



Direction de l'Inspection

Pôle Inspection en Surveillance du Marché

SYNTHESE CAMPAGNE D'INSPECTIONS

THEME : Prothèses totales de hanche et éléments constitutifs

Résumé : Une campagne d'inspections a été réalisée, entre octobre 2012 et décembre 2013, chez des fabricants de prothèses totales de hanche par la Direction de l'inspection de l'ANSM. Elle a concerné 30 opérateurs.

L'objectif de cette campagne était de s'assurer de la prise en compte par les fabricants des exigences réglementaires applicables pour le marquage CE en termes de fabrication, de démonstration de la sécurité et des performances des implants.

Les rapports d'inspections ont montré notamment que les opérateurs répondent globalement aux exigences réglementaires applicables sur les aspects liés à la gestion du système qualité, des procédures de marquage CE des dispositifs, des exigences de déclaration réglementaires, des ressources humaines, des réclamations/non-conformités, du contrôle, de la libération et de la traçabilité des produits.

En revanche, un certain nombre d'écarts ont été relevés sur le contenu du dossier technique, notamment, pour les fabricants OBL, et sur les aspects liés à la maîtrise des procédés de stérilisation et des sous-traitants.

Les fabricants concernés ont suite à ces inspections proposé des actions correctives en particulier pour :

- la mise en conformité des dossiers techniques, notamment sur les études et analyses à réaliser concernant la démonstration de la biocompatibilité ;
- la formalisation des validations des procédés pour l'obtention et la maîtrise de l'état stérile.

Des inspections de suivi ont été réalisées pour permettre la levée des mesures de police sanitaire.

MOTS-CLES : Inspection, dispositif médical (DM), prothèse totale de hanche (PTH), marquage CE, stérilisation, dossier technique, sous-traitance, Own Brand Labeller (OBL)

CONTEXTE DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

I.1. CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE

En 2005, la Commission Européenne a procédé à un reclassement des prothèses du genou, de la hanche et de l'épaule qui sont passées de la classe IIb à la classe III. Ce reclassement concerne les prothèses et exclut les ancillaires (instruments chirurgicaux) et autres accessoires. Il implique notamment que le dossier technique établi par le responsable de la mise sur le marché soit soumis à une évaluation de la conception par un organisme notifié.

Dans le cadre de la loi du 30 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des produits de santé, une surveillance particulière de ces dispositifs médicaux considérés à risques a été engagée.

C'est dans ce contexte que s'inscrit la campagne d'inspections sur les prothèses totales de hanche (PTH) en tant que dispositifs médicaux (DM) implantables. Les inspections avaient pour objet de vérifier le respect, par les fabricants, des exigences réglementaires applicables, permettant de démontrer la sécurité et les performances de ces dispositifs et de s'assurer, le cas échéant, de la mise en œuvre des actions correctives nécessaires.

I.2. ENJEUX SANITAIRES

La pose de PTH est un des actes chirurgicaux les plus fréquents et en progression constante. Il se pratique environ 150 000 implantations de PTH par an. Cette intervention contribue à une amélioration significative de la qualité de vie des patients. La France est le 6^{ème} pays au sein de l'OCDE pour le nombre de PTH posées, et se situe derrière l'Allemagne mais devant le Royaume-Uni et les USA.

<http://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/Panorama-de-la-sante-2013.pdf>

Les PTH sont classiquement composées de 3 parties : tige, tête et cotyle. Les prothèses dites de resurfaçage font également partie de la famille des PTH (sans tige).



Les PTH se différencient par leur couple de frottement et par leur mode de fixation, avec utilisation ou non de ciment orthopédique. Différents matériaux sont utilisés pour la fabrication des composants d'une PTH,

impactant le couple de frottement : Cotyle en polyéthylène et tête en métal ou céramique ou les 2 parties en métal ou en céramique.

Le rapport de la HAS publié en 2007 sur l'évaluation des prothèses de hanche (<http://www.has.sante.fr>), donne des recommandations sur le choix des prothèses à poser en lien avec le profil clinique du patient. Ce rapport précise la répartition des couples de frottement :

- polyéthylène- métal = 33,5%
- polyéthylène- céramique = 29,5%
- céramique-céramique = 29,3%
- métal-métal = 7,7%

Le risque médical associé à la pose d'une PTH est faible avec essentiellement des complications thromboemboliques, mieux contrôlées avec les nouveaux anticoagulants oraux.

La durée de vie d'une PTH est dépendante de nombreux facteurs, notamment, des risques de descellement, de luxation et d'usure. La littérature précise que l'amélioration de la longévité de ces implants est en progression grâce, en particulier, aux progrès réalisés au niveau de la conception et sur les matériaux des éléments constitutifs.

(http://www.academie-chirurgie.fr/ememoires/005_2012_11_2_001x007.pdf)

Afin de mieux documenter les risques médicaux, la Commission Européenne, sous l'impulsion de l'ANSM, a mandaté le comité d'experts (SCENIHR) pour réaliser une nouvelle évaluation des risques concernant les prothèses à couple de frottement métal/métal, afin de les intégrer dans la réflexion européenne de révision du rapport bénéfice/risque :

(http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_042.pdf)

Un des enjeux, de ce contexte réglementaire renforcé, reste la maîtrise par les fabricants de leurs activités en vue de mettre sur le marché des produits dont la sûreté d'utilisation et l'efficacité sont assurées. C'est dans cette perspective que l'ANSM a lancé une campagne d'inspections à grande échelle sur le territoire national. Cette campagne a également concerné des sites de fabrication implantés à l'international. Ces inspections ont porté sur la maîtrise par les opérateurs de toutes les étapes de fabrication allant notamment du choix des matériaux à la démonstration de la stérilité. Elles ont également couvert la prise en compte des exigences réglementaires et la façon dont les opérateurs assurent leurs responsabilités de fabricant.

I. RÉFÉRENCES RÉGLEMENTAIRES

- Code de la Santé Publique (CSP) et ses textes d'application ;
- Décret n° 2009-482 du 28 avril 2009 paru au JORF du 30 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux ;
- Décret n° 2012-743 du 9 mai 2012 paru au JORF du 10 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux ;
- Arrêté du 24 septembre 2012 publié au JORF du 30 octobre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et dont la publicité est soumise à autorisation préalable en application de l'article L. 5213-4 du CSP ;

- Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-24 du CSP ;
- Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité définies aux articles R. 5211-39 à R. 5211-52, pris en application de l'article R. 5211-53 du CSP ;
- Arrêté du 20 décembre 2011 publié au JORF le 27 décembre 2011 relatif aux déclarations et à la communication de dispositifs médicaux pris en application de l'article R. 5211-65-1 du CSP ;
- Directive Européenne n°2005/50/CE du 11 août 2005 de la Commission concernant la reclassification des prothèses articulaires de la hanche, du genou et de l'épaule dans le cadre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux.

II. DÉROULEMENT DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

III.1. Objectifs

La campagne d'inspections sur les PTH avait pour objet de procéder aux vérifications :

- des conditions de production au regard des exigences réglementaires et le cas échéant de la maîtrise des sous-traitants,
- de la conformité et de la complétude du dossier de marquage CE,
- de la prise en compte par l'opérateur de ses obligations réglementaires en tant que fabricant notamment sur la gestion des réclamations et des signalements de matériovigilance.

III.2. Opérateurs inspectés

La Direction de l'Inspection a conduit cette campagne d'octobre 2012 à décembre 2013.

30 opérateurs ont été retenus, principalement des sites de production français. Deux sites implantés à l'étranger ont également été inspectés, un aux USA et un en République Populaire de Chine.

Les fabricants inspectés ont pour la plupart des effectifs inférieurs à 100 salariés avec des chiffres d'affaire (CA) qui s'échelonnent entre 300 000 euros et 29 millions d'euros. Cinq fabricants emploient plus de 140 salariés et leurs CA se situent entre 30 millions d'euros à plus de 4 milliards de dollars.

Il n'a pas été identifié de fabricants français de prothèses à couple frottement métal/métal dans cette campagne. Elle n'a donc pas inclus des fabricants de ce type de prothèse.

La liste des 30 opérateurs inspectés figure en annexe 1. Elle comprend 26 fabricants dont 2 fabricants « Own Brand Labeller » (OBL), un sous-traitant et 3 distributeurs dont un avec un statut de mandataire.

Il est rappelé qu'un fabricant OBL est un fabricant qui met sur le marché un DM sous son nom propre et avec son propre certificat CE de conformité, mais dont la conception et la fabrication sont sous-traitées auprès d'un fabricant disposant déjà d'un certificat CE de conformité pour ce DM. Etre fabricant OBL ne dispense pas de respecter l'ensemble des obligations réglementaires applicables à un fabricant de DM. Il doit notamment disposer d'une documentation technique complète et maîtriser toutes les activités sous-traitées, de la

conception aux contrôles après fabrication.

III.3. Modalités de la campagne d'inspection

Les inspections ont été menées par 6 inspecteurs et ont fait l'objet d'une information préalable des opérateurs.

Les inspections ont été conduites selon une méthodologie prédéfinie qui comporte notamment la vérification des sujets suivants :

- les conditions de gestion du personnel dédié aux principales activités à responsabilité (organigrammes, fiches de fonctions, habilitations, délégations, formation),
- le système de management de la qualité (système documentaire, audits internes),
- les certificats et déclaration CE des dispositifs médicaux implantables mis sur le marché,
- la complétude des dossiers techniques, notamment, sur les études précliniques et cliniques, la gestion des risques, l'étiquetage et les instructions d'utilisation des dispositifs, les conditions de fabrication, de contrôle et de libération des lots de produits, le suivi des modifications apportées aux dispositifs médicaux,
- la qualification et validation des locaux et des équipements,
- la production (hygiène, locaux, maintenance, stockage, fabrication, contrôles, conditionnement, stérilisation, traçabilité...),
- la gestion des non-conformités, des réclamations et des incidents de matériovigilance, ainsi que le processus prévu en cas de rappels de produits,
- la maîtrise de la sous-traitance et les contrats établis entre les fabricants de PTH et leurs fournisseurs et/ou sous-traitants (audits externes).

III. RÉSULTATS – CONSTATATIONS

Les principaux points positifs et les points nécessitant de la part des opérateurs la mise en œuvre d'actions correctives sont décrits ci-après.

Ils résultent d'une analyse de l'ensemble des constats effectués au cours des inspections.

La répartition quantitative des écarts par domaine est présentée en annexe 2.

Les écarts constatés relatifs à la complétude du dossier technique incluant les aspects relatifs à la biocompatibilité des implants, la validation des procédés de stérilisation et ceux spécifiques aux fabricants ayant un statut OBL ont fait l'objet d'un développement spécifique au §3 de ce chapitre.

IV.1. Points positifs

➤ Gestion des non-conformités, traitement des réclamations

Les opérateurs disposent de procédures adaptées pour gérer les non-conformités et les réclamations relatives aux implants qu'ils mettent sur le marché.

➤ **Contrôle et libération**

Les fabricants ont défini des plans de surveillance des produits dans des dossiers de lot documentés qui permettent leur libération dans le respect des exigences essentielles.

➤ **Traçabilité**

Les opérateurs ont mis en place une procédure satisfaisante de traçabilité des matières premières, des composants et des produits finis. La traçabilité de la production et de l'environnement est également assurée pour la majorité des opérateurs avec une description des conditions spécifiques de travail en zone à atmosphère contrôlée.

➤ **Compétence et responsabilité**

La formation des salariés et la gestion des compétences sont satisfaisantes. Pour la majorité des opérateurs les responsabilités au sein de l'entreprise sont précisées. Les fonctions de responsable de matériovigilance et de son suppléant pourraient, dans certains cas, être mieux identifiées notamment dans l'organigramme.

➤ **Système documentaire et audit interne**

Les opérateurs disposent d'un système de management de la qualité bien développé et opérationnel, en particulier sur les principaux processus ayant une incidence sur la traçabilité, la qualité et la sécurité des dispositifs.

IV.2. Points à améliorer

➤ **Dossier technique** (33% des écarts)

L'examen du dossier technique a fait l'objet de nombreux écarts. Cet aspect fait l'objet d'un développement spécifique au § 3 de ce chapitre.

➤ **Qualification et validation** (27% des écarts)

75% des fabricants ont fait l'objet d'écarts, d'une part, sur les qualifications des procédés pour l'obtention de la stérilité des implants et, d'autre part, sur la détermination de la biocharge. Ces écarts portent principalement sur la méthodologie mise en œuvre pour démontrer la conformité de ces activités. Ces points sont développés au § 3 de ce chapitre.

➤ **Production**

Quelques points à améliorer ont été identifiés en production, ils portent notamment sur :

- le respect du plan de charge dans le cadre de l'étape de stérilisation,
- la maîtrise des températures prescrites pour le stockage des matières premières et des produits finis,
- la justification des opérations de reconditionnement de produits déjà stérilisés,
- la gestion des échantillons périmés et notamment destinés à servir de dispositif médical de démonstration à usage commercial.

A part ces points, cette campagne d'inspections a néanmoins montré que les conditions de production étaient globalement satisfaisantes.

➤ **Déclarations, certificats, marquages CE**

Les aspects réglementaires liés aux déclarations d'activité et de certification CE sont insuffisamment documentés par 50% des opérateurs.

Ces obligations réglementaires doivent couvrir l'ensemble des activités. Par ailleurs la liste des implants couverts par un certificat CE doit être mise à jour régulièrement. De plus, l'organisme notifié doit être informé, systématiquement, en cas de modifications majeures.

➤ **Sous-traitance d'opérations et achats**

L'ensemble des fabricants, responsables de la mise sur le marché de PTH, font appel à des sous-traitants pour la stérilisation et pour certaines activités liées à la fabrication.

Cette campagne a montré des insuffisances quant à la maîtrise des opérations sous-traitées pour 70% des opérateurs. A titre d'exemple, la criticité des activités sous-traitées et/ou le nombre de non-conformités et/ou de réclamations déclarées ne sont pas toujours prises en compte pour engager des audits de sous-traitants ou pour déterminer leur fréquence.

Par ailleurs, les contrats établis entre les opérateurs et les sous-traitants devraient définir précisément les responsabilités respectives et contenir un cahier des charges précis, incluant les spécifications techniques attendues par le donneur d'ordres et prévoyant une information réciproque des signalements de matériovigilance et/ou des non-conformités détectées en fabrication ou en contrôles.

➤ **Matériovigilance**

60 % des opérateurs ont une procédure de matériovigilance incomplète.

Selon les cas, les manquements portent sur un des points suivants :

- le non-respect du délai de signalement à l'autorité compétente. Le Code de la Santé Publique précise la notion de déclaration sans délai à l'ANSM de tout incident ou risque d'incident (R.5212-14),
- l'absence de critère d'appréciation permettant de décider si un incident doit être déclaré ou pas,
- l'absence de lien entre la procédure de matériovigilance et celle(s) de traitement des réclamations et des non-conformités,
- l'absence de procédure de rappel de lots de produits.

IV.3. Points particuliers

➤ **Dossier technique**

Un dossier technique doit permettre d'apporter la démonstration et les preuves associées de la conformité aux exigences essentielles requises par la réglementation.

Les manquements observés concernent 95% des fabricants et se déclinent sur au moins un des aspects suivants :

- les éléments de conception, de maîtrise des modifications et les méthodes de contrôles ne sont pas suffisamment documentés,

- l'analyse de risques ne prend pas en compte tous les risques potentiels identifiés durant le cycle de vie du DM, de la phase de conception à celle de mise sur le marché,
- l'argumentaire développé pour la démonstration de la biocompatibilité n'apporte pas tous les éléments qui permettent de justifier l'absence de réalisation de certains tests normatifs (série NF EN ISO 10993-1 à 18) pour prouver la sécurité des implants. Des écarts récurrents concernent l'incomplétude des justifications bibliographiques apportées par les fabricants sur la biocompatibilité des implants, et notamment l'absence de démonstration d'équivalence revendiquée avec des dispositifs médicaux déjà mis sur le marché,
- la partie du dossier technique relative à la revue des exigences essentielles (EE) devrait lister et inclure la mise à jour des normes revendiquées par les opérateurs. La preuve de la revue par le fabricant de la conformité aux EE n'est pas toujours documentée,
- les notices d'utilisation et les étiquetages sont fréquemment incomplets. Ils doivent préciser, en particulier, les associations validées pour les divers éléments constitutifs d'une PTH et être mis à jour régulièrement.

➤ **Qualification et validation des procédés de stérilisation et maîtrise de la biocharge.**

La validation des procédés de stérilisation et la maîtrise de la biocharge ont généré un grand nombre d'écarts lors de cette campagne d'inspections. Bien que les opérateurs revendiquent l'utilisation des normes européennes harmonisées pour ces thématiques (notamment la norme NF EN ISO 11137-1 Stérilisation des produits de santé - Irradiation et la norme NF EN ISO 11737-1 Stérilisation des dispositifs médicaux - Méthodes microbiologiques), leur application a parfois été constatée comme partielle. Dans ce cas, la conformité des produits aux exigences essentielles n'est pas pleinement démontrée.

Plusieurs opérateurs n'apportent pas les éléments justifiant la maîtrise de la biocharge que ce soit lors de la validation de la méthode de détermination, lors des activités de surveillance en routine ou encore lors de l'évaluation des résultats.

Concernant la validation de la stérilisation, les principaux écarts mis en évidence lors des inspections sont :

- Validation de la stérilisation :

La documentation disponible chez les fabricants doit permettre d'apporter les éléments de preuve de la réalisation de la qualification opérationnelle (QO) et de performance (QP).

Un rapport de qualification complet et régulièrement mis à jour permet de justifier les spécifications des procédés de stérilisation mis en œuvre (Cf. NF EN ISO 11137-1 chapitre 9.4) :

- la QO doit être accompagnée des résultats permettant d'assurer le fonctionnement du procédé par rapport à des spécifications et des critères définis (cartographie de dose et matériel homogène représentatif du produit à traiter).
- la QP doit notamment valider les doses minimales et maximales applicables, vérifier la performance du procédé et l'absence d'effets délétères sur le produit et apporter la preuve de la reproductibilité du procédé.

Les écarts ont porté notamment sur une documentation souvent incomplète de la validation de la stérilisation :

- la description du positionnement du (des) dosimètre(s) en routine, en particulier en lien avec les zones des doses minimales et maximales définies lors de la validation,
 - la caractérisation de la composition et notamment de la densité de la charge de stérilisation.
- La norme harmonisée relative à la stérilisation par irradiation précise que ces éléments sont nécessaires pour définir les conditions du traitement de routine.

- **Audit de la dose stérilisante :**

Lors de plusieurs inspections, la documentation concernant les résultats relatifs aux audits de la dose stérilisante a été jugée non-satisfaisante avec notamment une inadéquation de leur fréquence avec la variabilité de la biocharge.

La réalisation de ces audits de dose s'intègre dans le processus de surveillance pour assurer le maintien de l'efficacité de la stérilisation et confirme la pertinence de la dose stérilisante appliquée pour un modèle d'implant donné (Cf. NF EN ISO 11137-1 chapitre 10).

- **Etablissement de la dose maximale acceptable :**

Concernant l'impact de la dose maximale acceptable d'irradiation, certains fabricants n'apportent pas la démonstration que le dispositif médical final (sous son conditionnement) soumis à cette dose, conserve ses caractéristiques après stérilisation (NF EN ISO 11137 chapitre 8.1).

Concernant la détermination de la biocharge, les écarts constatés portent sur les aspects suivants :

- La sélection de la méthode microbiologique pour la détermination de la biocharge :
 - utilisation d'un seul milieu de culture sans justification,
 - absence de validation de l'effet inhibiteur des dispositifs médicaux testés,
 - conditions d'incubation non justifiées pour dénombrer les bactéries, levures et moisissures (durée et température).

La norme NF EN ISO 11737-1 (chapitre 6.2) donne des éléments méthodologiques pour l'identification/quantification de tous les micro-organismes susceptibles d'être présents sur les implants.

- La détermination de l'efficacité de récupération microbienne lors de la validation de la méthode de détermination de la biocharge.
Par exemple dans un cas, le pourcentage de récupération, calculé et validé, a été trouvé inférieur à 50%. Or l'annexe A de la norme NF EN ISO 11737-1 précise que si le taux de récupération est inférieur à 50%, il est recommandé d'apporter des améliorations à la technique.
- Des plans d'échantillonnage utilisés pour la détermination en routine de la biocharge ont été identifiés comme insuffisants ou non justifiés.
La norme NF EN ISO 11737-1 (chapitre 8) indique qu'un plan bien documenté, doit prendre en compte la taille des lots et la fréquence de l'échantillonnage.
- L'évaluation de la biocharge en routine :
 - non- respect des procédures en place concernant la fréquence des contrôles,

- absence de définition documentée des seuils d'alerte et d'action. Ces seuils donnent les limites acceptables de charge biologique pour un implant donné et permettent, en cas de dépassement, de mettre en place une action corrective (Cf. NF EN ISO 11737-1 chapitre 8).

➤ **Fabricant OBL**

Deux fabricants OBL ont été inspectés lors de cette campagne. Les écarts mis en évidence portent sur le non-respect des obligations réglementaires concernant le dossier technique, insuffisamment documenté, et sur le manque de maîtrise des sous-traitants (audit et contrat).

Les exigences réglementaires précisent qu'un responsable de la mise sur le marché d'un DM doit disposer d'une documentation technique complète. Le fabricant OBL devrait établir des contrats détaillés avec ses sous-traitants, notamment, pour intégrer la mise à jour régulière du dossier technique du DM qu'il met sur le marché sous son propre nom. Il doit également maîtriser le système qualité de son sous-traitant.

IV.4. Suites d'inspections

Cette campagne a donné lieu pour un opérateur à des mesures de police sanitaire, détaillées ci-dessous, et pour 7 autres opérateurs à des mises en demeure (MED).

Les inspections de suivi réalisées ont permis de faire un suivi satisfaisant des écarts ayant motivé ces décisions pour la plupart des opérateurs.

Deux mises en demeure restent à ce jour non levées et les suivis sont en cours.

IV. CAS PARTICULIER CERAVÉR

Des inspections réalisées dans l'établissement CERAVÉR ont mis en évidence des irrégularités réglementaires liées à la mise sur le marché de certaines prothèses articulaires.

Les écarts constatés n'ont pas été intégrés dans les conclusions de cette campagne car elles ont fait l'objet d'un suivi postérieur. Ces écarts ont porté sur des dispositifs médicaux qui ne disposaient pas des certificats CE nécessaires à leur mise sur le marché. Ces infractions ont fait l'objet de décisions administratives de police sanitaire publiées sur le site internet de l'ANSM.

L'ANSM n'a identifié aucun élément faisant suspecter un risque sanitaire propre à ces dispositifs.

CERAVÉR a fait l'objet d'une inspection de suivi permettant de constater la mise en œuvre des actions correctives nécessaires et des actions demandées dans le cadre des décisions de police sanitaire.

V. CONCLUSION

Cette campagne d'inspections, dédiée aux prothèses totales de la hanche, a permis de sensibiliser les fabricants sur l'incomplétude, dans leur dossier technique, des données précliniques portant sur les aspects de biocompatibilité et sur la démonstration de la validation du procédé de stérilisation et des méthodes de contrôles associées.

Les fabricants se sont engagés à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires afin de se mettre en conformité avec la réglementation.

Des inspections de suivi ont été menées pour les opérateurs ayant fait l'objet d'une mise en demeure.

En l'absence de risque avéré, aucune suite administrative n'a été engagée, à ce jour, vis-à-vis de ces fabricants à l'exception d'un, pour lequel, des décisions de police sanitaire ont été décidées et suivies. Ces décisions ont été justifiées par la mise sur le marché de dispositifs médicaux en l'absence de certificat CE valide.

Annexe 1

Liste des opérateurs inspectés

ATF Aston Médical Biomet France Biotechni C2F implants Ceraver – Dédienne Santé Depuy France Euros Evolutis FHI FII Fradis Francemed Groupe Lépine	I Ceram Ideal Medical Instrument Implants International Inter Equipement Mathys Orthopédie Medicalex Othesio Protheos Industrie Sciences et Médecine Serf Stryker France STRYKER Inc Tornier Transystème Implant X-NOV
--	--

Annexe 2

