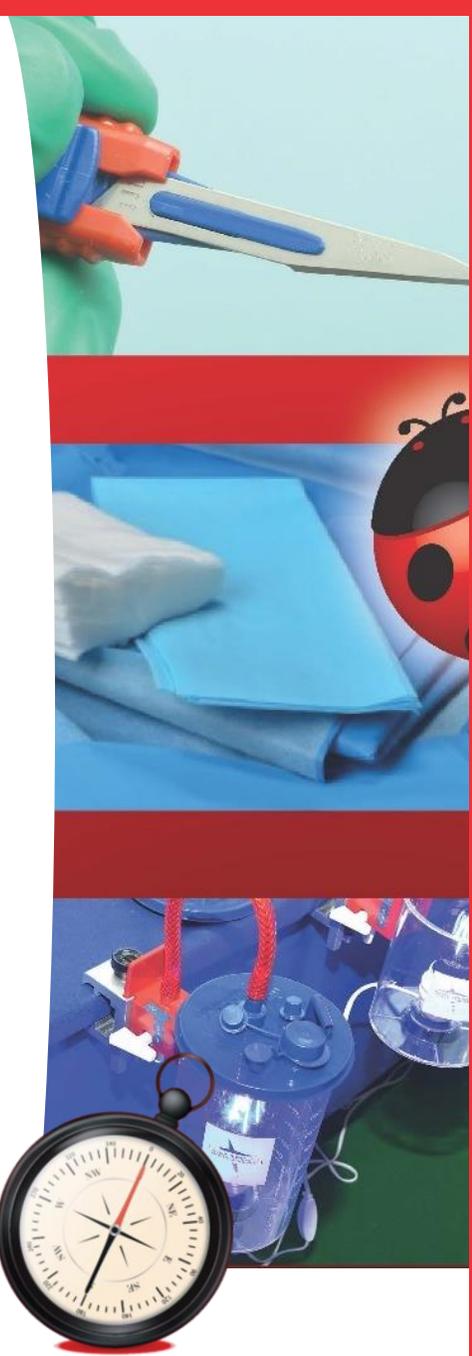


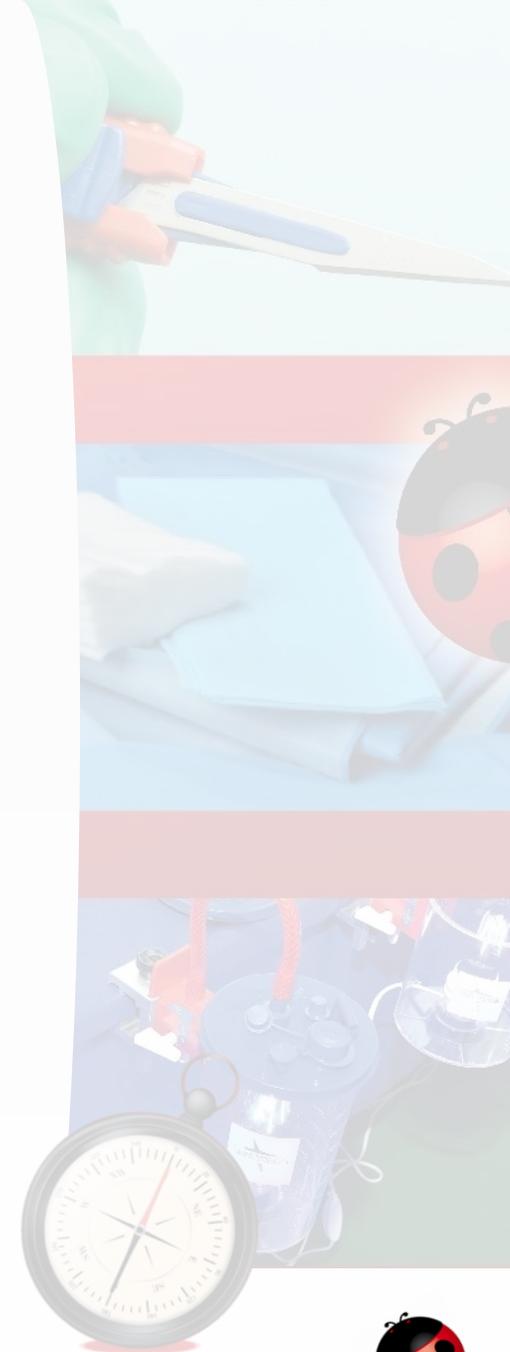
# Point de vue d'un laboratoire indépendant

Marie-Charlotte NOTARGIACOMO, PharmD  
NAMSA



# Déclaration liens d'intérêts

- Aucun conflit



# Problématique liée aux phtalates

- Risques liés aux phtalates: **reprotoxiques** et **perturbateurs endocriniens**
  - Indication et population cible du DM: utilisation répétée? Nouveau-nés?
  - Quel plastifiant est utilisé dans le DM?
  - Quelle quantité de plastifiant est utilisée?
  - Quelle quantité est réellement relarguée par le DM au contact des fluides?
- ➔ Quelle est l'**exposition du patient** aux phtalates?

# Caractérisation Chimique & Analyse Toxicologique

Quelle est l'exposition du patient aux phtalates?

- Pour quantifier l'exposition:

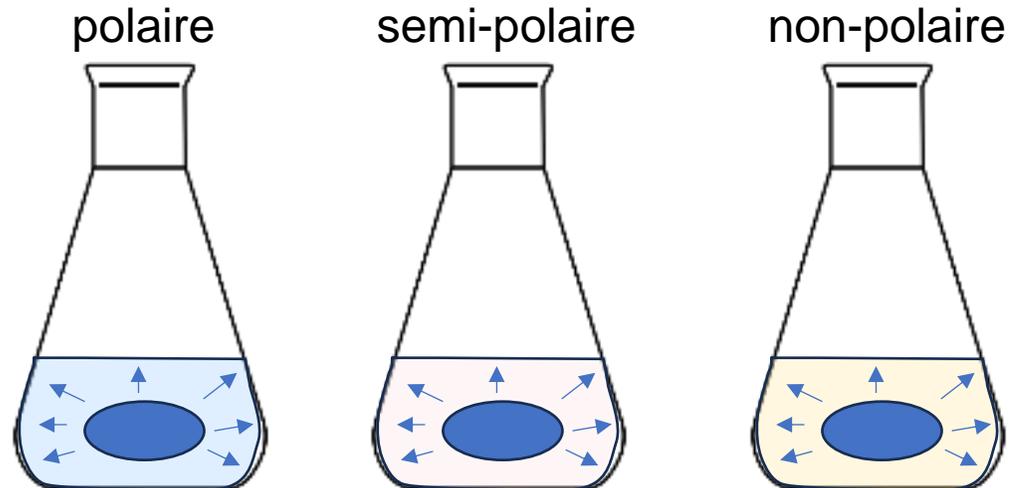
Caractérisation chimique du DM: ISO 10993-18:2020/Amd1:2022

- Pour évaluer le risque toxicologique lié à cette exposition:

Evaluation du risque toxicologique: ISO 10993-17:2023

# Caractérisation chimique: Extraction

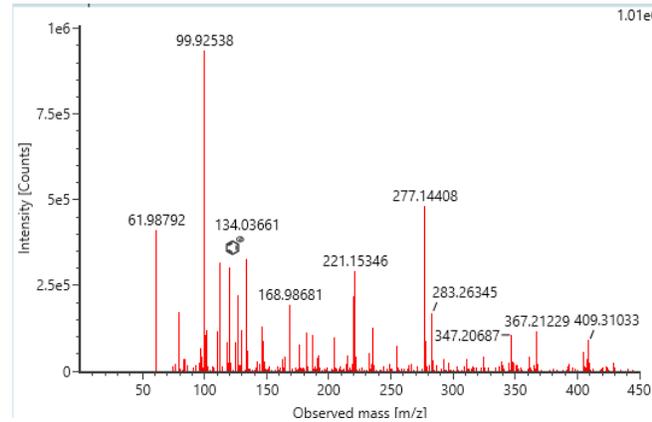
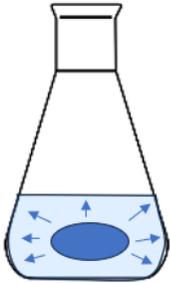
- Obtenir le **profil d'extractibles** d'un DM
  - Extraction du DM dans des solvants de différentes polarités:
    - Par défaut: **polaire**, (**semi-polaire**), **non-polaire** => couvrir les différents scénarios d'utilisation
  - Conditions **exagérées**:
    - Température élevée (généralement 50°C) => maximiser la quantité d'extractibles



# Types de méthodes analytiques

- Différentes techniques analytiques pour l'identification de différentes classes d'extractibles
- Phtalates: généralement identifiés via:
  - chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS)
  - chromatographie liquide haute performance (UPLC-MS)
- Analyse chimique:
  - Non-ciblée (mais peut être ciblée)
  - Semi-quantitative => estimer une **concentration**

# Analyse des données de caractérisation chimique



Pour chaque technique analytique et chaque extrait (différents solvants):

Retention Time (minutes)	Identified Chemical	CAS No.	Estimated Molecular Weight	Estimated Concentration (µg/device)
1.57	Octanoic acid <C8H16O2>	124-07-2	144	59
7.495	Caprolactam <C6H11NO>	105-60-2	113	169
10.81	Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) <C24H38O4>	117-81-7	390.6	52
11.16	Bis(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT) <C24H38O4>	6422-86-2	390.6	310



# Analyse toxicologique des extractibles

- Méthodologie: **ISO 10993-17:2023**
- Estimation des risques:
  - Toxicité systémique
  - Génotoxicité / Carcinogénicité
  - Toxicité pour la reproduction et pour le développement
- Comparaison de la concentration de chaque extractible identifié (**rapport de chimie**) avec des doses sans effet nocifs (NOAEL, LOAEL) ou avec des seuils de préoccupation toxicologique (RfD, MRL, ADI, ...) (**données de la littérature**)
- Calcul d'une  **marge de sécurité (MoS)**:
  - $MoS > 1$  = Risque toxicologique acceptable
  - $MoS < 1$  = Risque toxicologique non acceptable

# Exemple

- Système de tubulures pour circulation extracorporelle destiné à être utilisé pendant une chirurgie cardiaque
- Population cible: adultes
- Tubulures en PVC mais plastifiant non divulgué
- Caractérisation chimique avec extraction dans différents solvants et analyses avec différentes techniques analytiques
- Obtention du profil d'extractibles: présence de phtalates:
  - DEHP (52  $\mu\text{g}$ /dispositif)
  - DEHT (310  $\mu\text{g}$ /dispositif)

# Exemple (suite)

- Revue de la littérature scientifique pour identifier une dose acceptable sans toxicité (données animales ou humaines)
  - DEHP: NOAEL de 4.8 mg/kg/jour
  - DEHT: NOAEL de 79 mg/kg/jour
- Application des facteurs d'incertitude
  - DEHP: 100 (car données de toxicocinétique)
  - DEHT: 1000
- Calcul des marges de sécurité:
  - DEHP: MoS > 1 (risque acceptable)
  - DEHT: MoS < 1 (risque non-acceptable)

# Discussion / Limites

- Approche conservatrice (recommandée par les standards):
  - Conditions de l'étude de chimie (solvants agressifs, migration du plastifiant favorisée, etc.)
  - Evaluation toxicologique conservatrice (facteurs d'incertitude, dose journalière)
  - Risque = conclure à un risque toxicologique non acceptable
- Quelles solutions pour le fabricant?
  - Etude de chimie qui mime les conditions cliniques (**extractions en conditions simulées**)
  - **Etudes complémentaires** *in vitro* et/ou *in vivo* (ISO 10993 standards)
- Limite des données de la littérature (parfois manquantes)
- Manque de données sur la dose acceptable pour les effets des **perturbateurs endocriniens**
- Trouver des **alternatives** (EU MDR 2017/745, SCHEER guideline 2024)
- Discussion **Bénéfice / Risque**

Merci de votre attention

Marie-Charlotte NOTARGIACOMO, PharmD

NAMSA

[mcnotargiacomo@namsa.com](mailto:mcnotargiacomo@namsa.com)