

BIOTIKA® : le catalyseur de l'innovation technologique en santé, au sein d'une école d'ingénieur biomédical

B. Klein, N. Butterlin*, S. Flores, F. Guyon, G. Soto-Romero

ISIFC – génie biomédical, université de Franche-Comté, TEMIS, 23, rue Alain-Savary, 25000 Besançon, France

* Auteur correspondant. Adresse e-mail : nadia.butterlin@univ-fcomte.fr

INTRODUCTION

Biotika® est issue d'une démarche très originale : intégrer une entreprise au sein d'une école d'ingénieurs universitaire. Véritable tremplin à la vie professionnelle, cette entreprise a pour but de faire découvrir aux élèves ingénieurs les différentes facettes de leur futur métier et de les mettre en véritable situation professionnelle de développement de projets biomédicaux innovants.

L'institut supérieur d'ingénieurs de Franche-Comté (ISIFC), est une école qui forme, en trois ans, des ingénieurs spécialisés dans les dispositifs médicaux (DM) avec une triple culture : technique, médicale et réglementaire. Au cours de leur formation, les élèves ingénieurs sont recrutés par Biotika®. Cette entreprise est donc à la fois un module de formation pour les étudiants de l'ISIFC, une plateforme de pré-incubation de projets et une entreprise spécialisée dans les DM. Biotika® permet la « maturation » des élèves parallèlement à celle de projets innovants en santé.

Ses finalités sont :

- une meilleure appréhension des logiques industrielles par les étudiants ;
- une cellule de pré-incubation de projets innovants en technologie médicale recherchant avant tout : l'efficacité et la simplicité des solutions, et prenant en compte, dès le début, les problématiques réglementaires, économiques, éthiques et cliniques ;
- une mise en situation concrète avec de vrais contrats et partenariats ;
- le développement de DM en lien avec les acteurs des établissements de santé et de véritables besoins.

Le but de cette entreprise est d'accélérer la mise sur le marché de produits innovants biomédicaux sous forme de travaux de démonstration (preuves

de concept, prototypes expérimentaux ou simulations numériques) ou d'assistance technique et réglementaire. Les clients de Biotika® sont les professionnels de santé (soignants, chercheurs) ainsi que les industriels ou encore les associations de patients.

Biotika® n'a pas vocation à produire ni à fabriquer. C'est un bureau d'études spécialisé en DM ou tout autre dispositif au service de la santé, qui travaille avec des collaborateurs fabricant ou distributeur au sens juridique du terme.

En septembre 2012, cette entreprise de statut juridique universitaire interne à l'ISIFC, elle-même interne à l'Université de Franche Comté, a été certifiée ISO 13485 (systèmes de management de la qualité pour l'industrie des DM) par l'organisme de certification LNE/G-MED sur le libellé : développement de projets y compris sous forme d'assistance technique et réglementaire concernant des dispositifs pour la santé, basé sur des compétences en mesure physique et électromécanique. C'est ainsi une reconnaissance de la qualité, de la méthodologie et du travail réalisé à Biotika®. Il s'agit probablement d'une première mondiale !

DESCRIPTION DE BIOTIKA®

Organisation

Créée en mai 2006, Biotika® est interne à l'ISIFC. Il s'agit donc d'un « Établissement public national à caractère scientifique culturel et professionnel » du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche [1]. C'est un module d'enseignement de 230 heures de formation réparti à temps partiel sur la seconde (1 jour/semaine) et la troisième année du cycle ingénieur (1,5 jour/semaine) à niveaux Bac +4 et Bac +5. Biotika® fonctionne donc sur une

année civile mais de manière discontinue compte tenu des stages des étudiants et de la coupure estivale juillet-août. Cela représente environ 80 heures/étudiant entre mi-mars et fin juin, puis 140 heures/étudiant entre début septembre et début décembre de chaque année.

L'équipe est constituée d'une trentaine de personnes (figure 1). À l'exception des cinq membres permanents (direction, ressources humaines, qualité, affaires réglementaires et direction des projets) et de quelques autorités compétentes (cinq à dix personnes avec une mission directe ou de soutien dans l'entreprise), Biotika® renouvelle 100 % de son effectif chaque année en recrutant 20 à 25 élèves ingénieurs selon le nombre de projets à développer. L'organigramme présenté sur la figure 1 est donc redéfini chaque année en revue de direction.

Les membres permanents de l'équipe et les experts en soutien proviennent d'horizons différents : de l'enseignement universitaire, du milieu hospitalier et du monde de l'entreprise. Cette diversité professionnelle fait la force de cette entreprise innovante. Les réseaux professionnels sont donc démultipliés. Ils garantissent une excellente corrélation entre l'expérience de Biotika® et les réalités du marché.

D'autres intervenants contribuent fortement au bon fonctionnement de Biotika® :

- les enseignants-chercheurs, « autorités de conception », apportent leurs expertises scientifiques et techniques et permettent de vérifier les choix technologiques ;
- les consultants issus du milieu professionnel contribuent au « plan de formation » en réalisant des interventions spécifiques définies selon les besoins annuels récurrents et les projets à développer. Ces formations concernent par exemple, la protection intellectuelle, le marketing stratégique, l'évaluation clinique, la méthodologie de validation technique, la validation logicielle, l'audit interne, la gestion de crise.

L'organisation de Biotika® est orientée en fonction des projets de développement, dont la force vive et adaptable est représentée par les élèves-ingénieurs de l'ISIFC. Par ailleurs, son organisation et son fonctionnement sont facilités par les liens très étroits tissés avec ses partenaires qui lui apportent les compétences et les moyens techniques qu'elle n'a pas en interne.

Partenariats et compétences

On distingue différents types de partenaires comme les laboratoires de recherche universitaire, les plateaux techniques de fabrication/usinage,

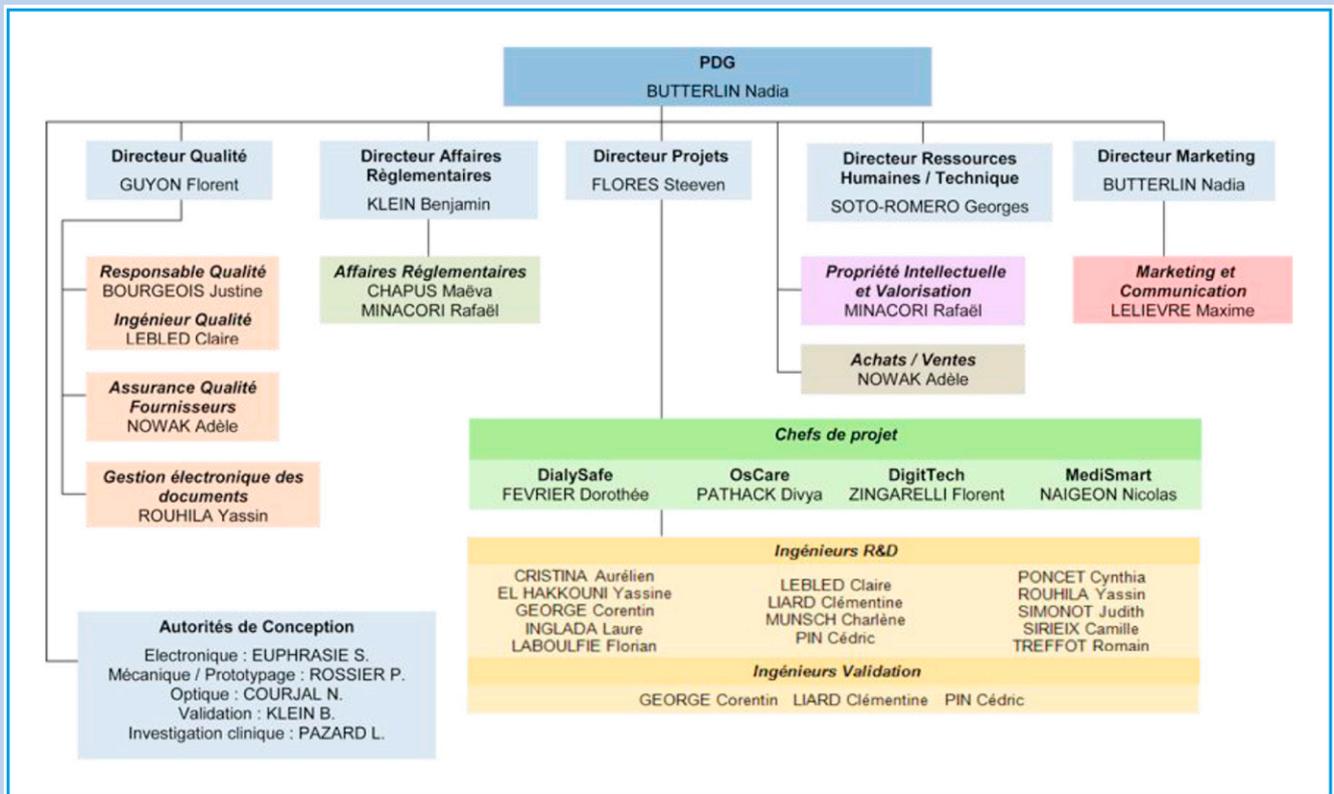


Figure 1. Exemple d'organigramme Biotika® 2012.

les entreprises privées et le centre d'investigation clinique (CIC) du CHRU de Besançon pour les aspects évaluations cliniques.

Compte tenu de sa position au sein de l'université de Franche-Comté, Biotika® bénéficie de liens étroits avec des laboratoires de recherche dans les domaines de l'ingénierie des sciences et techniques, de la micromécanique et des sciences médicales et pharmaceutiques de l'université. Cela représente plus de 30 laboratoires et centres de recherche du CNRS et de l'Inserm, mondialement reconnus, dont l'institut de recherche CNRS FEMTO-ST UMR 6174 CNRS (BIOM@x) et l'institut fédératif de recherche Inserm IFR 133.

En termes de compétences techniques et de moyens pratiques, Biotika® peut compter sur les plateaux techniques publics locaux tels que l'AIP-PRIMECA (atelier interétablissement de productique et pôle de ressources informatiques pour la mécanique), MIMENTO (une centrale technologique de micro-mécanique, micro-nano-optique et micro-nano-acoustique) ou encore CLIPP (une plateforme d'innovations technologiques au service de la protéomique clinique).

Biotika® collabore étroitement avec le CIC du CHRU de Besançon. Ce CIC est labellisé Inserm et DHOS pour deux activités : biothérapie (CIC-BT) et innovations technologiques (CIC-IT). Le CIC-IT est actuellement impliqué dans plusieurs développements de DM à travers des programmes ANR et OSEO [3].

Enfin, Biotika® a su développer de véritables partenariats avec des entreprises privées du médical comme Cisteo Medical, Alcis, Covalia, Statrice et Technologia.

Biotika® en tant que cellule de pré-incubation de projets en santé est un catalyseur pour l'innovation et les partenariats de recherche. Il s'agit de travaux de recherche translationnelle, c'est-à-dire le transfert de la recherche technologique vers l'industrie mais aussi et surtout jusqu'au lit du patient avec les investigations cliniques [2] (figure 2).

Fonctionnement et démarche qualité

Biotika® fonctionne comme un bureau d'études.

Les résultats attendus pour chaque projet sont la validation d'un concept et/ou d'une solution technique, la conception et la fabrication de prototypes, la réalisation de dossiers techniques et/ou réglementaires avec analyse des risques, la publication dans une revue ou lors d'un congrès et lorsque cela est possible, le transfert des travaux



Figure 2. L'écosystème : Biotika® et ses partenaires.

vers une entreprise ou la création d'entreprise en incubateur.

Fonctionnement par projet

Les projets développés ont plusieurs origines. Ils peuvent provenir d'une demande client ou de la détection d'un besoin par les étudiants eux-mêmes lors des stages hospitaliers obligatoires dans la formation ingénieur ISIFC.

Lorsque les conditions sont favorables, un projet peut se poursuivre pendant plusieurs années et peut être complété par un stage R&D de plusieurs mois chez un partenaire. Cela permet d'optimiser le cycle de développement des projets les plus prometteurs.

Des projets très divers peuvent être proposés, avec des états d'avancement et des besoins totalement différents. Par exemple : la conception d'une nouvelle poignée d'endoscope, plus adaptée aux petites mains de femmes endoscopistes, de plus en plus nombreuses (projet Fibrotika®), la conception d'une poche salivaire à usage unique pour les patients atteints de cancer ORL ou de la mâchoire, la création d'un nouvel appareil d'homogénéisation du lait maternel injecté par sonde naso-gastrique aux prématurés (projet AgiMilk®) ou encore la conception d'un système de compression pneumatique de cicatrice chéloïdienne ou hypertrophique après sternotomie. La capacité d'incubation de projets est, toutefois, limitée au nombre d'équipes gérable par l'encadrement, c'est-à-dire quatre à cinq maximum par an.

L'activité de Biotika® débute par une importante réflexion de créativité collective. Le choix des nouveaux projets développés se fait lors d'une réunion « brainstorming », au cours de laquelle l'équipe de direction et les ingénieurs Biotika® s'efforcent de dimensionner les projets (coûts, nombre d'heures de développement, degré d'innovation, pertinence du besoin en termes de bénéfices-risques pour les patients, brevetabilité, etc.).

L'objectif est de déterminer s'il est possible ou non de pré-incuber le projet au sein de Biotika®. Puis après une période de réflexion, de recherche de brevets et de solutions techniques concurrentes, l'idée est validée.

Dans le cadre des projets issus de demande client, il s'agit en général d'un partenariat ou contrat avec une entreprise, un porteur de projet extérieur ou un CHU. Cela permet de mettre en contact les élèves ingénieurs avec des « clients réels » et de financer une partie des frais de R&D (matériel, démonstrateurs, etc.). Les sources de financement pour Biotika® et les porteurs de projets sont l'objet du paragraphe Sources de financement de Biotika®.

Le fonctionnement de Biotika® est entièrement inscrit dans une démarche qualité certifiée.

Démarche qualité

Biotika® est parvenue à mettre en œuvre un système de management de la qualité (SMQ) conforme à la norme appliquée par les entreprises du médical. La certification ISO 13485 a été délivrée en septembre 2012 par l'organisme notifié LNE/G-MED. Cela représente une évolution majeure pour Biotika®.

Il est important de souligner que pour les sous-traitants directs (dits « de rang 1 ») dans l'industrie des DM, cette certification devient quasi-

ment incontournable. Ainsi, la reconnaissance du savoir-faire de Biotika® par une certification ISO 13485 conforte son positionnement sur le marché des « prestataires de services ».

Cette certification permet en outre, de simplifier le processus d'obtention du marquage CE des produits. Sachant que la « commercialisation de produits » n'est pas un enjeu majeur pour Biotika®, mais est essentielle pour toute entreprise partenaire.

Le fonctionnement de Biotika® et son organisation suivent donc une logique et une méthodologie bien réelle d'entreprise. Un système documentaire composé de processus, de procédures et d'enregistrements lui assure la maîtrise, le contrôle et l'amélioration continue de ses performances. Entre autres, la conception et le développement, la gestion des achats, les audits fournisseurs, la rédaction des dossiers techniques sont maîtrisés.

Par exemple, la durée d'un projet dépasse généralement les deux semestres prévus pour une même promotion d'élèves. Certains projets se retrouvent donc « repris » par les équipes R&D de la promotion suivante. Un système de documentation électronique partagé par une plateforme PLM et l'archivage papier des dossiers facilitent cette reprise et sont des éléments essentiels du système qualité. De telles exigences assurent une efficacité et une efficience dans la capitalisation des savoirs et la transmission des projets à chaque changement d'équipe.

Un autre exemple essentiel du système qualité, est le processus de conception représenté par la *figure 3*.

Ce processus explique comment Biotika® gère les projets de conception-développement de produit. Il permet à la fois le recouvrement de différents projets qui n'ont pas tous le même stade d'avancement,

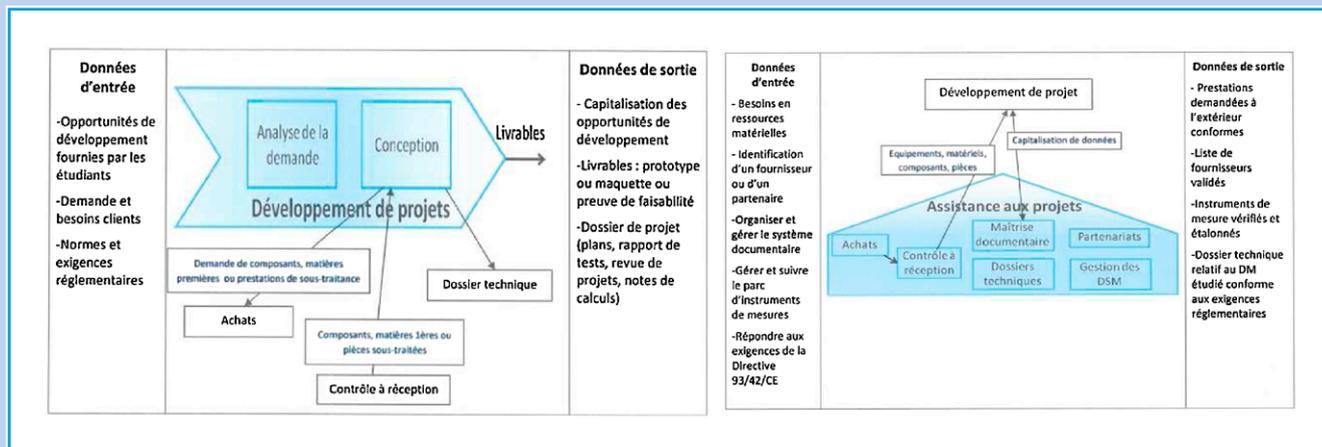


Figure 3. Processus conception et développement Biotika®.

mais aussi la passation d'un projet d'une année sur l'autre.

Seize projets différents ont déjà été mis en œuvre depuis 2006. Deux exemples sont présentés dans le paragraphe Exemples de projets Biotika®.

Sources de financement de Biotika®

Les projets développés au sein de Biotika® s'inscrivent dans le processus de maturation des projets innovants en santé. Le budget alloué à un projet se construit au fur et à mesure des solutions techniques apportées, des besoins, des clients-partenaires et des financements extérieurs récoltés.

Par conséquent, pour les clients-porteurs de projets, les sources de financement potentielles sont multiples et dépendent de la phase de développement dans laquelle se trouve le projet. Les différents cas présentés ici sont ceux rencontrés par Biotika® mais la liste n'est pas exhaustive.

Les fonds publics orientés « innovation »

Les PME et créateurs d'entreprise peuvent compter sur le soutien d'OSEO et du FEDER pour obtenir des aides nombreuses et variées (avance de charge, subventions, etc.). Biotika® a bénéficié cinq fois de ce type de subvention et d'aide jeune OSEO (hélas aujourd'hui disparu) : les projets Fibrotika® en 2006, Physiotika® (mesure par technique infra rouge de la vitesse d'onde de pouls pour le diagnostic de risque cardiovasculaire) en 2008 et en 2009, les projets S-Alive (dispositif de distribution de salive artificielle pour des patients atteints d'asialie et de xérostomie) en 2010 et AgiMilk® en 2011. L'ISIFC, dans le cadre de sa politique de soutien à l'innovation et dans le cadre de ses crédits de formation complète à 50 % les crédits financiers alloués aux travaux.

Les appels d'offre orientés « chercheur »

Pour les projets en phase « recherche fondamentale » avec levée de verrous scientifiques et techniques, il existe les appels d'offre nationaux comme ceux de l'Agence nationale de recherche (ANR). La démonstration de l'absence de risques infectieux du distributeur S-Alive est actuellement menée avec l'École vétérinaire de Lyon, sur des cochons, grâce au programme ANR Emergence.

En revanche, pour les projets déjà plus avancés, le rapprochement avec des entreprises est nécessaire pour des recherches dites industrielles ou encore de développement expérimental incluant des essais cliniques. Enfin, il y a des appels d'offres européennes comme le septième programme cadre de recherche et développement technologique (PCRDT) qui concernent le développement d'innovation en santé.

Les appels d'offre « médicaux »

Les porteurs de projet peuvent recourir à des appels d'offre « médicaux » comme par exemple, le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) lancé chaque année par la direction générale de l'offre de soins (DGOS), les appels d'offre de fondations qui sont fréquemment dirigés vers des recherches cliniques, de manière plus ou moins thématique ou encore vers les appels à projets instituts hospitalo-universitaires (IHU) mis en place dans le cadre des investissements d'avenir.

Le crédit d'impôt recherche pour les entreprises Biotika® étant intégrée dans un établissement public agréé (Université de Franche-Comté), les études de recherche et de preuves de concept réalisées par Biotika® et vendues aux industriels leur sont remboursées avec des taux très intéressants. Cet agrément qui ouvre droit au crédit d'impôt pour l'externalisation de travaux de R&D, a intéressé récemment une société bourguignonne pour le développement d'un mannequin d'aide à l'apprentissage pour la santé.

Récemment, la loi organique relative à la création de la banque publique d'investissement (BPI) a été promulguée. La BPI regroupe OSEO, le fonds stratégique d'investissement et les activités en fonds propres de la caisse des dépôts. En rejoignant la BPI, OSEO a pour nouvel objectif de mettre en place certaines mesures comme par exemple le préfinancement du crédit d'impôt recherche. Ce dispositif étant entré en vigueur fin janvier 2013, les modalités et les conditions requises pour en bénéficier sont à étudier auprès d'OSEO.

Brevets, marques et copyrights

Les brevets et la propriété intellectuelle étant au cœur de l'innovation, Biotika® travaille dans la confidentialité et ne néglige pas cet aspect dans ses prestations de services. Biotika® peut compter sur le soutien du service de valorisation de l'université qui s'assure en particulier que les résultats du projet sont protégés, si nécessaire en soumettant un brevet. Son rôle étant également de valoriser commercialement le projet en identifiant les partenaires potentiels pour les licences d'utilisation (service d'activités industrielles et commerciales [SAIC]). une société d'accélération de transfert technologique (SATT) va désormais intégrer toutes ces missions.

Biotika® a déjà enregistré quatre enveloppes Soleau, trois marques et a fait réaliser quatre études d'antériorité.

Intérêt pédagogique de Biotika®

Les potentiels d'innovation et d'entreprenariat sont des éléments présents et perceptibles dans un groupe

de futurs ingénieurs biomédicaux, et plus généralement, dans tout groupe de jeunes en formation. Or, la méconnaissance de l'entreprise, ainsi que la peur chez les étudiants de se lancer dans une aventure impliquant de « mener à bien » un projet innovant, sont des freins non négligeables dans l'éclosion de nouvelles idées et la création de nouvelles entreprises. Pourtant, l'innovation en santé est présentée comme un enjeu essentiel dans les années à venir pour la France.

Depuis sa création, Biotika® essaie de répondre à ces deux problématiques :

- la « méconnaissance de l'entreprise ». Le but est de donner en avance de phase (c'est-à-dire avant les stages industriels de fin d'études, souvent capitaux pour l'insertion professionnelle de l'élève) une image de l'entreprise. L'étudiant acquiert une maturité dans son approche des étapes incontournables des ressources humaines en entreprise. La sélection des ingénieurs Biotika® fait l'objet d'une procédure identique à celle d'une véritable entreprise : publication d'offres d'emplois, récolte et tri des CV et lettres de motivation, entretiens de recrutement, accueil et organisation de l'activité, fiches de mission, audits, évaluation annuelle du personnel, etc.

Le travail est effectué sur spécifications clients ou contrat de collaboration avec des contraintes en termes de budget et de livrables attendus. Ainsi,



Figure 4. Système Equistab livré au client.

les étudiants doivent prendre leurs responsabilités et s'engager de manière professionnelle dans des projets bien réels ;

- la « peur de l'innovation ». Les élèves ingénieurs peuvent « pré-incuber » dans Biotika® des projets dont ils sont les porteurs. Ils sont accompagnés depuis l'idée jusqu'au prototype de démonstration. Ces projets innovants sont issus de la réflexion des élèves, ou de l'observation et l'identification d'un besoin lors des stages en milieu hospitalier. Cela leur permet d'affiner ou de tester leurs projets professionnels avant l'obtention de leur diplôme, mais aussi de mettre en pratique les compétences techniques et managériales acquises au cours de leur formation.

EXEMPLES DE PROJETS BIOTIKA®

Projet issu d'une demande client

Un kinésithérapeute bisontin a commandé en 2011 la mécanisation complète d'une plateforme baropodométrique spécifique. Celle-ci était destinée à la rééducation de patients souffrants de perte d'équilibre. L'instabilité du plateau est commandée mécaniquement par un coussin pneumatique. Ce projet est destiné à l'étude posturographique statique et dynamique. Les fichiers numériques de CAO mécanique ont été livrés au client. Une publication a été réalisée dans la revue *kineactu* (figure 4).

Projet issu d'une problématique observée au sein d'un service hospitalier

En 2010, deux élèves ingénieurs ISIFC, en stage dans le service de réanimation, urgences et néphrologie pédiatriques, néonatalogie du Pr G. Thiriez du CHRU de Besançon, constatent que les infirmières interviennent trop souvent sur les pousses seringues utilisées pour l'alimentation continue par voie entérale de lait maternel aux prématurés. Le projet AgiMilk® débute alors. Le but est de concevoir un système d'agitation du lait qui soit silencieux, stérilisable, clipsable et permettant l'homogénéisation du lait. Le prototype a été livré et testé, les différentes phases et les pertes d'osmolarité ont été étudiées grâce au prototype. Les résultats obtenus ont montré que ces pertes d'osmolarité n'étaient pas liées à l'agitation. Une publication a été donnée aux *Journées françaises de réanimation et néonatalogie (JFRN)* en décembre 2011 à Paris (figure 5).

CONCLUSION

Biotika®, initiative pédagogique menée à l'ISIFC depuis 2006, est maintenant entrée dans une phase

« de maturité ». L'obtention récente de la certification ISO 13485 témoigne de la pérennité et du professionnalisme de la démarche.

L'innovation est ainsi catalysée et facilitée par l'originalité de sa structure. Biotika® est, désormais, reconnue des entreprises du domaine de la santé, des chirurgiens, des patients, des médecins et des chercheurs.

Les expériences accumulées depuis 6 ans ont permis d'améliorer l'insertion professionnelle des élèves en stage industriel puis en emploi ingénieur. Désormais, Biotika® agit en acteur de l'innovation. D'une part, en répondant à des besoins concrets de clients extérieurs et, d'autre part, en permettant de pré-incuber les idées émergeant des élèves ingénieurs eux-mêmes de ses collaborateurs.

À l'heure actuelle, des pistes d'évolution se présentent pour Biotika®. En particulier, une collaboration avec l'école supérieure de commerce de Dijon pour la mise en place de business plan associés aux projets les plus prometteurs. De même, une collaboration avec de nouvelles plateformes pédagogiques de prototypage et d'usinage sont en cours afin de diminuer les coûts de fabrication des maquettes et prototypes et d'alléger les coûts de développement et d'études.

Enfin, il faut noter que Biotika® anticipe déjà les prochains changements sur la réglementation européenne sur les DM. Ces changements amèneront probablement Biotika® à offrir de nouvelles actions d'assistance réglementaire et d'évaluation clinique. En effet, les directives européennes 93/42/CEE et 90/385/CEE sont sur le point d'être remplacées par un « règlement sur les DM » dont les exigences seront accrues.

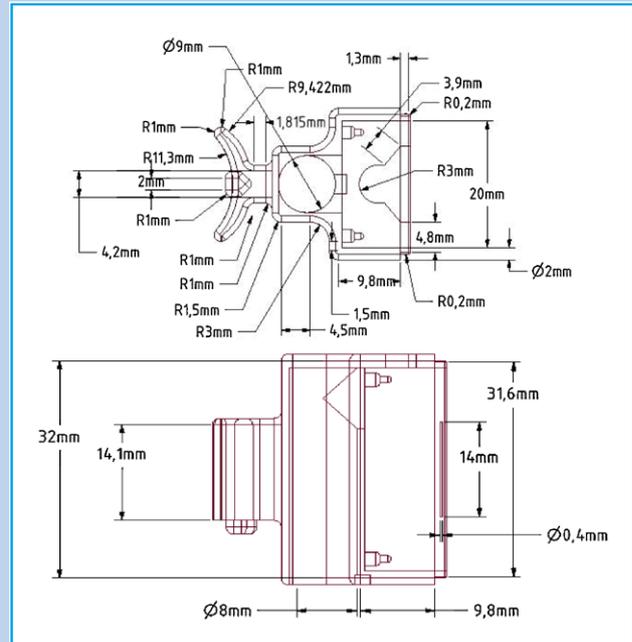


Figure 5. Exemple de plans de conception d'AgiMilk®.

RÉFÉRENCES

- [1] Butterlin N, Soto-Romero G, Guyon F. L'entreprise virtuelle Biotika® ou les grands principes d'une pédagogie innovante en relation directe avec les entreprises. *J Enseign Sci Technol Inform Syst (J3EA)* 2009;8(1). doi:10.1051/j3ea:2008065 Publication en ligne accès libre : <http://www.j3ea.org/10.1051/j3ea:2008065>.
- [2] Butterlin N, Soto Romero G, Guyon F, Pazart L. Biotika®: ISIFC's Virtual Company or Biomedical pre Incubation Accelerated Process. *Book biomedical engineering – From theory to applications*. Reza Fazel-Rezai 978-953-307-637-9; 2011 chapter 7, p. 157–80. Open access on: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/biotika-isifc-s-virtual-company-or-biomedical-pre-incubation-accelerated-process>.
- [3] Moreau-Gaudry A, Pazart L. Développement d'une innovation technologique en santé : le cycle de CREPS Concept – Recherche – Essais – Produit – Soins. *IRBM* 2010;31:12-21.