

TOURS

14-15-16 Octobre
2014



24^{èmes}
Journées Nationales
sur les Dispositifs
Medicaux

EURO-PHARMAT

EURO-PHARMAT
Métal Océ
TSA 80033
31038 TOULOUSE Cedex 9
Tel : 05 61 77 82 70
Fax : 05 61 77 82 64
e-mail: europe@europharmat.com

www.euro-pharmat.com

PROJET ARMED: CONTEXTE, OBJECTIFS, PARTENAIRES

Conflits d'intérêt

2

Aucun

Projet de recherche sur les dispositifs médicaux

Evaluation et gestion des risques liés aux DM en PVC plastifié

- Soutien financier de ANSM: AAP-RECHERCHE 2012
- 3 ans: 2013-2015



- Porté par le CHU de Clermont-Ferrand
- Partenaires: Lille, Nantes, Clermont



Contexte du projet

Plastifiants et Dispositifs Médicaux

4

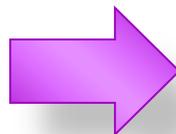
- Dispositifs médicaux en PVC plastifié
- Ajout de plastifiant pour assouplir le PVC
- DEHP: phtalate reconnu à risque CMR1b



Quelles solutions
alternatives adopter
pour ces DM souples?

Solutions alternatives: points faibles

- Autres matériaux: problème isotechnicité \pm coût
- Multicouches: exemple du PVC/PE
- PVC + autres plastifiants: évaluation à poursuivre



Objectifs

Principale

Evaluation et hiérarchisation des risques liés au relargage des plastifiants à partir des DM en PVC

Secondaires

Développement d'outils d'aide à gestion des risques

Proposition de limites acceptables

Impacts potentiels

Optimiser la sécurité des DM commercialisés

Proposer outils d'évaluation de ces DM avant commercialisation afin d'anticiper le risque d'exposition

Grands axes du projet



7

6

LABORATOIRE

ETUDES DE MIGRATION

Quels plastifiants dans les DM?
Quelle quantité?
Migrent-ils? En quelle quantité?

CLINIQUE

EXPOSITION DU PATIENT

Retrouve-t-on des plastifiants
dans les liquides biologiques?
Sous quelle forme? Combien?

Doses
d'exposition



Concentrations
biologiques



LABORATOIRE

ETUDES DE TOXICITE

Les quantités retrouvées sont-elles susceptibles d'être toxiques ?

Axe 1: Caractérisation et Migration



8

1 Identifier et quantifier les plastifiants dans les dispositifs médicaux



Développer les méthodes d'analyse (7 plastifiants)
Analyser les plastifiants dans les DM utilisés

2 Evaluer le pouvoir de migration des plastifiants à partir des DM



Développer des modèles représentatifs
des situations médicales
Tests de migration

3 Modéliser pour prédire la capacité migratoire d'un plastifiant

Développement et validation de méthodes d'analyse



GC-MS
GC-FID



FT-IR
ATG



HPLC, RMN
SFC-DEDL

GRIOT



Angles de contact (étude des transferts)

Comparaison des performances des méthodes

Blind test

Analyse des plastifiants dans les DM

Développement de modèles de migration

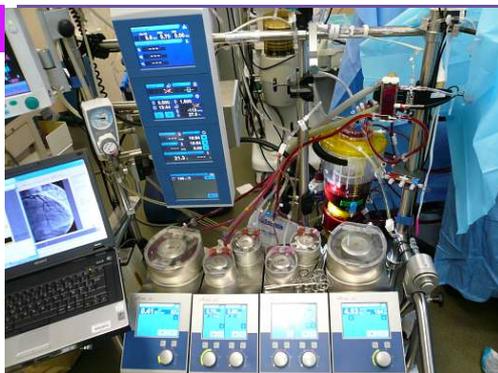
Groupe de travail pluridisciplinaire

- Expertise agroalimentaire (emballages)
- Expertise médicale (situations cliniques)
- Expertise pharmaceutique (dispositif médical)
- Expertise physicochimistes (chimie des matériaux)

Définition des paramètres (simulants, température,...)

Etude de l'impact du débit et contraintes mécaniques
(pompes/CEC)

Axe 2: Biomonitoring



Voie parentérale



Patient

Plastifiant



Métabolites



Élimination urinaire



Analyse des plastifiants et métabolites dans les urines

Développer les méthodes/Synthétiser les métabolites pour étalonnage



Voie orale



Voie pulmonaire

Etape 1: synthèse des métabolites



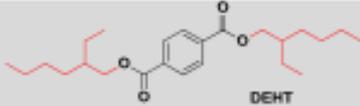
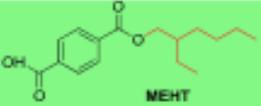
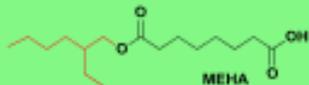
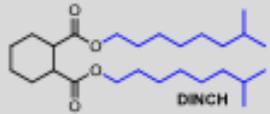
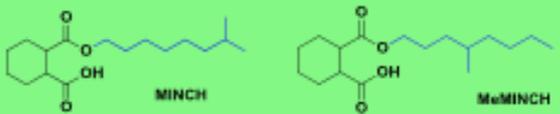
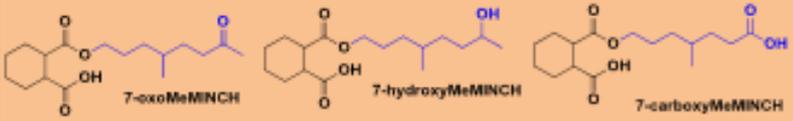
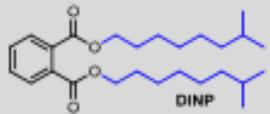
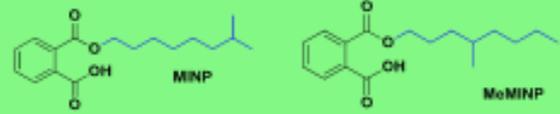
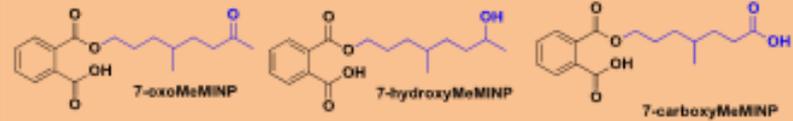
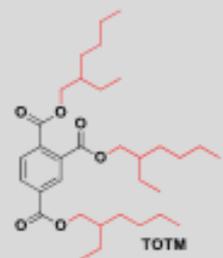
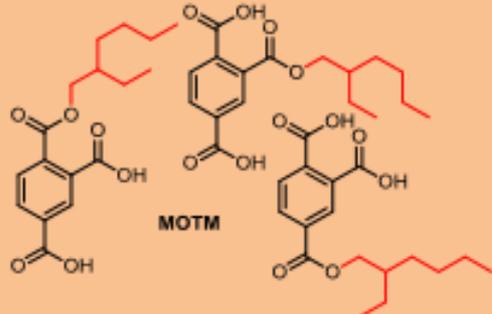
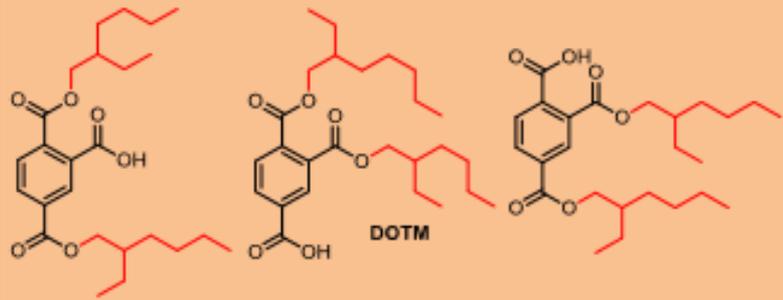
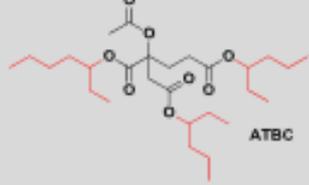
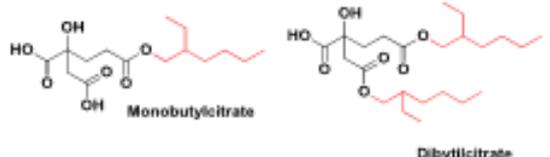
- Métabolites primaires
 - Métabolites secondaires
- Synthèse maîtrisée - En production

Etape 2: développement des méthodes d'analyse en milieu



- biologique (urines) en cours
- Méthodes de LC-MS-MS

Etape 3: étude clinique Exposition des patients aux plastifiants du PVC en situation clinique « à risque » (dialyse, CEC, ECMO, ECLS, plasmaphérèse, Nutrition artificielle)

Les plastifiants	Les métabolites primaires	Les métabolites secondaires
 <p>DEHT</p>	 <p>MEHT</p>	
 <p>DEHA</p>	 <p>MEHA</p>	
 <p>DINCH</p>	 <p>MINCH MeMINCH</p>	 <p>7-oxoMeMINCH 7-hydroxyMeMINCH 7-carboxyMeMINCH</p>
 <p>DINP</p>	 <p>MINP MeMINP</p>	 <p>7-oxoMeMINP 7-hydroxyMeMINP 7-carboxyMeMINP</p>
 <p>TOTM</p>	 <p>MOTM</p>	 <p>DOTM</p>
 <p>ATBC</p>	 <p>Monobutylcitrate Dibutylcitrate</p>	

Axe 3: Cytotoxicité



14

AXE 1: Migration



Quantité de plastifiants dans le dispositif médical, dans le « migrat »
≈ Dose d'exposition

AXE 2: Biomonitoring



Quantité de plastifiant et métabolites *in vivo*
Concentration urinaire



Screening

ETUDES DE CYTOTOXICITE



Armed: du laboratoire à la clinique

Un projet collaboratif pour améliorer la sécurité des DMS en PVC

15



**Université
d'Auvergne**
EA 4676
C-Biosenss



**Porteur du projet
CHU de Clermont Ferrand**

Pharmacie CREPTA Services de
Réanimation
DRCI



Université de Nantes
UMR LIOAD Inserm U791
Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-
Articulaire et Dentaire

CARACTERISATION

MIGRATION

ANALYSES

BIOMONITORING

CYTOTOXICITE



**Centre de
Ressources
Technologiques
CASIMIR**

Université de Lille
EA 4481 GRIIOTT

Groupe de Recherche
Interdisciplinaire Innovation et
Organisation Thérapeutique



**Université
d'Auvergne**
UMR 990
INSERM

Merci de votre attention