et pièces fonctionnelles

IMPRESSION PAR DÉPÔT DE MATIÈRE FONDUE

Permet le prototypage rapide et l'obtention de pièces fonctionnelles.

- Mise en température (200°C)
- Fil de matière (diamètre 0,1 mm) extrudé sur une plateforme en se déplaçant sur 3 axes x, y, z.
- Descente de la plateforme d'un niveau à chaque nouvelle couche.
- Compatible avec de nombreux polymères thermoplastiques.
- Idem filaments de bois et de pierre, céramique, matières alimentaires.



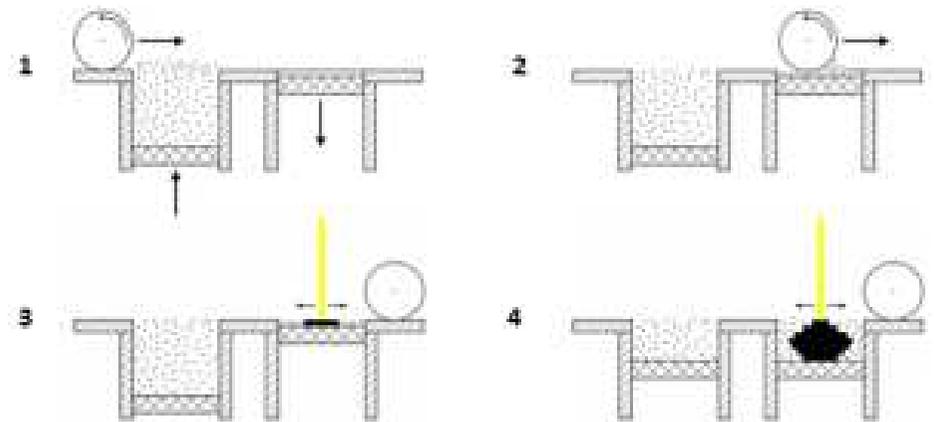
- Fused Deposition Modeling' (FDM): développée par S. Scott Crump à la fin des années 80 et commercialisée en 1990 par Stratasys (USA), entreprise dont il est le fondateur.

- ⇒ Pièces fonctionnelles (résistance mécanique, chimique à la température)
- ⇒ Haut niveau de qualité
- ⇒ Design
- ⇒ Automobile, Aéronautique
- ⇒ Biomédical (produits biocompatibles)

IMPRESSION PAR FRITTAGE SELECTIF PAR LASER

Impression d'objets fonctionnels sans avoir recours à un liant intermédiaire ou à une éventuellement étape d'assemblage.

- Impression couches par couches, à partir de poudres fusionnées, grâce à la température générée par un laser CO2.
- A chaque aller retour, le piston de gauche se lève tandis que le piston de droit se baisse d'un cran égal à l'épaisseur de la couche.
- Un rouleau passe sur la poudre du 1^{er} conteneur et dépose une fine couche sur le 2^{ème} conteneur.
- A chaque aller retour du rouleau entre les 2 conteneurs, la couche de poudre déposée est balayée par un faisceau laser qui provoque la fusion puis la consolidation de la poudre.



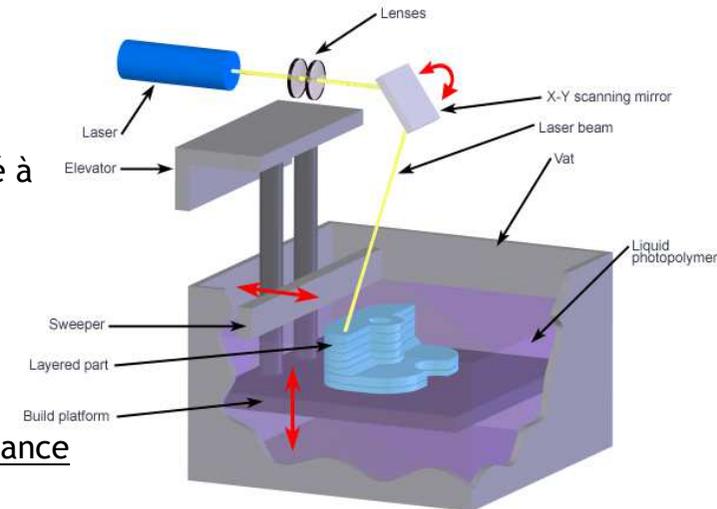
- **®SLS (selective laser sintering):** ex. technologie dite de Frittage Sélectif par Laser développée par le Dr. Carl Deckard, et brevetée chez DTM Corporation (actuellement [3D Systems](#)) à Austin, USA.

- ⇒ Grande précision, géométrie complexe, grande qualité surface d'impression
- ⇒ Prototypage & moules d'injection ou de fonderie
- ⇒ Toute industrie

IMPRESSION PAR STEREOGRAPHIE

Obtention d'une surface d'impression parmi les plus qualitatives des technologies d'impression existantes.

- Pièce imprimée sur une plateforme horizontale, plongée dans un liquide plastique monomère.
- Photo-polymérisation du monomère provoquée par un rayon de lumière ultra-violetle contrôlé à l'aide de déflecteurs (axe x et y), correspondant à 2 miroirs très précis montés sur des galvanomètres.
- Surface de la résine liquide balayée par un laser selon le modèle 3D numérique fourni à l'imprimante.
- Une fois la 1^{ère} couche solidifiée, descente de la plate-forme d'un niveau, correspondant à l'épaisseur d'une couche d'impression.
- Post-traitement au four nécessaire pour finaliser la photo-polymérisation et accroître la résistance du matériau.
- Il faut un support pour les formes complexes et une dernière étape de nettoyage avec un solvant.



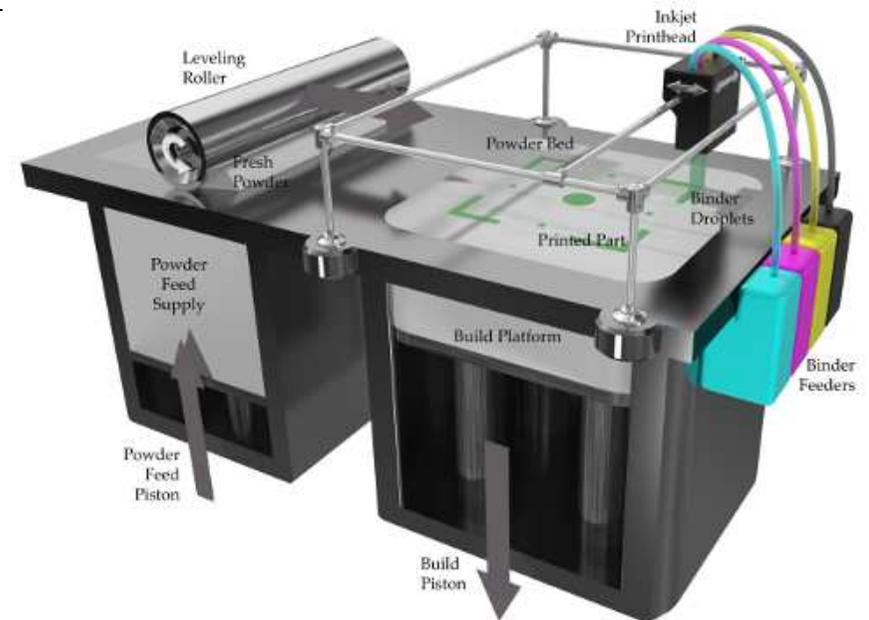
- A l'origine de l'impression 3D, avec 1^{er} équipement breveté en 1984 par Charles Hull et premier vendu en 1988 par 3D Systems. Le procédé de Stéréolithographie (SLA (stereolithograph apparatus)), utilise le principe de photo-polymérisation pour fabriquer des modèles en résine acrylate ou époxy et en ABS, de toute taille et de géométrie complexe avec une grande précision.

- ⇒ Objets obtenus fragiles: non fonctionnels
- ⇒ Objets d'exposition ou de rendu (maquettes)
- ⇒ Prototypes visuels, œuvres d'art, trophées, figurines...

IMPRESSION PAR LIAGE DE POUDRE

Compatible pour des impressions d'objets en couleur, pas de support d'impression, création d'objets complexes.

- Imprimante constituée de 2 réservoirs dont l'un est vide et l'autre inclut le matériaux d'impression sous forme de poudre (ex. gypse).
- Abaissement de la plateforme sur laquelle est répandue une 1^{ère} couche de poudre par un cylindre balayeur.
- Poudre solidifiée par un liant et colorée.
- Baisse de la plateforme et nouvelle couche étalée et liée.
- Ainsi de suite couche par couche.
- Post traitement nécessaire pour retirer le surplus de poudre non-solidifié.
- Possibilité de vernir l'objet.



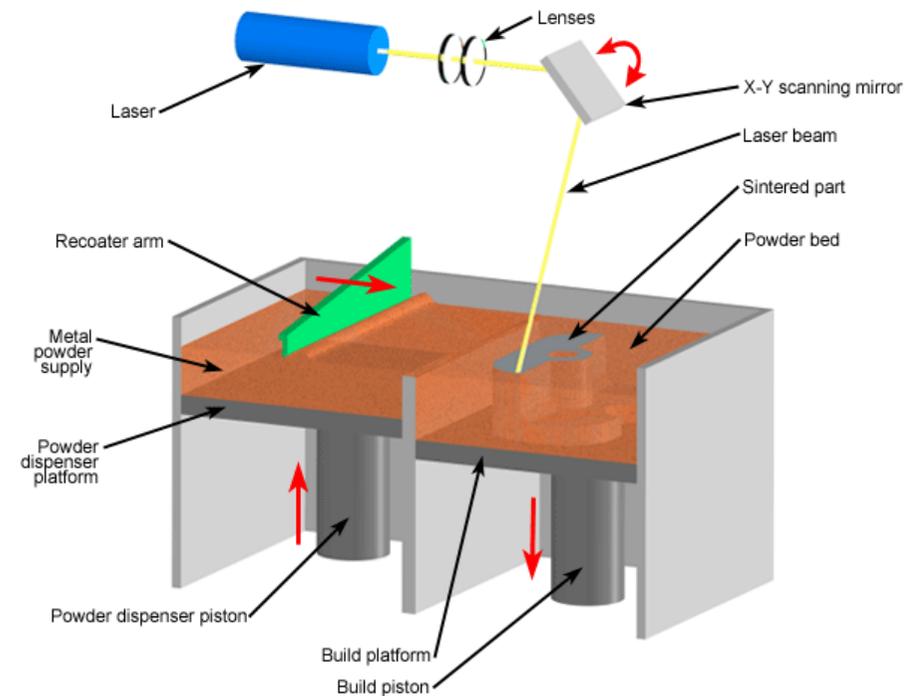
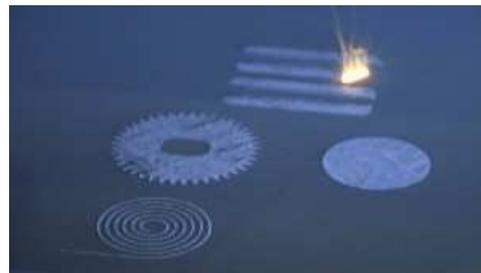
- Inventée en 1993. Droits exclusifs obtenus par la firme américaine Z Corporation en 1995 (avant rachat en 2012 par le géant 3D Systems, et depuis renommée ColorJet Printing).

- ⇒ Objets obtenus de haute résistance mécanique
- ⇒ En production industrielle
- ⇒ Aérospatiale & Automobile
- ⇒ Biomédical (implants dentaires)
- ⇒ Prototypage et fabrication outillage

IMPRESSION PAR FRITTAGE LASER DE METAL

Procédé utilisant poudre de métal (acier, cobalt-chrome, aluminium, titane ou inconel), résistance des pièces obtenues comparables à celle obtenue par des techniques de fonderie ou d'usinage.

- Imprimante constituée de 2 réservoirs dont l'un est vide et l'autre inclut le matériaux d'impression sous forme de poudre.
- Abaissement de la plateforme sur laquelle est répandue une 1^{ère} couche de poudre.
- Poudre fusionnée par un laser à fibre optique.
- Baisse de la plateforme et nouvelle couche étalée et fusionnée.
- Ainsi de suite couche par couche.



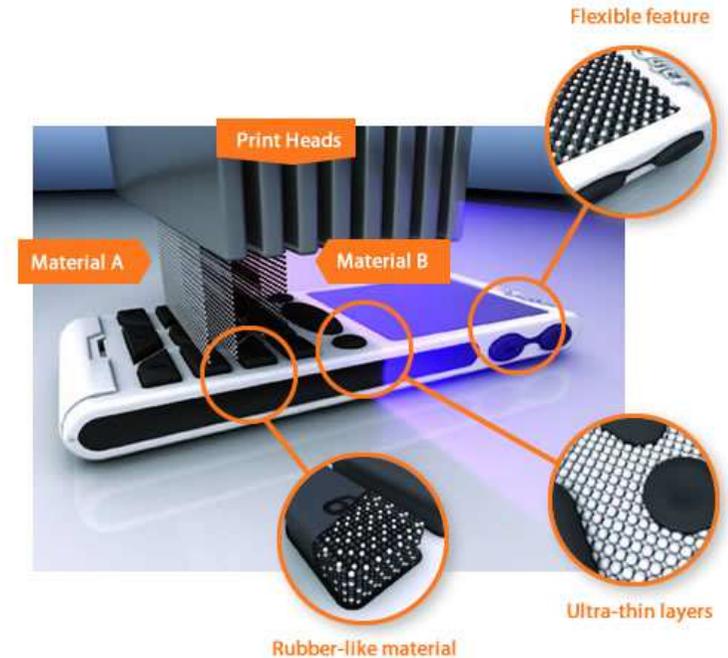
- Le procédé, connu en anglais sous le nom de DMLS (Direct Metal Laser Sintering), a été breveté par ERD et EOS (Allemagne) en 1994, même si les premières recherches remontent aux années 70.

- ⇒ Excellente résolution, surfaces lisses, large choix de matières et couleurs, coût et temps d'impression faibles
- ⇒ Prototypes assez performants proches du modèle final (résistance à la température, biocompatibilité, rigidité ou souplesse)
- ⇒ Aérospatiale Architecture
- ⇒ Biomédical
- ⇒ Jouets
- ⇒ Arts créatifs

IMPRESSION PAR POLYJET

Combinaison de la technologie jet d'encre et de photopolymères pour obtenir des mélanges de matières et de couleurs.

- Têtes d'impression possédant plusieurs dizaines d'embouts qui projettent des microgouttelettes de matière sur une plateforme.
- A chaque projection, durcissement de la matière par une lumière ultraviolette.
- Idem pour chaque couche.
- Support nécessaire pour objets complexes.



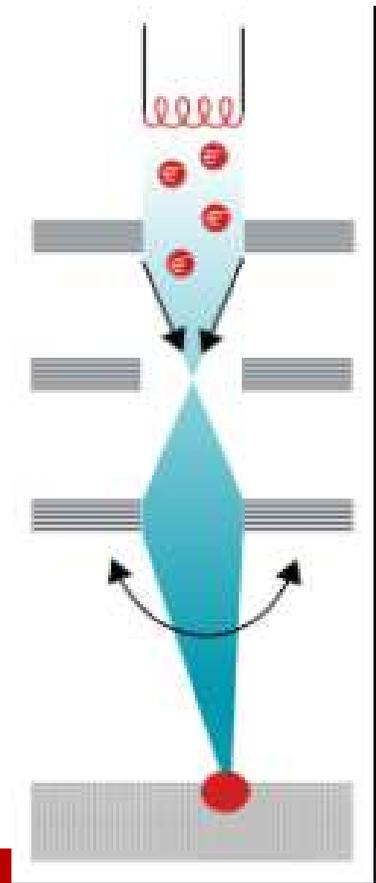
- L'impression 3D par PolyJet, brevetée par la société Objet Ltd. en 1999 (qui a fusionné avec [Stratasys](#) en 2012), combine la technologie Inkjet et l'utilisation de photopolymères (des matériaux qui durcissent au contact de la lumière ultraviolette).

- ⇒ Pièces très techniques
- ⇒ Prothèses
- ⇒ Aéronautique
- ⇒ Sport automobile

IMPRESSION PAR FUSION DE FAISCEAU D'ÉLECTRONS

Pour créer des pièces très complexes à fabriquer autrement et ayant une résistance équivalente à des pièces fabriquées par des moyens conventionnels (usinage ou forge).

- Matière (matériau conducteur) sous forme de poudre dans un réservoir.
 - Poudre déposée sous forme de fines couches qui sont préchauffées.
 - Matière fondue par faisceau d'électrons aux endroits où l'on souhaite construire la pièce
 - Idem couche par couche.
 - Il faut ôter poudre non fondue.
 - Post traitement nécessaire: usinage des pièces pour nettoyer.
- La **fusion par faisceau d'électrons**, ou en anglais, Electron Beam Melting (EBM). Ce procédé permet de fabriquer des pièces qu'il ne serait pas possible ou très complexe de fabriquer autrement et ayant une résistance équivalente à des pièces fabriquées par des moyens conventionnels tels que l'usinage ou la forge. Actuellement, l'entreprise suédoise [Arcam](#) est la seule à fabriquer et vendre des machines utilisant cette technologie.



USINAGE => SYNTHÈSE ADDITIVE

QUELS AVANTAGES

- Moins de matière
- Moins d'étapes de fabrication
- Petites pièces
- Grande précision
- Formes « impossibles »
- Structuration interne ou de surface
- Sur mesure

APPLICATIONS POTENTIELLES EN SANTE DE LA FABRICATION ADDITIVE

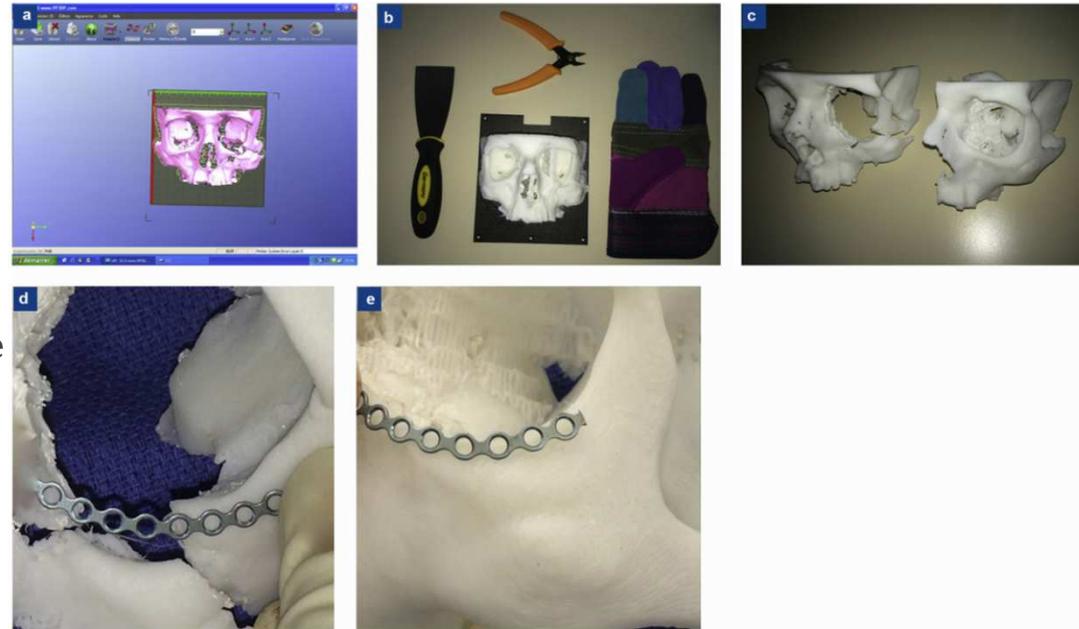
Pas de contact patient – par DM – pas de réglementation particulière:

- Simulation acte opératoire
- Fantôme pour la recherche médicale
- Simulation pour l'enseignement et la formation

APPLICATION POTENTIELLE

■ Prototypage en maxillo-facial

- Segmentation de la zone d'intérêt chirurgical/OsiriX
- Réparation et préparation du fichier .stm/NetFabb
- Création d'un second modèle par « mirroring » de la zone saine/NetFabb
- Impression 3D/Up plus 2 easy 120
- Modélisation peropératoire des plaques en titane sur le modèle zygomatique non fracturé (droit) en miroir.
Le modèle du côté fracturé (gauche) a permis de définir la longueur optimale du matériel d'ostéosynthèse.
- Prétraitement 25 min; Impression 8h et 4h; post-traitement 15 min
- => temps de réduction et d'ostéosynthèse réduit, résultat optimal de reconstruction guidée
- => intervention réalisée par un chirurgien junior en 3h20, coût des 2 modèles 16,5 € (210 gr)



A: modèle .stl sur la plateforme d'impression du logiciel de l'imprimante
B: modèle imprimé avec le plateau d'impression encore en place avec le matériel pour le détacher du plateau
C: modèle fracturé vs modèle en miroir à partir du côté sain
D&E: adaptation de la longueur de la plaque sur le modèle fracturé et conformation de la plaque sur le modèle en miroir

APPLICATIONS POTENTIELLES EN SANTE DE LA FABRICATION ADDITIVE

Pas de contact patient – par DM – pas de réglementation particulière:

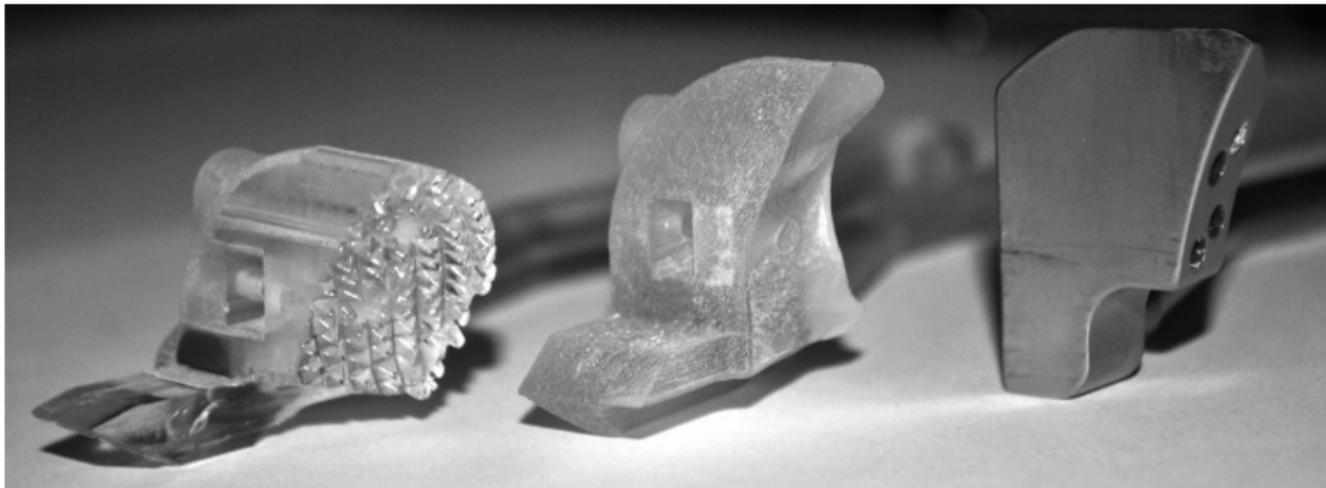
- Simulation acte opératoire
- Fantôme pour la recherche médicale
- Simulation pour l'enseignement et la formation

Contact patient – DM – réglementation DM:

- Guide chirurgical: classe IIa
- Exoprothèse: classe I
- DM implantable: classe IIa ou IIb ou III
- Si thérapie cellulaire/médicament associé(e) => MTI

APPLICATION POTENTIELLE

- Guide de coupe



Malik et al. JSR 2015

- A droite, guide de scie conventionnel pour le tibia proximal
- A gauche et au milieu, versions imprimées en 3D sur-mesure.
- Instrument de gauche: surface striée pour mieux s'adapter à l'anatomie de l'os du patient

APPLICATION POTENTIELLE

- Exoprothèse
- Classe I, exemptée de l'examen pré-marché



3DM Magazine



3DM Magazine

APPLICATION POTENTIELLE

- Implant dentaire



3DM Magazine

APPLICATION POTENTIELLE

- Traitement de surface prothèse de hanche



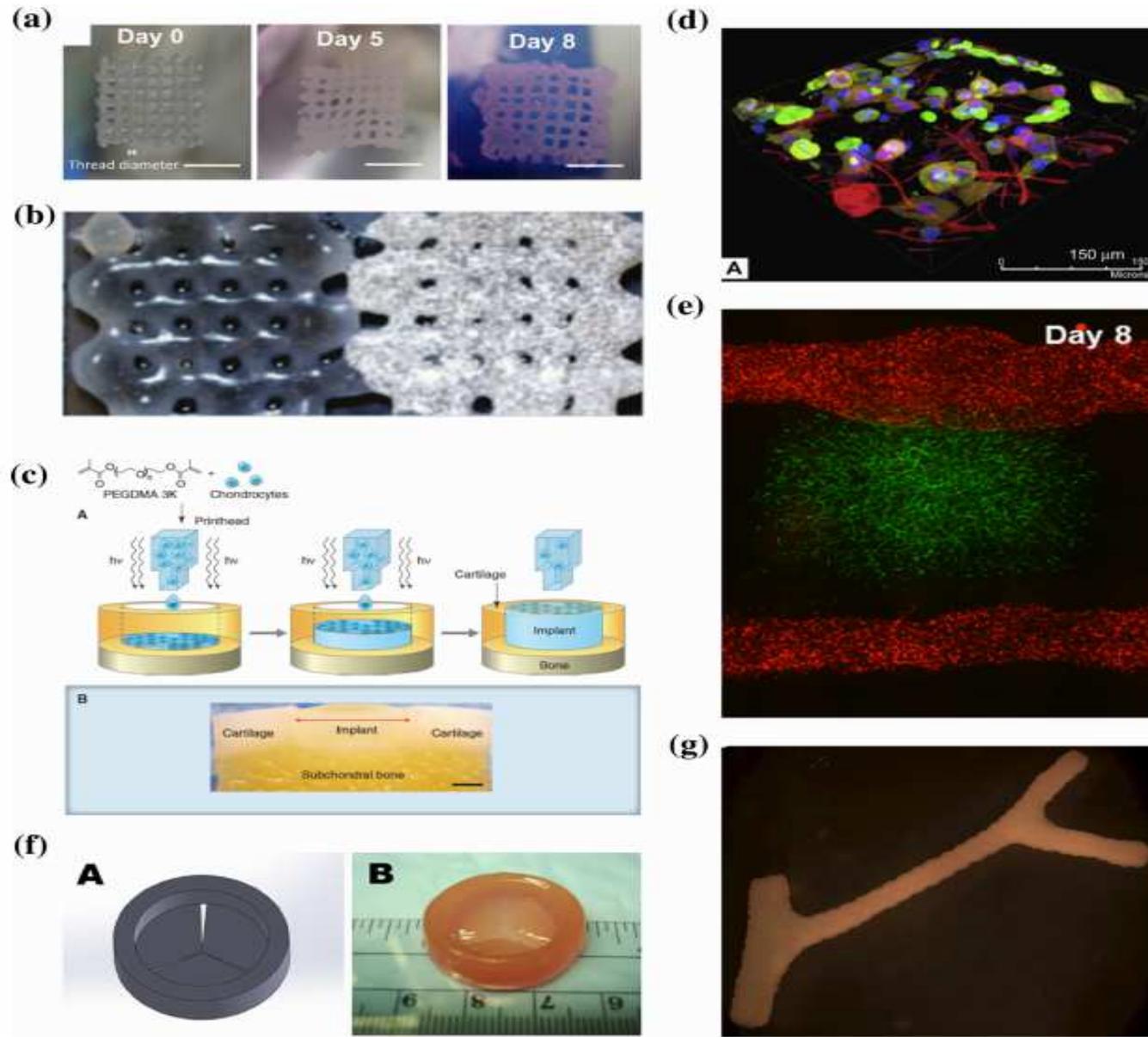
Source : Arcam

Imprimantes 3D EBM (fusion de poudre métallique par faisceau d'électron):
implants orthopédiques en série avec structures trabéculaires

APPLICATION POTENTIELLE

Ingénierie tissulaire

- a) 3D modèles tumoraux (HeLa cells dans hydrogel gélatine / alginate)
- b) Constructions poreuses avec cellules progénitrices ostéogéniques (droite, Matrigel + BCP) et endothéliales (gauche, Matrigel)
- c) Structure cartilagineuse (PEGDMA)
- d) Structure multi-couches (fibroblastes et kératinocytes) de peau
- e) HUVECS dans hydrogel de fibrine avec lumière centrale
- f) Valve cardiaque avec cellules humaines
- g) Sphéroïdes en structures tubulaires, fusionnés en branches après 6 jours.



Lee et al. 2016

APPLICATIONS POTENTIELLES EN SANTE DE LA FABRICATION ADDITIVE

Pas de contact patient – par DM – pas de réglementation particulière:

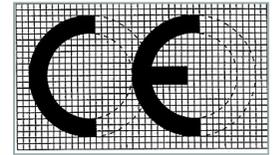
- Simulation acte opératoire
- Fantôme pour la recherche médicale
- Simulation pour l'enseignement et la formation

Contact patient – DM – **réglementation DM:**

- Guide chirurgical: classe IIa
- Exoprothèse: classe I
- DM implantable: classe IIb ou III
- Si thérapie cellulaire/médicament associé€ => MTI

~~NOUVELLE DIRECTIVE~~

=> **NOUVEAU REGLEMENT**



PRINCIPAUX AXES DE REFORME:

- 1- Modifications de la classification des DM
- 2- Précisions sur les obligations des opérateurs économiques
- 3- Réforme des ON
- 4- Améliorer la traçabilité des DM

- ⇒ **Voté par le Parlement Européen avant fin 2016?**
- ⇒ **Application obligatoire** ensuite dans tous les pays de l'Union de manière échelonnée sur 3 ans.
- ⇒ **Une période transitoire** pour que les DM mis sur le marché avant la date d'application du règlement soient réévalués conformément aux nouvelles exigences (max 5 ans).



MODIFICATIONS

DANS LA CLASSIFICATION DES DM

La définition du DM amendée:

« Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, [implant, réactif](#), association ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé seul ou en association, chez l'homme [pour l'une ou plusieurs des fins médicales directes ou indirectes suivantes](#):

- Diagnostic, prévention, contrôle, prévision, traitement ou atténuation d'une maladie,
- Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation ou compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- Étude, remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus ou état physiologique [ou pathologique](#),
- [Donnant des informations par des examens in vitro d'échantillons issus du corps, comme organes, sang ou dons de tissu](#),

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.

[Les produits spécifiquement prévus pour le nettoyage, la désinfection ou la stérilisation de DM et les dispositifs pour le contrôle et le support à la conception sont considérés comme des DM.](#) »

ET...

- ⇒ **Ajout de « nouveaux DM » en annexe 15** : lentilles de contact à visée cosmétique, implants pour modification ou fixation de parties anatomiques, équipements laser invasifs, et équipements à lumière intense pulsée.
- ⇒ Précisions pour DM comportant nanoparticules, produits dérivés, ou pack et systèmes, **DM sur-mesure...**
- ⇒ **Produits « borderline »**: procédure de définition de l'appartenance par la Commission (Medical Device Coordination Group, MDCG).
- ⇒ **Toxicité**: prendre en compte le caractère invasif du DM et du relargage systémique de substance pour définir la classification du DM (/risque).



CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE: OU SOMMES-NOUS?

- Quel est le statut du produit fini proposé au patient?
- Quelle réglementation s'applique?
- Qui décide?
- Qui fabrique? Qui délivre?
- Qui est responsable?

IMPRESSION 3D POUR LES DM: QUELLES REGLES DE MISE SUR LE MARCHE?

Certaines étapes
du process de fabrication
de DM produits **en série**
requièrent l'utilisation
de la fabrication additive

⇒ **Mise sur le marché
selon classe de risque
(dossier de conception)
selon Règlement Européen**
Norme NF EN ISO 13485



IMPRESSION 3D POUR LES DM SUR MESURE: QUELLES REGLES DE MISE SUR LE MARCHE?

L'utilisation de la fabrication additive permet
d'obtenir des DM **sur mesure**:

« Tout dispositif fabriqué expressément suivant l'ordonnance de toute personne habilité par la législation nationale en vertu de ses qualifications professionnelles, indiquant, sous sa responsabilité, les caractéristiques de conception spécifiques, et destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé et exclusivement en réponse aux besoins et à l'état de santé de ce patient. »

⇒ **Mise sur le marché selon l'Annexe XI
du Règlement Européen**



IMPRESSION 3D POUR LES DM SUR MESURE: QUELLES REGLES DE MISE SUR LE MARCHE?

- **Déclaration en tant que fabricant** (entreprise ou **établissement de santé**)
- Informations d'identification du fabricant et du DM
- Usage exclusif d'**UN** patient (nom, acronyme, code numérique)
- Nom de la personne/établissement de santé qui a établi l'ordonnance
- Caractéristiques du DM selon l'ordonnance
- **Déclaration de conformité aux exigences de sécurité et performance** de l'Annexe I
- Spécifications si ajout médicament, dérivé sang ou plasma humain ou tissus ou cellules (humaines ou animales)

⇒ **Mise sur le marché selon l'Annexe XI
du Règlement Européen**



IMPRESSION 3D POUR LES DM SUR MESURE: QUELLES REGLES DE MISE SUR LE MARCHE?

- Mise à disposition autorités documentation sur lieux de fabrication, description conception, fabrication et performances du DM.
- **Prouver que le fabricant prend toutes les mesures nécessaires pour que les produits fabriqués soient conformes au règlement.**
- Conservation des informations 10 ans (ou 15 si DMI)
- Mise en place d'un suivi post-commercialisation et information des autorités compétentes (Annexe VIII): **actions correctives de sécurité et matério-vigilance.**

⇒ **Mise sur le marché selon l'Annexe XI
du Règlement Européen**



IMPRESSION 3D POUR LES DM SUR MESURE: QUELLES REGLES DE MISE SUR LE MARCHE?

- Intégration dans le coût global d'une intervention et dans le groupe homogène de séjour (GHS) selon la pathologie considérée (ex. plaques d'ostéosynthèse (traumatisme)).

Ou

- Inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) fixée par l'HAS: DM facturés en sus du GHS (prothèse articulaire standard) ou suite à une demande motivée (DM innovant selon SMR et coût).

⇒ **Remboursement**

selon destination DM et

règles de l'HAS:

Inscription LPPR en sus du GHS

+/- demande motivée



LA FABRICATION ADDITIVE EN SANTE AVANTAGES...EN QUESTIONS

- Gain de temps (et d'argent) au bloc?
- Gain en exactitude?
- Meilleure intégration tissulaire?
- Gain de marge (moins de matières et d'étapes de fabrication?)
- Rapidité de fabrication?

MAIS... validation des logiciels? de la biocompatibilité du produit fini? de la stérilisation/conditionnement? caractérisation produit fini (mécanique, etc.)?

⇒ **Bénéfice patient? Evaluation médico-économique? SMR?**

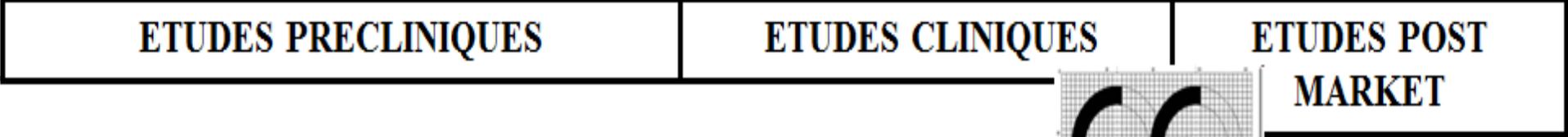
⇒ **Remboursement?**

LA FABRICATION ADDITIVE EN SANTE AVANTAGES...EN QUESTIONS

- Niches?
- Séries? Puis sur-mesure?
- Bulle?
- Nouveau métier?
- Des entreprises & des hôpitaux: sous-traitance?
- La place des pharmaciens?
- Quelle évaluation médico-économique?

Qui assemble
les briques?
Le pharmacien?
Un ingénieur?
A l'hôpital?
Une entreprise?

De la recherche aux progrès thérapeutiques dans le domaine des Biomatériaux et DMI



IN VITRO

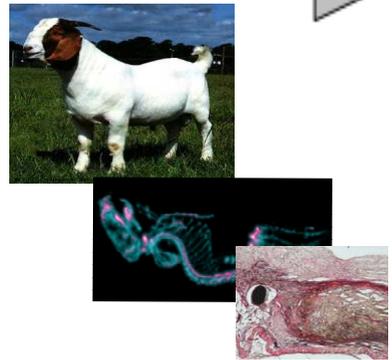
NF EN ISO 10993



Cytotoxicité
Cytocompatibilité
Ingénierie Tissulaire

EX VIVO
IN VIVO

NF EN ISO 10993



Biocompatibilité
Biofonctionnalité

PILOTE

ISO 14155 BPC ICH



Faisabilité
Clinique

RANDOMISEE

ISO 14155 BPC ICH

ETUDE NON INTERVENTIONNELLE

2007/47 CEE



Suivi clinique
Matériorvigilance



DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT

Aucun conflit d'intérêt

MERCI DE VOTRE ATTENTION