

JOURNÉES NATIONALES
SUR LES DISPOSITIFS
MÉDICAUX

28^e

NANCY



OCTOBRE 2018
16-17-18

06 83 41 11 62 70 71 80 81 77 80 84
www.nancy-pharmat.com

EURO-PHARMAT
Rue de la
Libération
54000 NANCY Cedex 2

Nancy
2018



Biocompatibilité des dispositifs médicaux

G Grimandi

DECLARATIONS LIENS D'INTERÊTS



► Aucun sur ce sujet



Biocompatibilité des dispositifs médicaux

- ▶ Capacité à provoquer une réponse appropriée de l'organisme hôte dans une application spécifique (Conférence Européenne sur les biomatériaux, Chester, UK, 1986)
 - ▶ Concerne un matériau implanté dans l'organisme
 - ▶ Concerne un élément de l'organisme à l'extérieur de celui-ci au contact du matériau
- ▶ Absence de biocompatibilité
 - ▶ Peut aboutir à la destruction du DM
 - ▶ Peut aboutir à la destruction du tissu environnant
 - ▶ Peut aboutir à des effets secondaires
 - ▶ Resténose intrastent
 - ▶ Thrombose d'une prothèse vasculaire



Biocompatibilité des dispositifs médicaux

- ▶ Biocompatibilité d'un matériau dépend de facteur propre au matériau lui-même et à des facteurs externes dépendant du « modèle animal » et du tissu hôte
- ▶ Les paramètres
 - ▶ Facteurs intrinsèques
 - ▶ Forme, surface, rugosité, conception, porosité, composition, production – transformation, temps de contact, dégradation, stérilisation
 - ▶ Facteurs extrinsèques
 - ▶ Espèce animales, génétiques, site d'implantation, microenvironnement
- ▶ Des résultats favorables ou non favorables obtenus avec des biomatériaux
 - ▶ Ne sont pas transposables à d'autres dispositifs médicaux
 - ▶ Ne sont pas transposables à d'autres applications



Biocompatibilité des dispositifs médicaux

- ▶ Le point clé de la biocompatibilité est la réaction inflammatoire liée au contact dispositif médical-matériau-tissu
- ▶ Systématique après implantation d'un dispositif médical pour
 - ▶ Réparer le tissu altéré
 - ▶ Isoler et éliminer le matériau étranger
 - ▶ Démarrer le processus de réparation tissulaire
- ▶ Réactions de type à corps étranger

Biocompatibilité des dispositifs médicaux



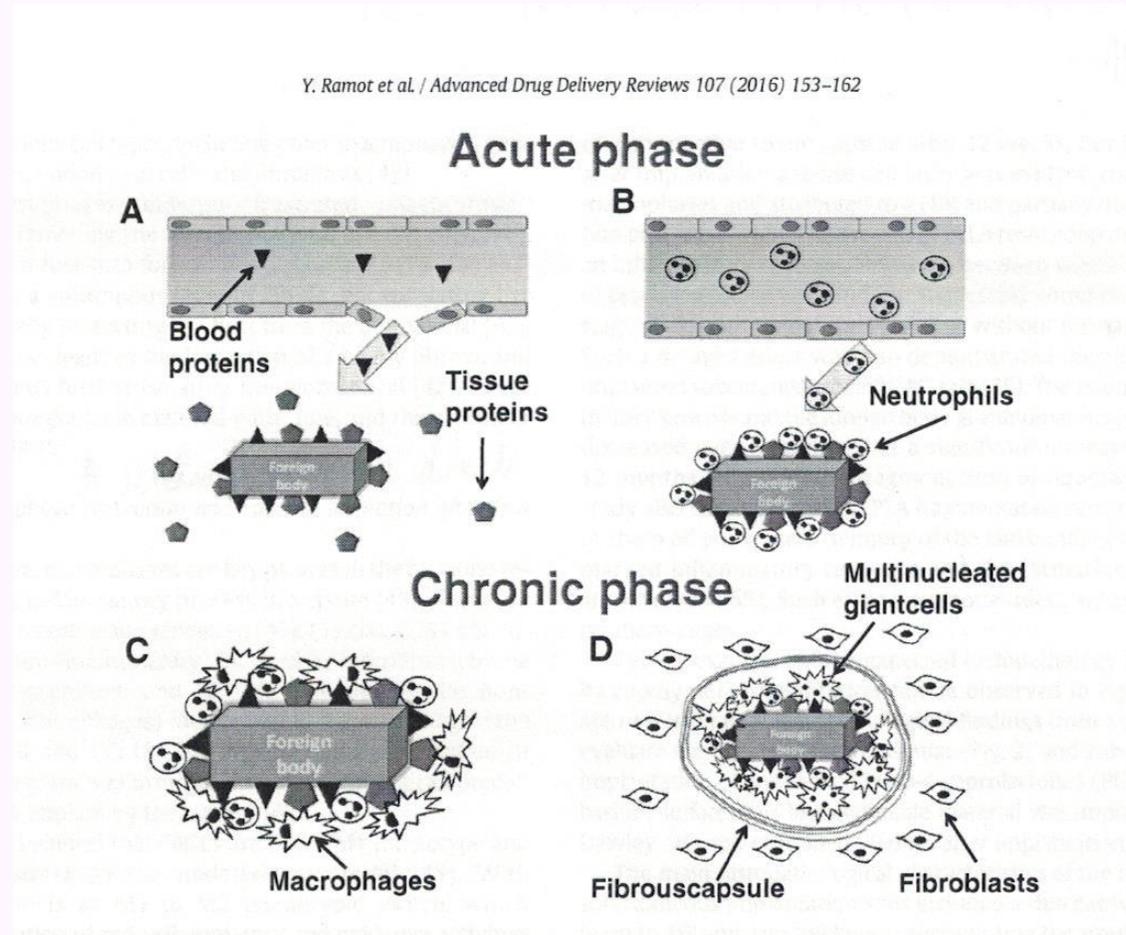
▶ Phase aiguë

- ▶ Fixation d'un film à la surface du matériau (conditionnant)
 - ▶ Protéines, fibrinogène, Fc..
 - ▶ Rôle médiateur des interactions tissu- implant
- ▶ Activation de la cascade de l'inflammation
 - ▶ Libération de cytokines pro-inflammatoires ou antiinflammatoires selon le matériau et le tissu

▶ Phase chronique

- ▶ Migration des monocytes
- ▶ Différentiation en macrophages
 - ▶ activation M1 pro-inflammatoire ou
 - ▶ M2 antiinflammatoire
 - ▶ (concept de l'immuno-modulation mis en évidence *in vitro*)
- ▶ Réponse variable selon le DM
 - ▶ Encapsulation, dégradation, résorption, fixation de cellules spécifiques

Biocompatibilité des dispositifs médicaux



Biocompatibilité des dispositifs médicaux

Nancy
2018



- ▶ Conséquences de la réaction de l'organisme
 - ▶ Difficultés à prédéterminer les conséquences de l'implication d'un DM
 - ▶ Mise en œuvre d'une gestion des risques
 - ▶ Objectif du DM
 - ▶ Sa localisation et les réactions potentielles du tissu en contact
 - ▶ Les réactions souhaitées et surtout non souhaitées
 - ▶ Connaissance du DM, de ses matériaux, de ses conditions de fabrications
 - ▶ Méthode d'évaluation de la biocompatibilité à mettre en œuvre

Biocompatibilité des dispositifs médicaux



- ▶ Les outils du marquage CE
 - ▶ La norme EN-ISO 10993
 - ▶ Propose un algorithme de tests à effectuer en fonction du DM
 - ▶ Propose une méthodologie pour certains tests
 - ▶ Propose un algorithme de caractérisation pour certains matériaux
 - ▶ Evolution majeure de la norme (cf Europharmat précédent)

Nature du contact corporel		Temps de contact	Information physique et/ou chimique																												
Catégorie	Contact	A- limité (≤24h)	Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation ou réaction cutanée	Pyrogénicité due au matériau ^a	Toxicité systémique aiguë	Toxicité subaiguë	Toxicité subchronique	Toxicité chronique	Implantation ^b	Hémocompatibilité	Génotoxicité	Cardiogénicité	Toxicité sur la reproduction/le développement ^c	Biodégradation ^d															
		B- prolongé (>24h à 30j)															Information physique et/ou chimique	Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation ou réaction cutanée	Pyrogénicité due au matériau ^a	Toxicité systémique aiguë	Toxicité subaiguë	Toxicité subchronique	Toxicité chronique	Implantation ^b	Hémocompatibilité	Génotoxicité	Cardiogénicité	Toxicité sur la reproduction/le développement ^c	Biodégradation ^d
		C- long terme (>30j)																													
Dispositif de surface	Peau non lésée	A	X ^e	E ^f	E	E																									
		B	X	E	E	E																									
		C	X	E	E	E																									
	Muqueuse	A	X	E	E	E																									
		B	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E																	
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E																	
	Surface lésée	A	X	E	E	E	E	E																							
		B	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E																	
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E																
Dispositif de communication externe	Voie sanguine indirecte	A	X	E	E	E	E	E					E																		
		B	X	E	E	E	E	E	E				E																		
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E																
	Tissu / os / dentine	A	X	E	E	E	E	E																							
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E																	
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E																
	Sang circulant	A	X	E	E	E	E	E					E	E ^g																	
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E																	
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E																
Dispositif implanté	Tissu / os	A	X	E	E	E	E	E																							
		B	X	E	E	E	E	E	E		E		E																		
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E																
	Sang	A	X	E	E	E	E	E				E	E	E																	
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E																	
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E																

^a cf ISO 10993-11 annexe F

^b Considérer les voies d'implantation adaptée. Par exemple, les dispositifs devant être en contact avec des muqueuses non lésées doivent être étudiés en contact avec des muqueuses non lésées

^c La toxicité sur la reproduction et sur le développement doivent être indiqués pour les nouveaux matériaux, les matériaux avec une toxicité connue sur la reproduction ou sur le développement, les dispositifs ciblant une population particulière (ex: femmes enceintes), et/ou les dispositifs dont les matériaux peuvent potentiellement se retrouver dans les organes de reproduction

^d Les informations de biodégradation doivent être fournies pour tous les dispositifs, composants ou matériaux restant dans le patient, qui peuvent potentiellement être dégradés

^e X signifie qu'une information préalable est nécessaire pour évaluer les risques

^f E signifie critère à prendre en compte dans l'évaluation des risques (soit en utilisant des données existantes, soit en effectuant des tests supplémentaires sur des critères d'évaluation, soit en expliquant pourquoi le critère d'évaluation ne nécessite pas d'évaluation supplémentaire)

^g Tissu comprend les tissus fluides et les espaces sous-cutanés. Pour les dispositifs permettant le passage d'un gaz ou les composants ayant seulement un contact indirect avec les tissus, se référer aux normes spécifiques du dispositif pour avoir l'information de biocompatibilité appropriée. Les renseignements obtenus lors des évaluations de l'implantation peuvent être pertinents concernant la toxicité systémique aiguë, la toxicité subaiguë, la toxicité subchronique et la toxicité chronique



ISO CD 10993-1
Juin 2016



Catégories de dispositifs		Procédures d'essai de caractérisation chimique des matériaux															
		Extraction complète	Physicochimie	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier	Identification des additifs organiques					Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif	Tests physiques			Masse molaire		Microscopie électronique à balayage / diffraction rayons X	Calorimétrie différentielle à balayage
					HPLC-MS	HPLC-chromatographie ionique	GC - espace de tête	GC-détecteur à ionisation de flamme	GC-MS		Physique / mécanique	Gravité spécifique	Dureté	Chromatographie par perméation de gel	Viscosité		
Contact corporel																	
Dispositifs de surface	Peau		E	E/M													
	Muqueuse		E	E/M													
	Surfaces lésées		E	E/M													
Dispositif de communication externe	Voie sanguine indirecte		E	E/M	E	E	E	E	E	E	M						P
	Contact avec tissu / os / dentine		E	E/M	E	E	E	E	E	E	M						P
	Sang circulant	E	E	E/M	E	E	E	E	E	E	M	M	P	P	P	M	P
Dispositifs implantés	Tissu / os	E	E	E/M	E	E	E	E	E	E	M	M	P	P	P	M	P
	Sang	E	E	E/M	E	E	E	E	E	E	M	M	P	P	P	M	P

E = extractible: un extrait du dispositif est préparé et caractérisé, il en résulte une empreinte qui peut être interprétée comme étant biodisponible

M = matériau (céramiques, métaux et polymères). Le composant du dispositif est dissout dans un solvant approprié et utilisé pour caractériser tous les constituants de ce composant. Typiquement effectué pour une analyse complète de la composition, y compris tous les additifs

P = matériau polymérique: le composant non modifié est utilisé pour la caractérisation. Les procédures d'essai indiquées avec P ne conviennent qu'aux polymères



