

UNE NOUVELLE RÉFÉRENCE NATIONALE POUR FIABILISER L'INJECTION DE MÉDICAMENTS

GRÂCE AU DÉVELOPPEMENT DE DEUX BANCS D'ÉTALONNAGE, LE LNE-CETIAT FAIT DÉSORMAIS PARTIE DU CLUB TRÈS RESTREINT DES LABORATOIRES NATIONAUX DE MÉTROLOGIE CAPABLES D'ÉTALONNER DES DÉBITMÈTRES JUSQU'À QUELQUES DIZAINES DE NANOLITRES PAR HEURE.

Chaque année, 10 000 accidents de dosage médicamenteux sont recensés dans l'Union européenne. Parmi eux, peu sont liés à des problèmes d'étalonnage des dispositifs médicaux (pompe à perfusion, pousse-seringue...) impliqués. Pour autant, on conçoit toute l'importance qu'une telle administration d'un traitement se fasse dans des conditions de traçabilité métrologique. Dans ce but, deux projets européens, MeDD et MeDDII, auxquels a participé le LNE-CETIAT, visaient à améliorer l'exactitude du dosage de médicaments pour de très faibles débits. À leur terme, ils permettent au laboratoire français d'élargir son offre d'étalonnage jusqu'à des débits de quelques nanolitres par heure.

Lors du premier projet, les chercheurs français ont mis au point un banc de référence primaire pour la mesure de débits compris entre 10 L/h et 1 mL/h. Fondé sur une méthode gravimétrique, il consiste en une balance mesurant l'accroissement d'une masse de fluide par unité de temps, d'où l'on déduit le débit correspondant. «*Il s'agissait pour nous d'étendre nos moyens de mesure jusqu'alors limités au macro-débits*», précise Florestan Ogheard, référent technique en débitmétrie au LNE-CETIAT.

Concrètement la mise en œuvre de ce banc a nécessité le développement d'un système de pesée et d'un générateur pressurisé stable entre 0,1 et 10 bar pour la délivrance de débits de fluide contrôlés. En outre, plusieurs effets physiques subtils ont dû être pris en compte pour assurer l'exactitude des mesures. Tout d'abord, s'agissant d'un dispositif impliquant un capillaire plongé dans un liquide, la poussée d'Archimède. Puis également la tension superficielle entre le liquide et la paroi du capillaire. Et enfin, l'évaporation.

Pour en tenir compte, les chercheurs ont modélisé l'ensemble de ces phénomènes et ont validé leurs résultats expérimentalement. À la clé : une incertitude sur les mesures de 0,1 % validée par des comparaisons internationales entre laboratoires. Ainsi, ce banc unique au monde, le seul permettant de réaliser des étalonnages entre 10 °C et 50 °C (et pas seulement à température ambiante) et jusqu'à 10 bar, est désormais référence nationale et permet au CETIAT de réaliser entre 70 et 100 étalonnages par an.

À la suite de ces travaux, le laboratoire s'est attelé, entre 2019 et 2022, aux mesures de débits jusqu'à 60 nL/h. «*Cela correspond à une goutte par mois ou à une durée de remplissage d'une baignoire en 300 000 ans !*», précise Florestan Ogheard. C'est très peu, mais néanmoins typique des débits délivrés par les pompes à insuline dont sont équipés 60 000 personnes diabétiques en France.



Trois questions à...

FLORESTAN OGHEARD, CHARGÉ D'ÉTUDES AU CETIAT

Avant les projets MeDD et MeDDII quel était le rang du LNE-CETIAT pour les étalonnages de débitmètres ?

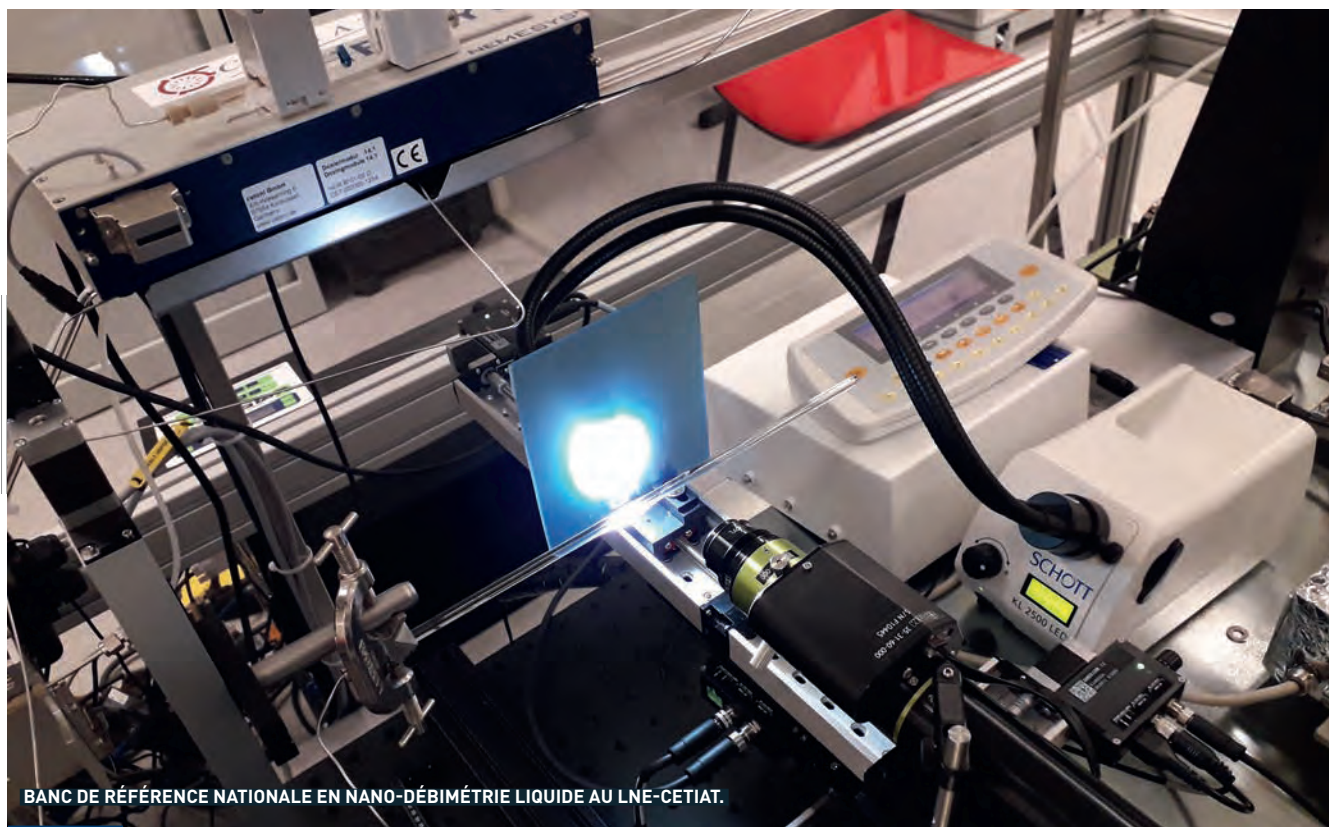
F.O. : Le CETIAT, associé au LNE depuis 2002, est le laboratoire du réseau national de la métrologie française (RNMF) en charge de la référence nationale en débitmétrie liquide. Jusqu'en 2012, la limite basse de la référence nationale était de 8 kg/h. Cette année-là, l'inauguration du banc de micro-débitmétrie a permis d'abaisser cette limite d'un facteur 8 000. Et depuis l'année dernière, nous l'avons repoussé à 10 nL/min. Seuls quatre laboratoires dans le monde disposent d'un étalon national dans cette gamme de débit. J'ajoute que nous effectuons environ 700 étalonnages par an et cultivons de ce fait avec les industriels un lien très fort qui nous permet d'anticiper leurs besoins.

Que changent pour vous la réalisation de ces deux projets ?

F.O. : Ils nous ont permis d'approfondir notre expérience en caractérisation métrologique des dispositifs médicaux. Et le second projet nous a également fait découvrir le monde de la micro- et nanofluidique. Nous sommes désormais consultés par les industriels de ces secteurs pour les aider dans leur R&D et dans la phase de qualification de leurs dispositifs et instruments avant mise sur le marché.

Comment vous projetez-vous dans la suite ?

F.O. : Nous poursuivons nos travaux de recherche en microfluidique, notamment au sein du projet européen MFMET «*Establishing metrology standards in microfluidic devices*» qui a débuté en juin 2021, pour 3 ans, et dont le LNE-CETIAT est le coordinateur scientifique. Nous développons actuellement des méthodes d'essai et d'étalonnage adaptées au secteur de la microfluidique, afin d'améliorer la qualité et la fiabilité des produits (laboratoires et organes-sur-puces, tests de dépistages...).



BANC DE RÉFÉRENCE NATIONALE EN NANO-DÉBITMÉTRIE LIQUIDE AU LNE-CETIAT.

Pour réaliser des étalonnages à de tels niveaux de débit, une méthode gravimétrique aurait nécessité des mesures pendant plusieurs dizaines d'heures. En pratique, impossible ! Aussi les scientifiques ont-ils opté pour une méthode optique.

Son principe : dans un capillaire, un liquide dont on mesure la vitesse d'écoulement en suivant le déplacement de son ménisque avec une caméra. La connaissance de la section du tube permet de déduire le débit fluide. La caméra enregistre des images 200 fois par seconde à une cadence contrôlée par un générateur de fréquence relié par GPS aux étalons nationaux de fréquence du LNE-SYRTE. Et pour le traitement d'image, les métrologues ont développé un algorithme maison capable de corrélérer le déplacement du ménisque d'une image à l'autre, en tenant compte des distorsions optiques en même temps que des modifications d'aspect et de forme du ménisque pendant la mesure. De quoi in fine mesurer avec exactitude chaque déplacement du ménisque et offrir la possibilité de réaliser un étalonnage dynamique, c'est-à-dire quasi en temps réel, quelles que soient les fluctuations de débit.

Par ailleurs, les chercheurs ont également conçu une technique d'imagerie adaptée à la même caméra pour mesurer la section du capillaire. Ces mesures ont ensuite été validées par microscopie confocale. Quant aux traitements du fluide sur le tube, ils ont été éliminés par un traitement de la surface interne du tube par un film hydrophobe. «Tous ces développements ont fait l'objet d'une thèse de doctorat menée en cotutelle entre le LNE-CETIAT et le Laboratoire Gulliver», tient à rappeler le chercheur.

In fine, le banc d'étalonnage a fait l'objet de comparaisons internationales. Résultat : des incertitudes de mesure ne dépassant pas 12 % dans la gamme des plus faibles débits. Et une installation qui place désormais le LNE-CETIAT parmi les quatre laboratoires au monde capables d'étalonner des débitmètres pour de très faibles débits. Depuis août dernier, le nouveau banc est reconnu par la communauté internationale des métrologues comme une référence nationale, et un premier étalonnage de pompes à insuline a déjà été réalisé pour un fabricant de ce dispositif médical.

CHIFFRES CLÉS

Avec des incertitudes de mesure de 0,1 % et 0,15 % respectivement des microdébits et des nanodébits, le LNE-CETIAT est parmi les meilleurs du monde en la matière. Il est également le seul laboratoire au monde à pouvoir réaliser des étalonnages à température variable, entre 10 °C et 50 °C.

«IL S'AGISSAIT POUR NOUS D'ÉTENDRE NOS MOYENS DE MESURE JUSQU'ALORS LIMITÉS AU MACRO-DÉBITS.»

FLORESTAN OGHEARD,
CHARGÉ D'ÉTUDES AU CETIAT