

# Note de veille

Dispositifs médicaux et technologies médicales  
Matériels textiles

## LES DISPOSITIFS MÉDICAUX TEXTILES IMPRÉGNÉS DE PRINCIPES ACTIFS

Avril 2012

L'inclusion de médicaments, de produits anti-microbiens ou anti-douleur, relarguables par les prothèses, ouvre un nouveau domaine de progrès. Ces produits-frontière ou combinés posent beaucoup de questions : comment les concevoir, les produire, les mettre sur le marché ? Éléments de réponse ici.

Les 6èmes Rencontres Textile-Santé ont rassemblé, sous les auspices du Pôle des Technologies Médicales (PTM <http://www.pole-medical.com/>), bien au-delà de la région Rhône-Alpes, les spécialistes français de ce domaine : chirurgiens, médecins, chercheurs, fabricants, administrations, centres techniques. Site : <http://actions.pole-medical.com/rts12/SitePages/Accueil.aspx>

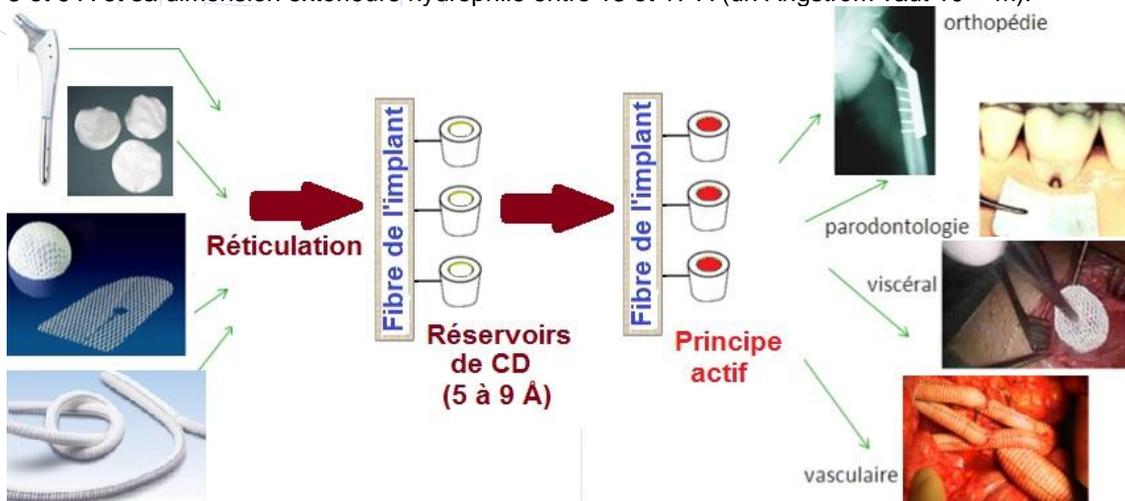
### MODIFICATION DE SURFACE POUR INCLURE UN PRINCIPE ACTIF

**Les cyclodextrines: une solution polyvalente pour les dispositifs médicaux frontières** (Bernard Martel, université Lille 1, laboratoire Umet)

En plus de son rôle mécanique, l'implant peut jouer un rôle chimique ou biologique, en empêchant les bactéries d'adhérer ou en libérant des principes actifs. Cela nécessite une modification de sa surface. Plusieurs choix sont possibles.

- Traitement de surface pour empêcher l'adhérence de la bactérie : modification de la rugosité par plasma ou par laser ; modification chimique hydrophile.
- Greffe chimique d'un composé bio-actif en surface (s'il ne doit pas migrer vers l'endroit où agir).
- Ajout d'une couche capable de servir de réservoir à l'agent actif.

L'Unité matériaux et transformations (Umet) de Lille a développé, pour ce dernier objectif, des molécules-cages. La cyclodextrine, produite à partir d'amidon, peut piéger une large gamme de médicaments dans ses cavités, et les libérer de façon ralentie. Sa cavité hydrophobe mesure entre 5 et 9 Å et sa dimension extérieure hydrophile entre 13 et 17 Å (un Ångström vaut  $10^{-10}$  m).



Utilisation de la cyclodextrine pour embarquer un principe actif

Il est possible de déposer la cyclodextrine sur des fibres textiles par enduction de résine, incorporation lors du filage, plasma, faisceau d'électrons, greffage chimique ou greffage par réticulation. Cette dernière technique a été retenue. Le réseau polymère de cyclodextrine (CD) est obtenu par réticulation par des acides polycarboxyliques. Des agents anti-infectieux sont inclus, variables selon l'infection visée : bleu de méthylène, chlorhexidine (CHX), ciprofloxacine (CFX), rifampicine, vancomycine. Des projets ont été développés avec des industriels :

- membrane de régénération tissulaire guide pour la parodontologie (Pierre Fabre Médicaments) ;
- implant inguinal pour la cure de hernies (Cousin Biotech) ;
- prothèse vasculaire (Pérouse Médical).

**La parodite** est une infection du parodonte, situé sous la dent, qui conduit à son déchaussement. Différents systèmes vecteurs (pastille, film, insert) cellulose + CD + principe actif (en particulier CHX) ont été développés en collaboration avec Pierre Fabre Médicaments.

**La pose d'un implant pariétal** analgésique pour hernie est le second acte en France (200 000 interventions en 2010). Un implant textile en tulle 2D ou en dôme 3D a été étudié avec Cousin Biotech. Deux supports textiles ont été envisagés : tricot PET (100 g/m<sup>2</sup>) ou tricot PLLA (acide poly-L-lactique) (270 g/m<sup>2</sup>). Le principe actif (lidocaïne) est posé par le chirurgien au moment de l'opération. L'avantage est que le produit est absorbé en 5 minutes, alors qu'il fallait 30 minutes auparavant.

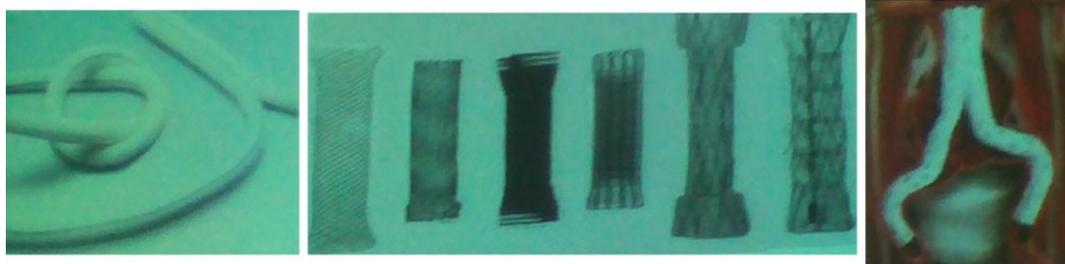
**Une prothèse vasculaire** conçue pour la délivrance d'antibiotiques anti Gram+ ou Gram- a été étudiée avec Pérouse Médical. La coloration de Gram permet de distinguer les bactéries à Gram positif, à simple paroi et grande quantité de peptidoglycane (produit qui forme la paroi bactérienne), et les bactéries à Gram négatif, ayant moins de peptidoglycane, et une membrane externe de plus. L'efficacité d'antibiotiques dépend du type de Gram. L'atelier « implants » a été l'occasion d'une présentation spécifique, voir ci-après.

Par ailleurs, une prothèse de hanche est en projet (revêtue d'HA car on se sait pas ancrer le polymère sur métal nu), ainsi qu'un masque respiratoire.

L'avantage de la technologie développée est de multiplier par 10 la capacité d'absorption du principe actif, d'obtenir une libération plus prolongée, d'être compatible avec beaucoup de principes actifs (antiseptiques, antibiotiques, antalgiques, etc.), y compris combinés par deux), et de fonctionner en préimprégné ou en imprégné plus rapidement au bloc opératoire. Des tissus ne sont pas fonctionnalisés que pour des dispositifs médicaux implantables (DMI), mais aussi pour d'autres usages : anti-moustique, anti-odeur, anti-bactérien (draps, etc). Des équipements sont aptes à produire de plus grandes quantités dans ce cas.

#### **Développement et industrialisation d'une prothèse vasculaire à activité antimicrobienne** (Nicolas Blanchemain, université Lille 2, Groupe Recherche Biomatériaux).

Les maladies cardiovasculaires sont la seconde cause de mortalité en France (sténose : rétrécissement de l'artère ; anévrisme : dilatation de l'artère). Divers types d'implants y remédient.



- (a) Prothèse en PET tissé/tricoté (Dacron®) ou en PTFE (Teflon®) pour le pontage  
(b) Stent nu en alliage Ti, inox ou CoCr pour rouvrir la lumière artérielle (contre sténose)  
(c) Stent couvert ou endoprothèse pour la dilatation d'artère (contre l'anévrisme)

Des complications se présentent après les opérations : resténose (agression constante de la paroi vasculaire), thrombose (résolue avec un PTFE plus hydrophobe). Des infections arrivent dans 6% des cas (350 cas par an en France). Les germes sont les staphylocoques *S. Aureus* ou *S. Epidermis* et le colibacille *Escherichia Coli*. La fonctionnalisation par cyclodextrine a permis de concevoir le polyester tissé Polythese® avec Pérouse Médical. Des tests ont permis d'identifier une zone de linéarité entre le temps d'immersion et la concentration en produit incorporé (ciprofloxacine, rifampicine, vancomycine). Les vérifications de biocompatibilité,

d'hémocompatibilité et de biodégradation ont été réussies. La prothèse portera le nom de Cyclograph.

**Apport de nouvelles fonctions à des treillis de soutènement en polypropylène : résistance à l'infection et visualisation en IRM** (Xavier Garric, université Montpellier 1).

Le prolapsus, défaillance du système de soutènement et de suspension des organes pelviens, concerne 60% des patientes de plus de 60 ans, avec 60% de récurrence. Des prothèses synthétiques en treillis non résorbable sont posées par voie vaginale. Une réaction inflammatoire importante (infection chronique par biofilm) et des contraintes mécaniques (douleurs, rétractation, érosion tissulaire, rejet) demandent à être mieux parées et identifiées. Pour permettre un suivi postopératoire en IRM, en plus d'une libération prolongée d'antibiotiques, des agents de contraste paramagnétiques sont ajoutés. Leur stabilité est suffisante pour visualiser les treillis plusieurs mois.

**Rationnel clinique et sciences fondamentales pour des prothèses anti-bactériennes dans la chirurgie transvaginale** (Pascal Mourtalion, CHU Dijon). Un coating antibiotique (ofloxacine, efficace contre *E. Coli*) sur la prothèse réduit la survenue de complications et apporte une diffusion durable les premiers jours, contrairement à un flash d'antibiotique intra-veineux pré-opératoire.

**Validation préclinique pour les dispositifs combinés avec un médicament** (Jean-Pierre Boutrand, Biomatech, Chasse-sur-Rhône). Les produits combinés peuvent conduire à une inflammation des tissus mous, ou à leur compression en cas de gonflement de la zone réparée voisine. Cela peut être grave s'il s'agit d'une structure neurologique ou d'une voie respiratoire. Parmi les nouveaux risques, des agrégats d'insuline peuvent être observés avec le PTFE. Un fibrosarcome peut être induit par des nanoparticules de titane. Les cellules avoisinantes peuvent être soumises à une exposition inconnue et il peut y avoir des risques en entrant au contact avec un tissu inhabituel. Les risques spécifiques liés à l'interaction médicament-dispositif, à une nouvelle formulation médicamenteuse, à une route d'administration nouvelle, à une concentration inhabituelle, nécessitent des programmes de développement précliniques adaptés : mesure de l'écart entre prothèse non fonctionnalisée et fonctionnalisée, augmentation des doses, augmentation des durées, analyse des concentrations locales, régionales, systémiques.

**Intérêts des textiles et autres supports antimicrobiens** (François Renaud, Université Lyon 1). Pour empêcher les microbes, bactéries, virus, champignons de se multiplier, les procédés de fabrication sont en plein développement: dépôt, apprêtage, dissolution, fusion, capsules, greffage pour les tissus; états de surface, greffes, surfaces autonettoyantes pour les surfaces.

**Topiques locaux et orthèses, une synergie antalgique dans la prise en charge de la pathologie** (Roger Oullion, CHU de Saint-Etienne). La lutte contre la douleur est importante pour le recouvrement d'une fonctionnalité chez le sportif. Une réflexion est menée sur la synergie entre les traitements et les orthèses.

La peau est un vecteur de plus en plus étudié pour atteindre le système général avec moins d'effets secondaires, en permettant des doses plus faibles et en court-circuitant la barrière digestive.

- **La voie transcutanée chez l'adulte : une solution pour l'avenir ?** (Régis Gonthier, CHU Saint-Etienne). Les dispositifs transdermiques actifs, vue la grande taille des molécules, utilisent un courant électrique pour passer la peau (iontophorèse, électroporation), des ultrasons (sonophorèse) ou des microeffractions (microaiguilles).
- **Libération et absorption des principes actifs à partir de systèmes appliqués sur la peau** (Jean-Marc Ayache, Faculté de Pharmacie, université d'Auvergne). Le principe actif peut traverser une ou deux couches avant d'être métabolisé (épiderme, derme, endoderme). L'administration de médicaments joue sur la perméabilité cutanée selon le besoin : topique sur la peau, trans-folliculaire à travers le follicule pileux, transdermique à travers la peau, ou par méthodes électriques ou sonores. Les systèmes transdermiques agissent plus longtemps qu'une pommade et ont une libération moins immédiate. Ils sont limités aux substances actives puissantes, en petites quantités, qui ne nécessitent pas de forts taux sanguins. Aussi, les usages sont peu nombreux. Quelques exemples : scopoderme (contre le mal de mer), cardiotonique, oestradiol (trouble de la ménopause : sur cuisse ou fesse), *birth control patch* (Ortho McNeil Ortho-Evra), soutien-gorge imprégné de nicotine, Dolocrampes (mollet), Slimtess (cosméto-textile amincissant).

## FONCTIONNALISATION DES TEXTILES

**ACTIPROTEX et MATBIOTEX : deux projets collaboratifs sur les textiles de santé** (Isabelle Ferreira, IFTH). Ces deux projets labellisés par le pôle de compétitivité Techtera ont permis de mettre au point de nouveaux textiles de santé.

ACTIPROTEX a visé des textiles de protection multi-actifs pour des applications médicales, professionnelles et grand public. Son budget a été de 4 M€ entre octobre 2007 et décembre 2011. Le porteur a été Biomatech et le coordinateur l'IFTH (12 partenaires dont HEF R&D pour le traitement plasma). Pour le médical, un implant de renfort pariétal et une ceinture de contention ont été étudiés. Les vêtements professionnels concernent les milieux hospitalier, agroalimentaire, industriel et de l'image. La lingerie et les sous-vêtements sont également visés. Les enjeux sont la prévention des infections nosocomiales (médical) et des contaminations croisées (milieu professionnel). Les technologies plasma, sol-gel, nano-charges, micro-encapsulation, imprégnation poudre, nouvelles molécules et fibres innovantes ont été investiguées. Sofradim a mis au point une formulation antimicrobienne stable (activité antimicrobienne *in vitro* de grade 4 : bactéricide selon ISO 20743, soit le plus sévère : il tue la bactérie au contact) pour une prothèse antiseptique de réparation herniaire. TDV et Trouillet ont développé des vêtements professionnels fonction antibactérienne à l'échelle industrielle résistant à 40 lavages industriels à 90°C (avec le CTTN).

MATBIOTEX (Matériaux d'origine biologique pour DM textiles) a eu un budget de 2 M€ d'octobre 2007 à septembre 2012. Le porteur a été le laboratoire Tetra Médical et le coordinateur l'IFTH. L'objectif était d'améliorer les soins de la plaie chronique (pansements) et les implants de renfort ou de remplacement de tissus mous. Il a été mis au point une gamme de formulations applicables sur tricots et mousses de Tetra Médical, ainsi qu'un nouveau procédé de filage (deux brevets).

### **Techniques de fonctionnalisation des textiles** (Fabien Roland, ITECH)

Les améliorations se classent en 3 catégories: confort (antibactérien (anti-odeur), thermorégulant, antistatique, imper-respirant), emploi et entretien (antitâche, défroissabilité, séchage rapide), sécurité et santé (protection contre chaleur, flamme, risque chimique, UV, acariens, moustiques, bactéries). Le textile peut se fonctionnaliser en amont au niveau de la synthèse du polymère et de son filage et en aval par les ennoblisseurs. Au niveau de l'extrusion-filage, elle se pratique :

- par association de monomères, par extrusion réactive (copolymères, polymères greffés) ;
- par incorporation en masse d'additifs (charges, nanocharges, actifs microencapsulés) ;
- par technique de filage : nanofibres (électrofilage), fibres bi-composants ou à géométries de section (filières spéciales).

Au niveau de l'ennoblissement sur fibres, fils, tricots, non-tissés :

- par traitement chimique en milieu aqueux (fouardage, plein bain, enduction, pulvérisation) ;
- par des apprêts nouveaux : produits microencapsulés, sol-gel, surfaces nanostructurées ;
- par des apprêts sans eau : apprêts mécaniques, traitement par plasma ou par fluoration gazeuse, technologie Fibroline™.

Il existe aussi la possibilité de structurer le textile par assemblage de pièces, contre-collage de couches, laminage d'une membrane, afin d'obtenir un système multicouches.

**Fonctionnalisation des surfaces textiles pour des applications dans la santé** (Nemeshwaree Massika Behary, ENSAIT). Différents principes actifs ont été utilisés pour des textiles antibactériens : curcumine (effet photodynamique), nisine, oxyde de zinc (effet Lotus).

**Membrane 3D nanofibreuse pour la régénération osseuse** (Sandy Eap et autres, INSERM Strasbourg). Le projet a permis de déterminer les paramètres adéquats d'électrospinning, et de caractériser et d'évaluer le potentiel de membranes PCL 3D épaisses (prix du Jury).

## NANOPARTICULES ET TEXTILES TECHNIQUES

### **Nanoparticules et textiles techniques** (Bruno Mougin, Techtera)

Ces deux mondes se connaissent relativement bien. Techtera a déjà travaillé sur l'effet plasmon (électromagnétique) pour changer la couleur selon la taille de la particule. Les nanotextiles sont relativement utilisés dans le monde, on parlait déjà de 13 G€ en 2007 : textiles antibactériens, oxydes métalliques (Ti, Zn) pour protéger des UV, teinture plus écologique à partir de nano-silice pour une meilleure accroche des colorants. L'aspect sociétal est pris en compte au moment où on

élabore le produit : mesure des quantités de particules rejetées, label *Hohenstein Quality Nanotechnology*.

### **Conception de particules biodégradables multifonctionnelles et applications thérapeutiques** (Charlotte Primard et Bernard Verrier, CNRS IBCP Institut de Biologie et Chimie des Protéines)

Leur usage offre de nombreux avantages, mais est encore limité par l'efficacité de leur migration à travers les diverses barrières avant d'atteindre les tissus ou cellules cibles. Le laboratoire élabore des nanoparticules à base de PLA et cible des tissus mono- ou pluri-stratifiés (peau et muqueuses). Il fait partie du *PLA Nanoparticles Network*. Des travaux ont été réalisés en vaccination (protéine p24 du virus HIV), sur la délivrance du vecteur de vaccination par voie muqueuse, sur l'ajout de particules lumineuses pour améliorer le contrôle, et sur des modèles innovants de biodistribution et de toxicité sur drosophile et sur *zebrafish* (poisson de 4 cm de long dont les œufs et les larves sont transparents).

### **Les nanoparticules : le yin et le yang** (Michèle Cottier, CHU Saint-Etienne, et Jérémie Pourchez, ENSM Saint-Etienne)

Les nanoparticules peuvent apporter certaines propriétés nouvelles : absorption des UV (TiO<sub>2</sub>, ZnO), réduction de l'inflammabilité (argile, silice : barrière à l'eau et aux gaz), antimicrobien (argent : anti-odeur, grands brûlés), antiadhérence (textile respirant, résistant à l'eau et aux taches, par contrôle de la porosité et de la rugosité nano), tenue mécanique et conduction électrique (nanotubes de carbone pour textiles intelligents). La toxicité potentielle dépend de paramètres physico-chimiques (taille, forme, caractère soluble), et le principe de précaution est utilisé.

## **TECHNOLOGIES DES PROTHÈSES ET ORTHÈSES TEXTILES**

Un besoin nouveau ou une façon nouvelle d'implanter une prothèse donnent lieu à des innovations.

- **La stérilisation féminine réversible : le textile du lendemain ?** (Vincent Lucas, gynécologue obstétricien)
- **Comment le textile peut-il révolutionner la chirurgie esthétique** (Richard Abs, chirurgien esthétique)
- **Vers l'optimisation mécanique des endoprothèses aortiques** (Nicole Demanget, ENSM Saint-Etienne). La modélisation d'une endoprothèse multimatériaux pour aorte, et de sa mise en place, et la validation par tomographie X ont permis un progrès pour le traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale.



*Placement d'une endoprothèse dans une aorte tortueuse*

- **Efficacité et confort des orthèses du genou. Une étude paramétrique basée sur un modèle numérique** (Baptiste Pierrat et autres, ENSM Saint-Etienne et CHU Saint-Etienne)
- **Nouvelle méthode non invasive de mesure des pressions discales. Application à l'évaluation biomécanique des orthèses lombaires** (F. Munoz et autres, ENSM Saint-Etienne). Mesures par radiographies comparées à une simulation par éléments finis.

## **TEXTILES INSTRUMENTÉS**

**Pansements instrumentés** (Eric McAdams, Institut des Nanotechnologies de Lyon). Les méthodes pour évaluer une plaie sont souvent rudimentaires. La mesure de l'impédance électrique plaie/tissu fournit une cartographie non invasive rapide du taux de cicatrisation.



### Réseau d'électrodes intégré au pansement (les carrés sont les électrodes)

**Le coussin intelligent TextiSense** (F. Cannard et autres, TextiSense). Le dispositif de prévention des escarres comprend une housse de coussin réalisée à partir d'un capteur de pression 100% textile, un microcontrôleur embarquant un modèle biomécanique des tissus mous du massif fessier de la personne en fauteuil et une montre munie d'un vibreur (ou un *smartphone*) pour alerter le porteur lorsqu'un scénario de risque est détecté.



Capteur de prévention des escarres pour personne en fauteuil

## HOMOLOGATION, MISE SUR LE MARCHÉ

Plusieurs présentations et une table ronde ont porté sur les règles à respecter pour la qualification des dispositifs médicaux incluant des principes actifs :

- **Existe-t-il encore des choix stratégiques à opérer lors de la qualification d'un produit de santé ?** (Thomas Roche, avocat)
- **Regard de l'AFSSAPS sur la définition des produits combinés** (Nicolas Thévenet, AFSSAPS, intervention libre)
- **Homologation d'un produit mixte (dispositif médical + principe actif) en Europe et aux USA : témoignage et retour d'expérience d'un industriel** (Chantal Belin, Symatese)
- **Problématiques de l'industriel** (Jean-Jacques Mongold, Gibaud). L'intérêt d'intégrer un principe actif à une orthèse mérite de surmonter un certain nombre de changements culturels, réglementaires et cliniques
- **Problématique médico-économique des associations dispositifs médicaux/médicaments** (Bruno Detournay, Cemka Eval)
- **Du financement des études cliniques** (Anne-Sophie Gouzy, Pole des Technologies Médicales). Un nouveau groupe du PTM est créé sur ce sujet.

## Ensemble pour les entreprises de la mécanique



Département  
Veille Technologique et Stratégique

### Contact

Jean-Marc Bélot  
Cetim - B.P. 80067  
60304 Senlis Cedex  
Tél. : 03 44 67 33 05  
[jean-marc.belot@cetim.fr](mailto:jean-marc.belot@cetim.fr)



Retrouvez nos notes de veille dans la Mécathèque du site Cetim :  
<http://www.cetim.fr/cetim/fr/Mecattheque>



Consultez le guide des Technologies prioritaires 2015 sur le site Cetim :  
[http://www.cetim.fr/cetim/fr/mon\\_espace/accueil](http://www.cetim.fr/cetim/fr/mon_espace/accueil) Cliquez sur : ★ technos 2015