



International Journal of Pharmaceutics, Avril 2015

Luba Kozlovskaya, Hen Popilski, Pavel Gorenbein, David Stepensky

***In vitro* toxicity of infusion sets depends on their composition, storage time and storage conditions**

Fabien NATIVEL

Pharmacien AHU - CHU Nantes

Le 9 octobre 2019





DECLARATIONS LIENS D'INTERÊTS

- Aucun



Contexte

- La perfusion est un acte courant
- Technique aussi ancienne que ...d'actualité !
- Technique rapide, facile à mettre en œuvre, mais non dénuée de risques
- Offre pléthorique
- Evolution des matériaux
 - Polymères synthétiques > Polymères naturels
 - Ajout d'adjuvants spécifiques : plastifiants (phtalates..)



1/ Les phtalates sont ?

- Des lubrifiants
- Des stabilisants thermiques
- Des ignifugeants
- Des plastifiants



1/ Les phtalates sont ?

- Des lubrifiants
- Des stabilisants thermiques
- Des ignifugeants
- Des plastifiants

Nombre de bonnes réponses : 37/38



2/ Les phtalates sont utilisés dans la composition du ?

- PET
- PVC
- PE
- PTFE



2/ Les phtalates sont utilisés dans la composition du ?

- PET
- PVC
- PE
- PTFE

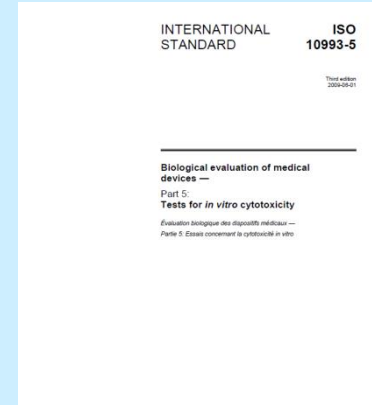
Nombre de bonnes réponses : 36/38



Objectif

- Réfléchir à la biocompatibilité des perfuseurs à gravité à partir d'un article « *In vitro* toxicity of infusion sets depends on their composition, storage time and storage conditions ».

Référentiel



- Norme NF EN ISO 10993-5

- Exigences générales pour évaluer la cytotoxicité *in vitro* des DM

Référentiel

Nature du contact corporel		Temps de contact	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
Catégorie	Contact	A- limité (≤24h) B- prolongé (>24h à 30j) 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					
		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					
		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	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 indiquée 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



Cytotoxicité (NF EN ISO 10993-5)

- La cytotoxicité est l'expression d'un effet délétère ou toxique d'une substance sur les fonctions biochimiques cellulaires.
- Modifications cellulaires : altérations dans les fonctions cellulaires à la perte de vitalité
- Cytotoxicité $\neq$ Apoptose



Cytotoxicité (NF EN ISO 10993-5)

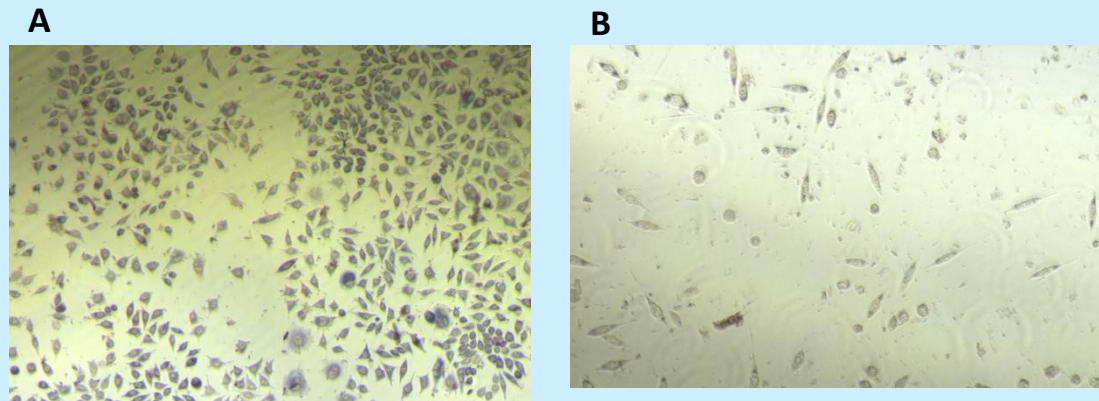
■ Principe

- Cultures de lignées cellulaires établies au contact du biomatériau ou d'un extrait de celui-ci
- 3 catégories d'essais
 - ✓ Essais par contact direct
 - ✓ Essais par contact indirect
 - Utilisation d'une interface (gel d'agar, filtres)
 - ✓ Essais utilisant un extrait
 - Contact avec un solvant (milieu de culture par exemple) pendant un temps T, sans agitation



Cytotoxicité (NF EN ISO 10993-5)

- Evaluation des résultats
 - Qualitative (échelle de cytotoxicité)
 - Quantitative (prolifération, inhibition de croissance)
- Toxique si viabilité < 70% par rapport à la condition contrôle négatif



(A) MTT test sur L929 : condition contrôle (B) MTT test sur L929 : contact direct DEHP 1%
(Photos de microscopie optique prises par Fabien NATIVEL, non publiées)



3/ Quel est l'objectif du test MTT ?

- Analyse de la viabilité cellulaire
- Analyse d'adhésion cellulaire
- Analyse de l'activité métabolique cellulaire
- Analyse de la prolifération cellulaire



3/ Quel est l'objectif du test MTT ?

- Analyse de la viabilité cellulaire
- Analyse d'adhésion cellulaire
- **Analyse de l'activité métabolique cellulaire**
- Analyse de la prolifération cellulaire

Nombre de bonnes réponses : 28/38



4/ Selon les normes NF-EN-ISO 10993, quel est le type de cellule utilisé pour réaliser un test MTT ?

- Cellules cérébrales de souris bEnd.3
- Fibroblastes de souris L929
- Cellules souches mésenchymateuses humaines hASC
- Cellules endothéliales microvasculaires cérébrales de souris cEND



4/ Selon les normes NF-EN-ISO 10993, quel est le type de cellule utilisé pour réaliser un test MTT ?

- Cellules cérébrales de souris bEnd.3
- **Fibroblastes de souris L929**
- Cellules souches mésenchymateuses humaines hASC
- Cellules endothéliales microvasculaires cérébrales de souris cEND

Nombre de bonnes réponses : 30/38

5/ A partir de quel % de diminution de l'activité métabolique cellulaire considère-t-on que le biomatériau est toxique ?

- 20%
- 30%
- 40%
- 50%



5/ A partir de quel % de diminution de l'activité métabolique cellulaire considère-t-on que le biomatériau est toxique ?

- 20%
- 30%
- 40%
- 50%

Nombre de bonnes réponses : 29/38

In vitro toxicity of infusion sets depends on their composition, storage time and storage conditions



Contents lists available at ScienceDirect

Avril 2015

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm



In vitro toxicity of infusion sets depends on their composition, storage time and storage conditions



Luba Kozlovskaya^a, Hen Popilski^b, Pavel Gorenbein^b, David Stepensky^{a,*}

^a Department of Clinical Biochemistry and Pharmacology, The Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel

^b Drug and Medical Equipment Research & Quality Control Laboratory, Israeli Defense Forces Medical Corps, Israel



In vitro toxicity of infusion sets depends on their composition, storage time and storage conditions

▪ Objectifs

- Evaluer la toxicité *in vitro* des différents éléments composant un set de perfusion par gravité.
- Réfléchir à l'impact du temps de stockage et des conditions de stockage sur la toxicité *in vitro* des perfuseurs à gravité les plus commercialisés en Israël.
- Déterminer les tests expérimentaux les plus appropriés pour l'analyse de la toxicité *in vitro* des perfuseurs à gravité les plus commercialisés en Israël.



In vitro toxicity of infusion sets depends on their composition, storage time and storage conditions

■ Matériels

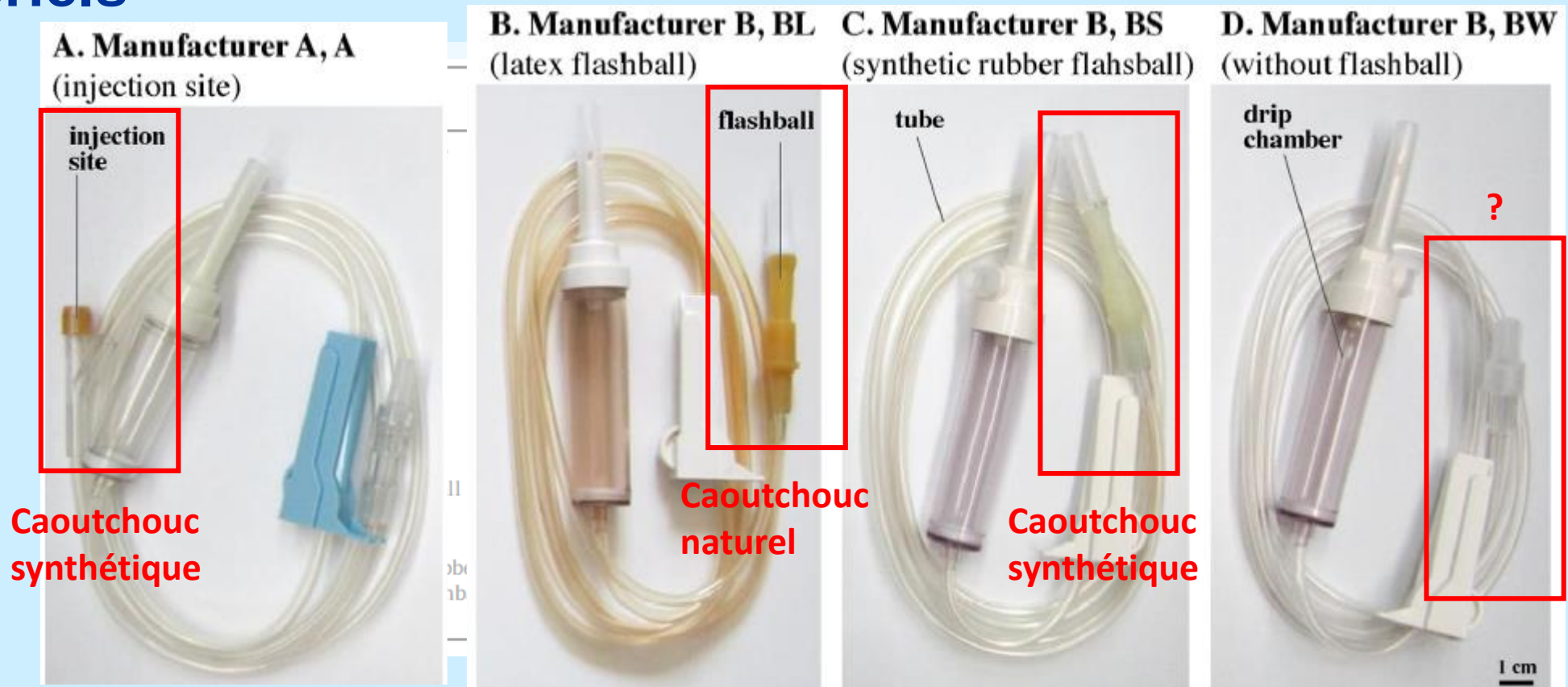
Code	Design	Manufacturer	Storage time (years)	Expiry date
A1	Injection site	Manufacturer A	11.5	7.2007
A2			10.6	6.2008
A3			8.9	3.2010
A4			7.1	12.2011
A5			7.0	2.2012
A6			6.7	5.2012
A7			6.6	6.2012
A8			5.0	2.2014
A9			4.8	4.2014
A10			3.9	3.2015
A11			2.9	3.2016
A12			1.5	7.2017
A13	Latex flashball	Manufacturer B	0.8	4.2018
BL1			21.2	11.1997
BL2			15.3	10.2003
BL3	Synthetic rubber flashball		13.0	1.2006
BS1			2.5	7.2016
BW1			1.0	1.2018
BW2	Without flashball		0.6	6.2018



In vitro toxicity of infusion sets depends on their composition, storage time and storage conditions

■ Matériels

Evolution →





In vitro toxicity of infusion sets depends on their composition, storage time and storage conditions

■ Méthodes

- Echantillons testés
 - ✓ site d'injection ou « flashball » = connectique cathéter court
 - ✓ tubulure
 - ✓ chambre compte gouttes
- Choix du type cellulaire
 - ✓ Fibroblastes murins L929
 - ✓ Cellules cérébrales murines bEnd.3
 - ✓ Cellules endothéliales microvasculaires cérébrales murines cEND
- Tests de cytotoxicité
 - ✓ Tests à partir d'extraits => Lipophilie des plastifiants
 - Toxique si activité métabolique < 70% par rapport au contrôle négatif
- Evaluation de la cytotoxicité
 - ✓ Test au bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazoliumn (MTT test)
 - ✓ Test au rouge neutre



6/ Dans l'article, quel est le type de contact entre le biomatériau et les cellules ?

- Essais par contact direct
- Essais par contact indirect
- Essais utilisant un extrait
- Aucune des réponses



6/ Dans l'article, quel est le type de contact entre le biomatériau et les cellules ?

- Essais par contact direct
- Essais par contact indirect
- Essais utilisant un extrait
- Aucune des réponses

Nombre de bonnes réponses : 25/38



8/ Quel est l'objectif de la coloration au rouge neutre dans une culture cellulaire ?

- Analyse de la viabilité cellulaire
- Analyse d'adhésion cellulaire
- Analyse de l'activité métabolique cellulaire
- Analyse de la prolifération cellulaire



8/ Quel est l'objectif de la coloration au rouge neutre dans une culture cellulaire ?

- Analyse de la viabilité cellulaire
- Analyse d'adhésion cellulaire
- Analyse de l'activité métabolique cellulaire
- Analyse de la prolifération cellulaire

Nombre de bonnes réponses : 28/38

■ Résultats

A. L-929 cells

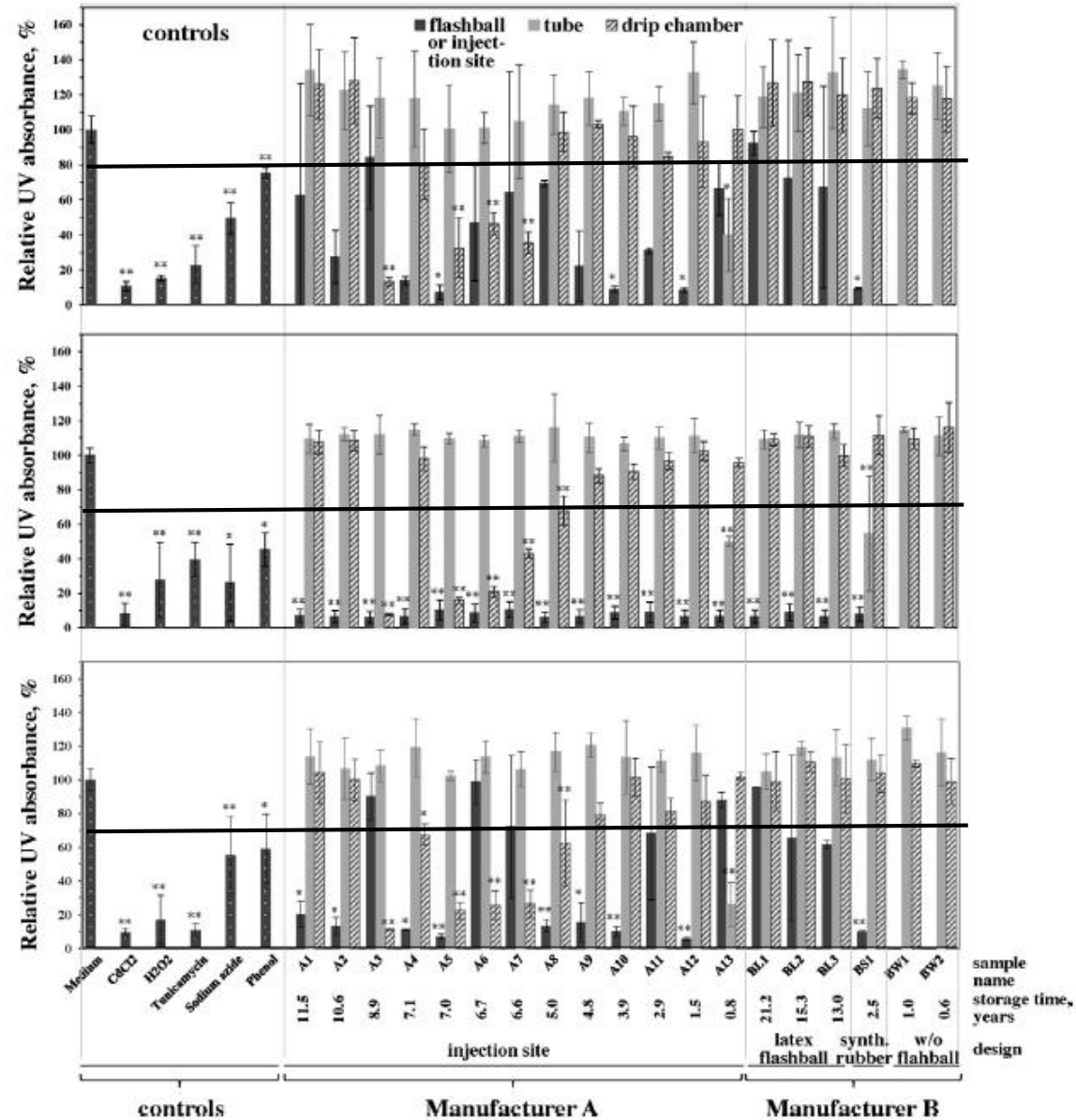


Fig. 2. *In vitro* toxicity of leachates prepared from different parts of the studied infusion sets and of the controls is dependent on the cell line. The leachates or the control solutions were incubated with the cells for 24h, and the cell viability was measured by the MTT test.

*Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.05$.

**Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.01$.

■ Résultats

A. L-929 cells

B. cEND cells

C. bEnd.3 cells

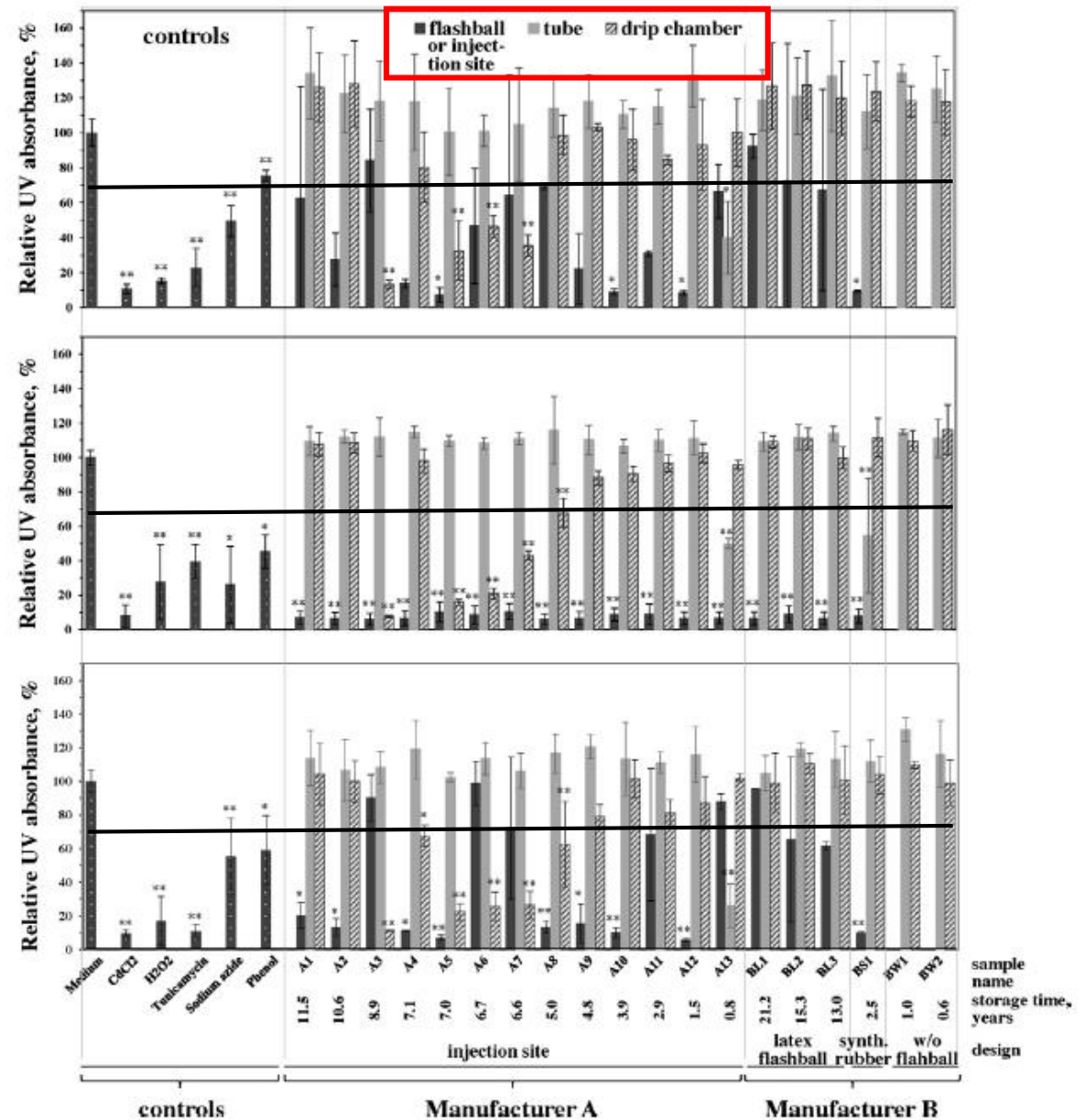


Fig. 2. *In vitro* toxicity of leachates prepared from different parts of the studied infusion sets and of the controls is dependent on the cell line. The leachates or the control solutions were incubated with the cells for 24h, and the cell viability was measured by the MTT test.

*Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.05$.

**Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.01$.

■ Résultats

A. L-929 cells

B. cEND cells

C. bEnd.3 cells

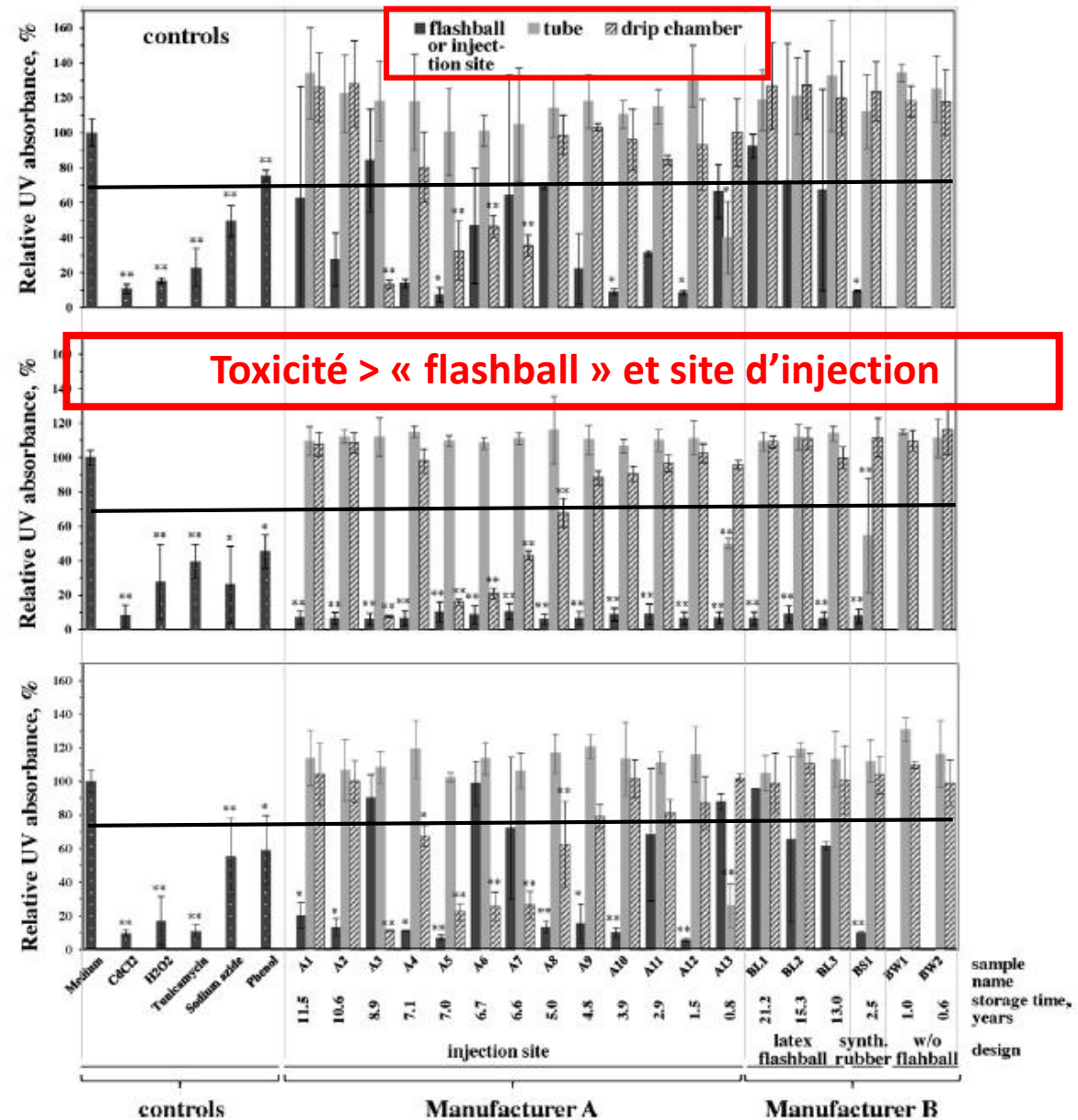


Fig. 2. *In vitro* toxicity of leachates prepared from different parts of the studied infusion sets and of the controls is dependent on the cell line. The leachates or the control solutions were incubated with the cells for 24h, and the cell viability was measured by the MTT test.

*Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.05$.

**Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.01$.

■ Résultats

A. L-929 cells

B. cEND cells

C. bEnd.3 cells

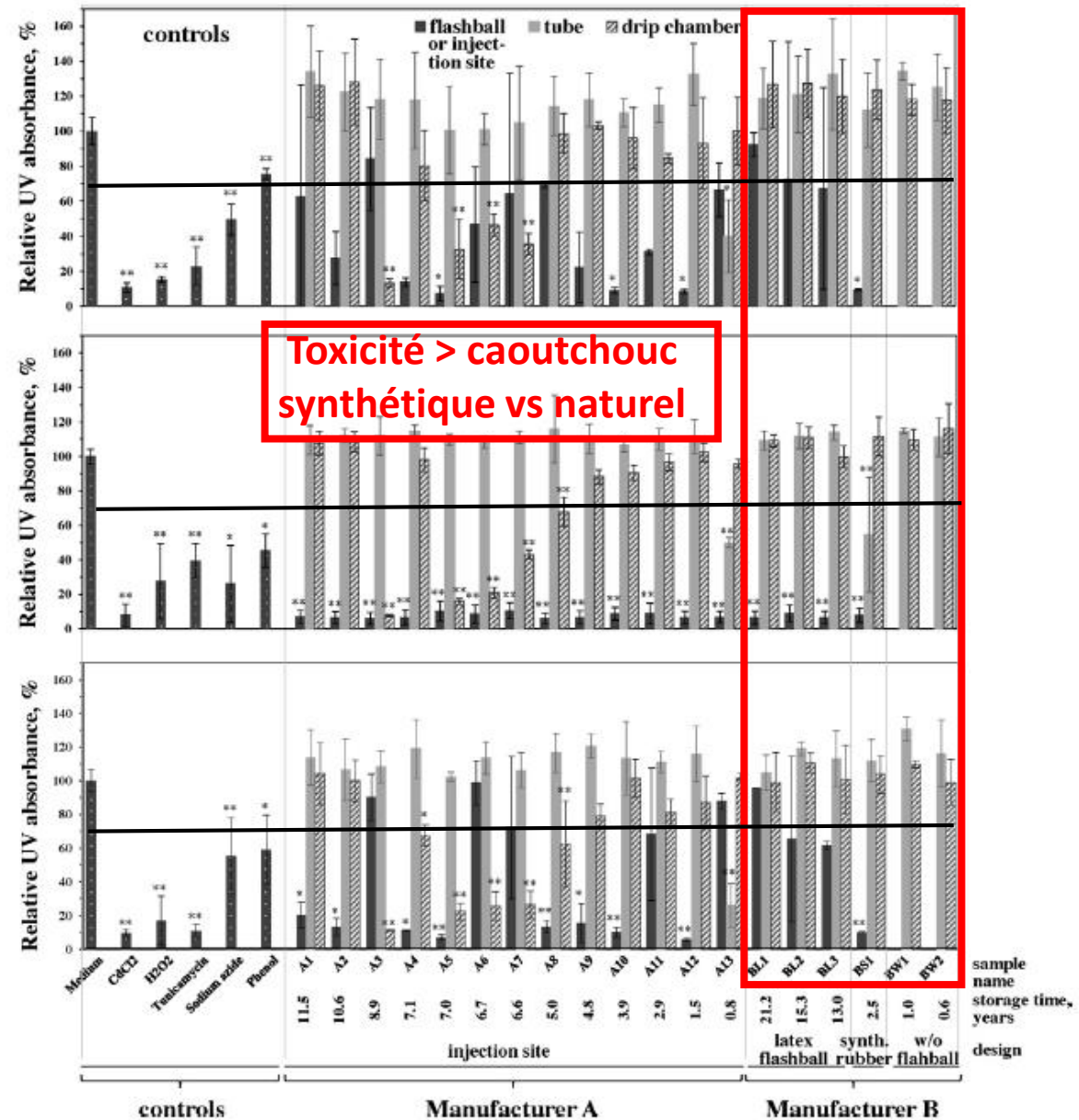


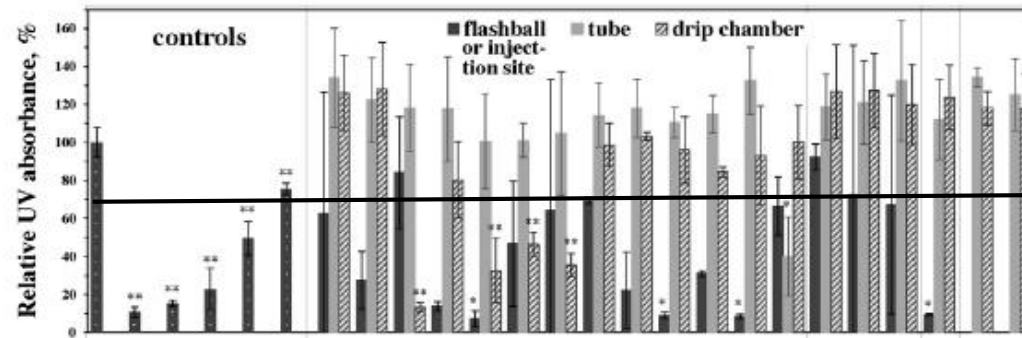
Fig. 2. *In vitro* toxicity of leachates prepared from different parts of the studied infusion sets and of the controls is dependent on the cell line. The leachates or the control solutions were incubated with the cells for 24h, and the cell viability was measured by the MTT test.

*Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.05$.

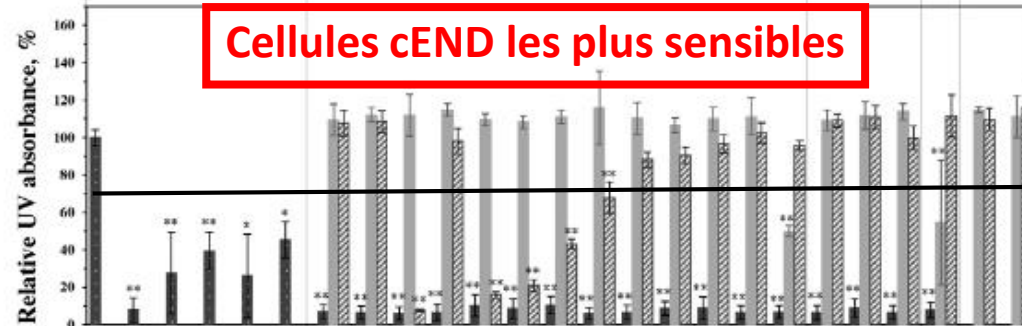
**Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.01$.

■ Résultats

A. L-929 cells



B. cEND cells



C. bEnd.3 cells

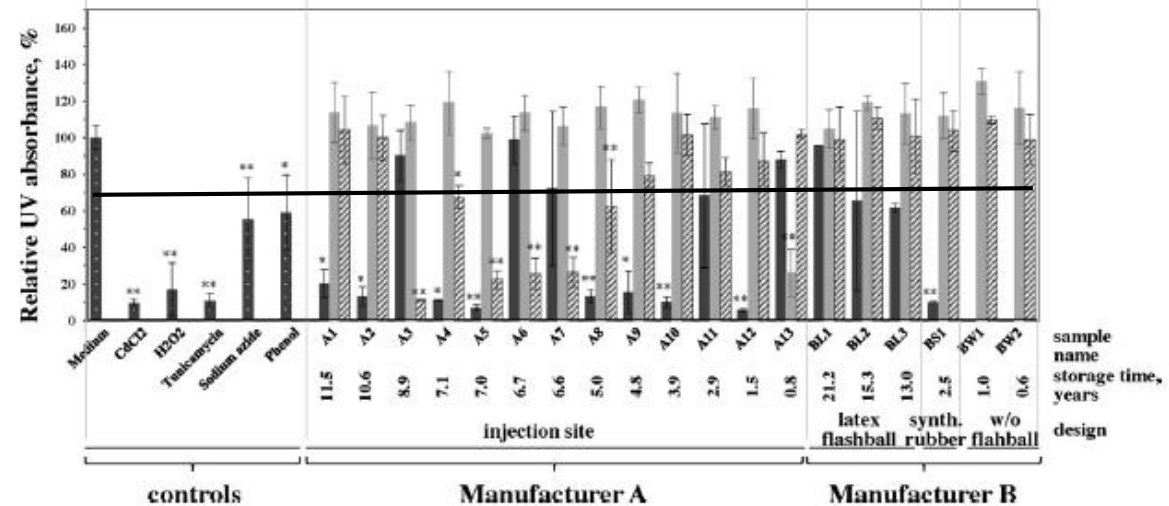


Fig. 2. *In vitro* toxicity of leachates prepared from different parts of the studied infusion sets and of the controls is dependent on the cell line. The leachates or the control solutions were incubated with the cells for 24h, and the cell viability was measured by the MTT test.

*Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.05$.

**Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.01$.



7/ Quel est le type cellulaire le plus sensible aux extraits obtenus à partir du site d'injection des perfuseurs du laboratoire A après 24h d'incubation?

- Cellules cérébrales de souris bEnd.3
- Fibroblastes de souris L929
- Cellules souches mésenchymateuses humaines hASC
- Cellules endothéliales microvasculaires cérébrales de souris cEND



7/ Quel est le type cellulaire le plus sensible aux extraits obtenus à partir du site d'injection des perfuseurs du laboratoire A après 24h d'incubation?

- Cellules cérébrales de souris bEnd.3
- Fibroblastes de souris L929
- Cellules souches mésenchymateuses humaines hASC
- Cellules endothéliales microvasculaires cérébrales de souris cEND

Nombre de bonnes réponses : 24/38

■ Résultats

A. L-929 cells

B. cEND cells

C. bEnd.3 cells

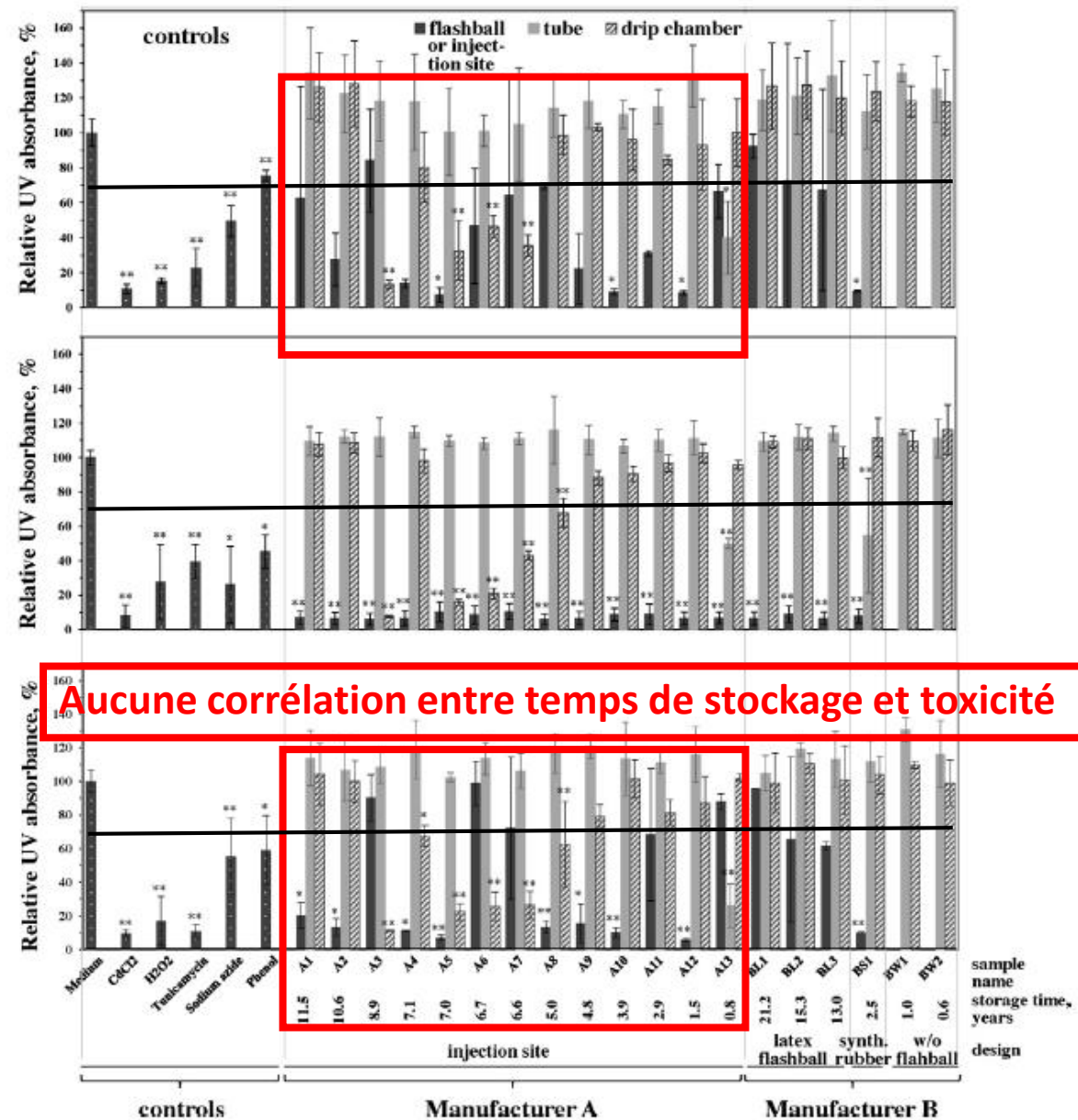


Fig. 2. *In vitro* toxicity of leachates prepared from different parts of the studied infusion sets and of the controls is dependent on the cell line. The leachates or the control solutions were incubated with the cells for 24h, and the cell viability was measured by the MTT test.

*Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.05$.

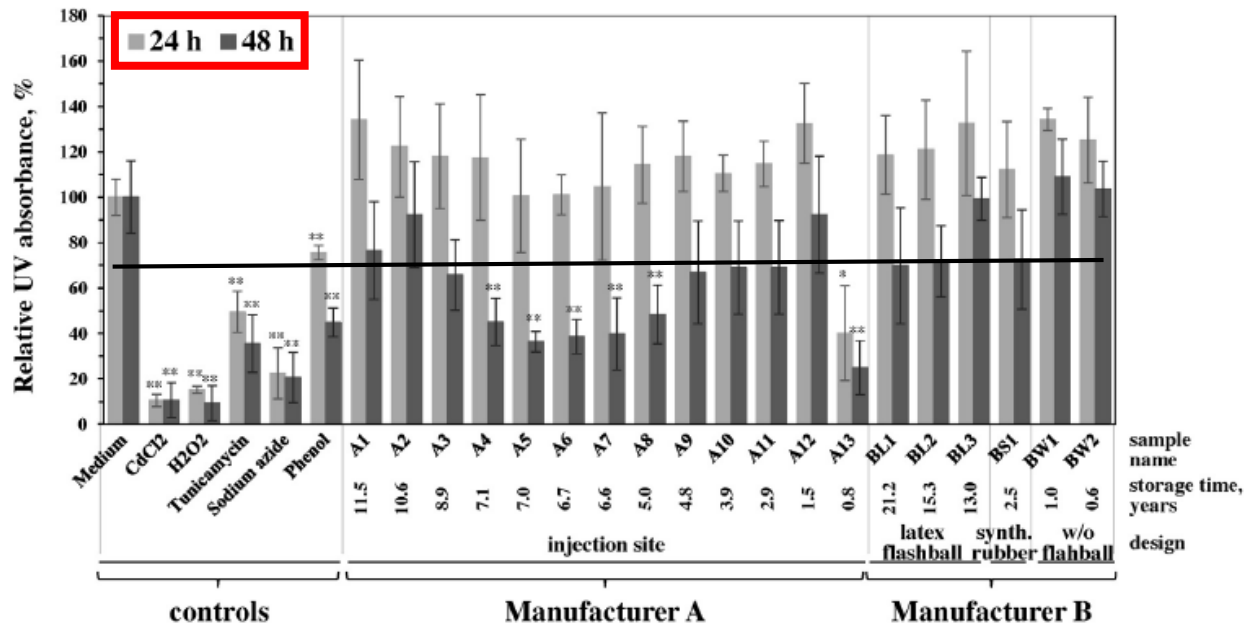
**Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.01$.

■ Résultats



A. MTT test, 24 vs. 48 h incubation

L-929 cells



Toxicité 48h > 24h

B. Cell morphology, 24 h incubation

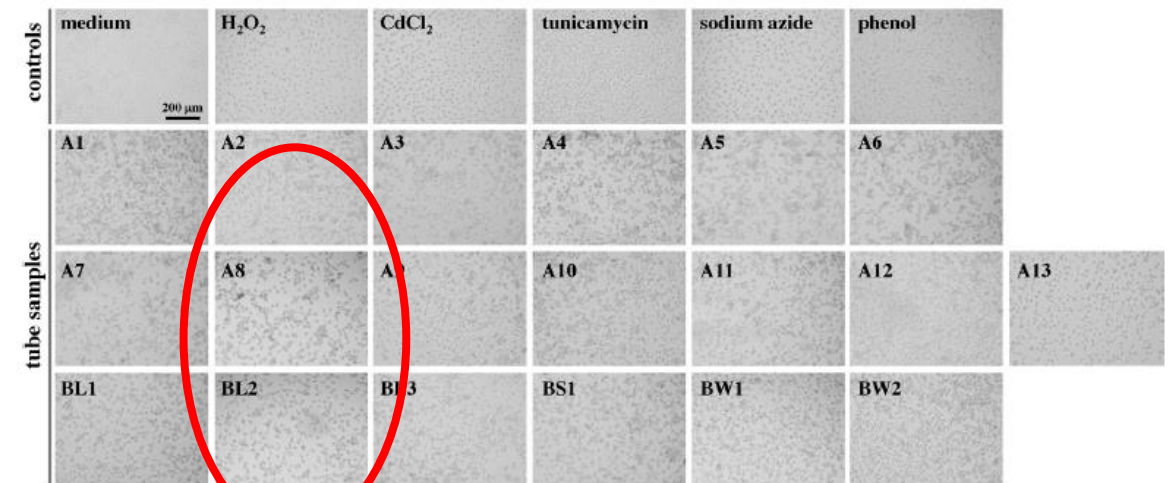


Fig. 3. The relative toxicity of the tube parts of the studied infusion sets was revealed following prolonged incubation of the leachates with the cells. The leachates and the control solutions were incubated with the L-929 cells for 24 or 48 h, and the cell viability was measured by the MTT test and by the microscopy-based analysis of cell morphology.

*Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.05$.

**Significantly different from the medium (negative control), $p < 0.01$.

■ Résultats

A. Photographs of the infusion sets



B. MTT test, 24 h incubation

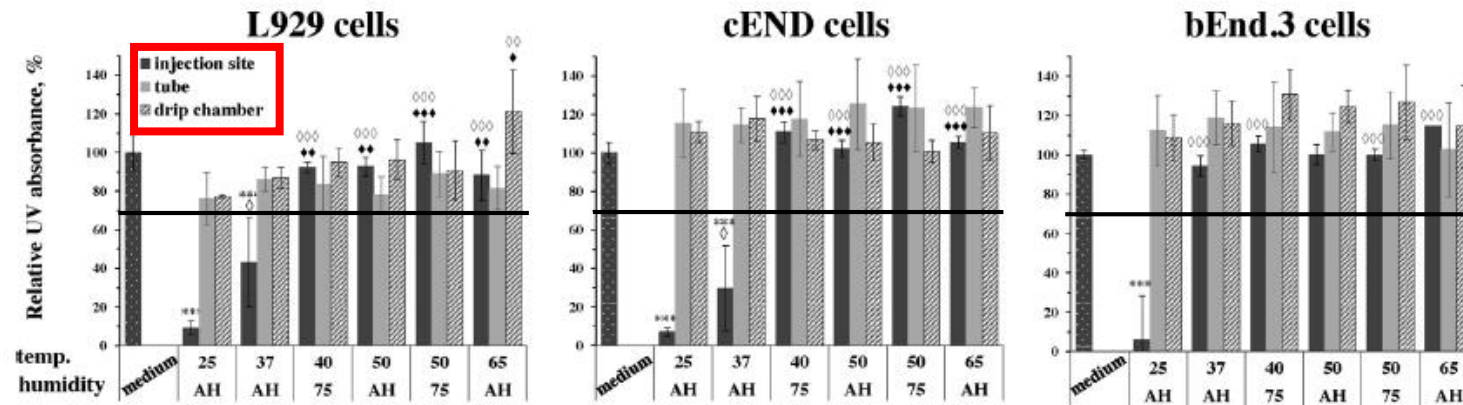


Fig. 4. Forced degradation of the samples infusion sets at elevated temperature and humidity conditions. The samples of a representative batch of infusion sets (A10) undergo forced degradation for 6 months, were photographed, and the *in vitro* toxicity of the leachates from the individual parts of these infusion sets was determined in 3 cell lines using the MTT test.

AH—ambient humidity; RH— relative humidity.

***—significantly different from the medium (negative control), $p < 0.001$.

◇—significantly different from the 25°C AH sample, $p < 0.05$.

◇◇—significantly different from the 25°C AH sample, $p < 0.01$.

◇◇◇—significantly different from the 25°C AH sample, $p < 0.001$.

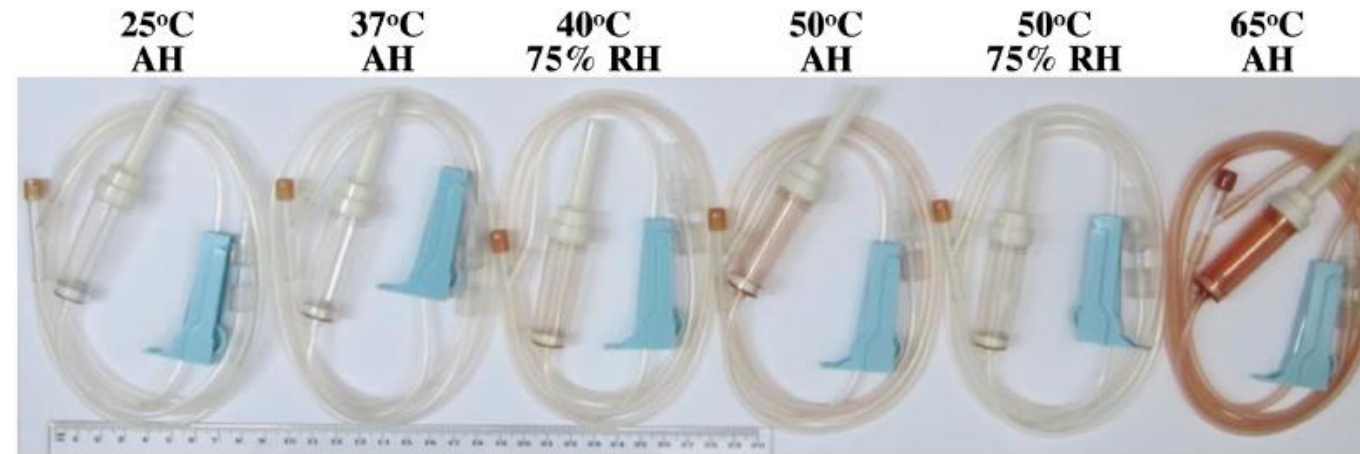
◆—significantly different from 35°C AH sample, $p < 0.05$.

◆◆—significantly different from 35°C AH sample, $p < 0.01$.

◆◆◆—significantly different from 35°C AH sample, $p < 0.001$.

■ Résultats

A. Photographs of the infusion sets



B. MTT test, 24 h incubation

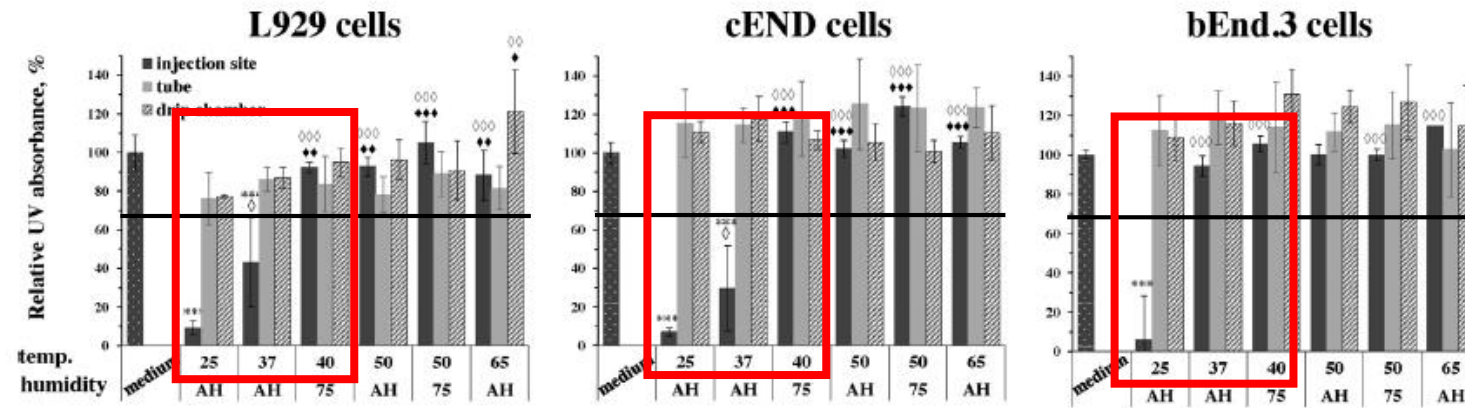


Fig. 4. Forced degradation of the samples infusion sets at elevated temperature and humidity conditions. The samples of a representative batch of infusion sets (A10) undergo forced degradation for 6 months, were photographed, and the *in vitro* toxicity of the leachates from the individual parts of these infusion sets was determined in 3 cell lines using the MTT test.

AH—ambient humidity; RH— relative humidity.

***—significantly different from the medium (negative control), $p < 0.001$.

◇—significantly different from the 25 °C AH sample, $p < 0.05$.

◇◇—significantly different from the 25 °C AH sample, $p < 0.01$.

◇◇◇—significantly different from the 25 °C AH sample, $p < 0.001$.

◆—significantly different from 35 °C AH sample, $p < 0.05$.

◆◆—significantly different from 35 °C AH sample, $p < 0.01$.

◆◆◆—significantly different from 35 °C AH sample, $p < 0.001$.

T°C > 37°C : ↘ toxicité

■ Résultats

A. Photographs of the infusion sets



B. MTT test, 24 h incubation

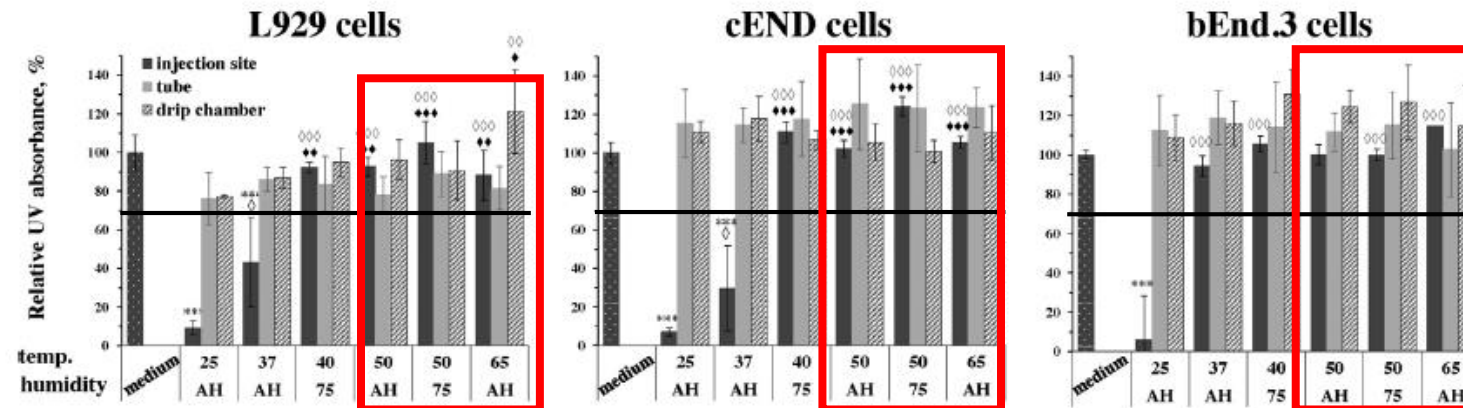


Fig. 4. Forced degradation of the samples infusion sets at elevated temperature and humidity conditions. The samples of a representative batch of infusion sets (A10) undergo forced degradation for 6 months, were photographed, and the *in vitro* toxicity of the leachates from the individual parts of these infusion sets was determined in 3 cell lines using the MTT test.

AH—ambient humidity; RH— relative humidity.

***—significantly different from the medium (negative control), $p < 0.001$.

◇—significantly different from the 25°C AH sample, $p < 0.05$.

◇◇—significantly different from the 25°C AH sample, $p < 0.01$.

◇◇◇—significantly different from the 25°C AH sample, $p < 0.001$.

◆—significantly different from 35°C AH sample, $p < 0.05$.

◆◆—significantly different from 35°C AH sample, $p < 0.01$.

◆◆◆—significantly different from 35°C AH sample, $p < 0.001$.

Aucun impact des conditions d'humidité élevée



In vitro toxicity of infusion sets depends on their composition, storage time and storage conditions

■ Conclusion

Infusion sets released toxic leachables and induce toxic effects on experimental cells during *in vitro* toxicity testing. Leachates from the rubber parts (flashball and injection site) were more toxic than those of the other parts of the infusion sets (tube and drip chamber). The extent of the measured toxicity was affected by the choice of the applied experimental settings: the cells, medium composition, exposure duration, and type of assay for toxicity assessment. We recommend to apply the capillary endothelium cEND or bEnd.3 cells for *in vitro* toxicity testing of the infusion sets and other DMDs that release toxic leachables to the bloodstream. On the other hand, the MTT test is not sufficiently reliable, can lead to artefacts and incorrect conclusions, and is not recommended for DMDs *in vitro* toxicity assessment. Further investigation is needed to identify the toxic leachables from the individual parts of the infusion sets, and to reveal the risk of their toxicity during the clinical use of the infusion sets.

$T^{\circ}\text{C} > 37^{\circ}\text{C}$: ↘ toxicité

Aucun impact des conditions d'humidité élevée



- 9/ Selon *Kozlovskaya et al.*, le fait de stocker des perfuseurs pendant 6 mois à 37°C au lieu de 25°C diminue significativement la toxicité des extraits obtenus à partir des sites d'injections en contact avec des L929 ?
 - Vrai
 - Faux



- 9/ Selon *Kozlovskaya et al.*, le fait de stocker des perfuseurs pendant 6 mois à 37°C au lieu de 25°C diminue significativement la toxicité des extraits obtenus à partir des sites d'injections en contact avec des L929 ?

- Vrai
- Faux

Nombre de bonnes réponses : 26/38



- 10/ Selon *Kozlovskaya et al.*, le fait de stocker des perfuseurs pendant 6 mois à forte humidité diminue significativement la toxicité des extraits obtenus à partir des sites d'injections en contact avec des L929 ?
 - Vrai
 - Faux



- 10/ Selon *Kozlovskaya et al.*, le fait de stocker des perfuseurs pendant 6 mois à forte humidité diminue significativement la toxicité des extraits obtenus à partir des sites d'injections en contact avec des L929 ?
 - Vrai
 - Faux

Nombre de bonnes réponses : 30/38



- Quelles études de biocompatibilité sont à effectuer sur des sets de perfusion par gravité ?



Nature du contact corporel		Temps de contact	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
Catégorie	Contact	A- limité (≤24h)															
		B- prolongé (>24h à 30j)															
		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						
		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						
		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 indiquée 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

Cytotoxicité

-> NF EN ISO 10993-5

Sensibilisation et irritation

-> NF EN ISO 10993-10

Toxicité systémique

-> NF EN ISO 10993-11

Hémocompatibilité

-> NF EN ISO 10993-4

Identification et quantification de produits de dégradations de DM à base de polymère

-> NF EN ISO 10993-13



Dans la littérature...

International Journal of Pharmaceutics 434 (2012) 20–27

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

 International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm



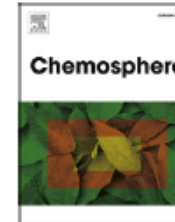
Toxicity assessment of extracts from infusion sets in cEND brain endothelial cells

George R. Dakwar^a, Veronika Kaplun^a, Lena Kojukarov^a, Pavel Gorenbein^b, Ilana Schumacher^b,
Diana Kontorovich^b, Carola Förster^c, Elie Beit-Yannai^a, David Stepensky^{a,*}

^a Department of Pharmacology, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel
^b Research & Quality Control Laboratory, The Medical Corps, Mil. P.O. Box 02149, Israel Defense Forces, Israel
^c University of Würzburg, Dept. of Anesthesia and Critical Care, Oberduernbacher Strasse 6, D-97080 Würzburg, Germany

Test effectué :

- test d'activité métabolique MTT : extraits de différentes parties de perfuseurs (24h)
- > cellules cEND très sensibles



In vitro cytotoxic effects of DEHP-alternative plasticizers and their primary metabolites on a L929 cell line

Teuta Eljezi ^{a, b, 1}, Pierre Pinta ^{c, 1}, Damien Richard ^d, Jérémy Pinguet ^d, Jean-Michel Chezal ^a, Marie-Christine Chagnon ^e, Valérie Sautou ^{b, f}, Gaël Grimandi ^c, Emmanuel Moreau ^{a, *}

^a Université Clermont Auvergne, INSERM, U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, F-63000 Clermont Ferrand, France

^b CHU Clermont-Ferrand, Pôle Pharmacie, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^c France Université de Nantes, INSERM, U791, LIOAD, Nantes, F-44042, France

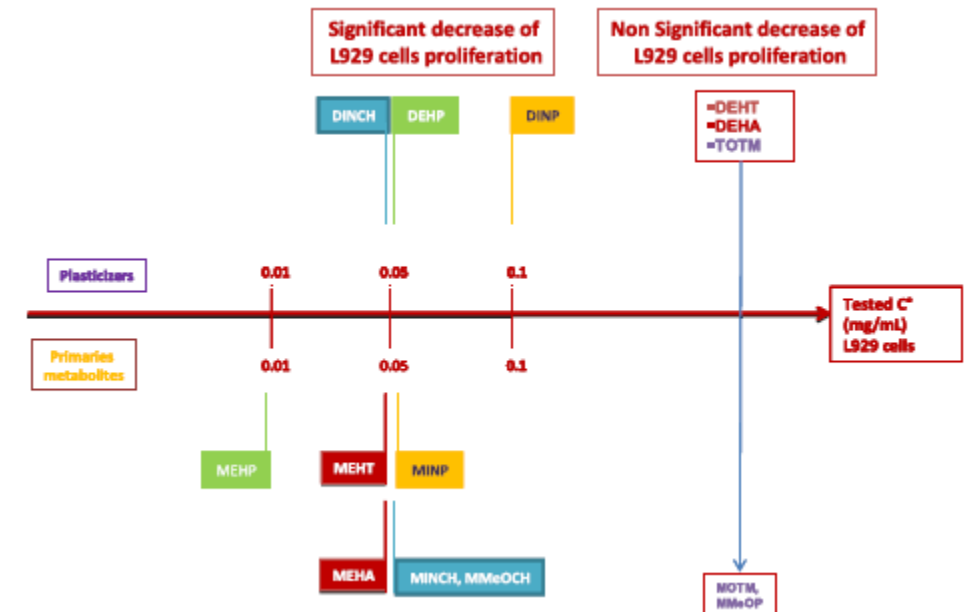
^d Service de Pharmacologie, Hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

^e Nutrition Physiology and Toxicology Team (NUTox), UMR U866 INSERM, Université de Bourgogne Franche-Comté, AgroSup Dijon, 1 Esplanade E 21000 Dijon, France

^f Clermont Université, Université d'Auvergne, EA 4676C-BIOSENS, 63000 Clermont-Ferrand, France

Test effectué :

-test d'activité métabolique MTT : contact direct de différents plastifiants et de leurs métabolites primaires (7jours)
-> cellules L929





Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Hygiene and Environmental Health

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijheh



In vitro cytotoxic effects of secondary metabolites of DEHP and its alternative plasticizers DINCH and DINP on a L929 cell line

Teuta Eljezi^{a,1}, Pierre Pinta^{b,1}, Fabien Nativel^b, Damien Richard^c, Jérémy Pinguet^c, Olivier Roy^d, Valérie Sautou^a, Gaël Grimandi^b, Emmanuel Moreau^{a,*}

^a Université Clermont- Auvergne, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Inserm U1240, Centre Jean Perrin, BP 184, F-63005, Clermont-Ferrand, France

^b Inserm, UMR 1229, Regenerative Medicine and Skeleton (RMeS), Université de Nantes, ONIRIS, 44042, Nantes, France

^c Service de Pharmacologie, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

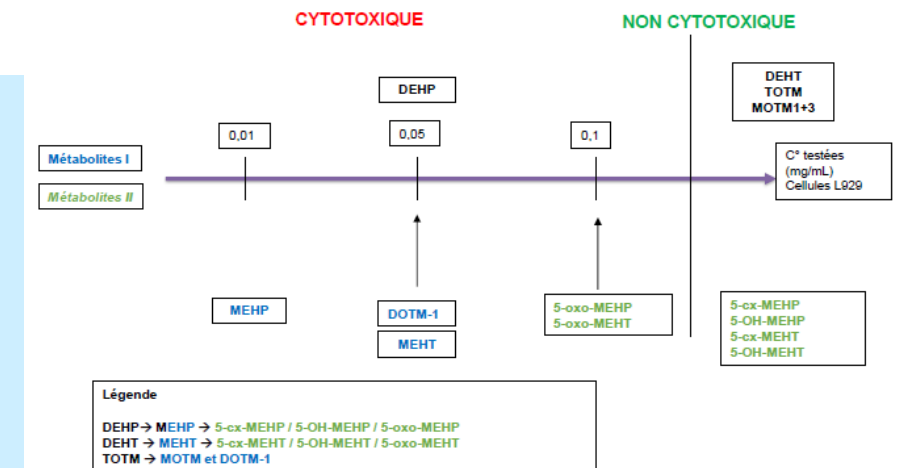
^d Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, ICCF, F-63000, Clermont-Ferrand, France



Test effectué :

-test d'activité métabolique MTT : contact direct de différents plastifiants et de leurs métabolites secondaires (7jours)

-> cellules L929



(Figure non publiée)

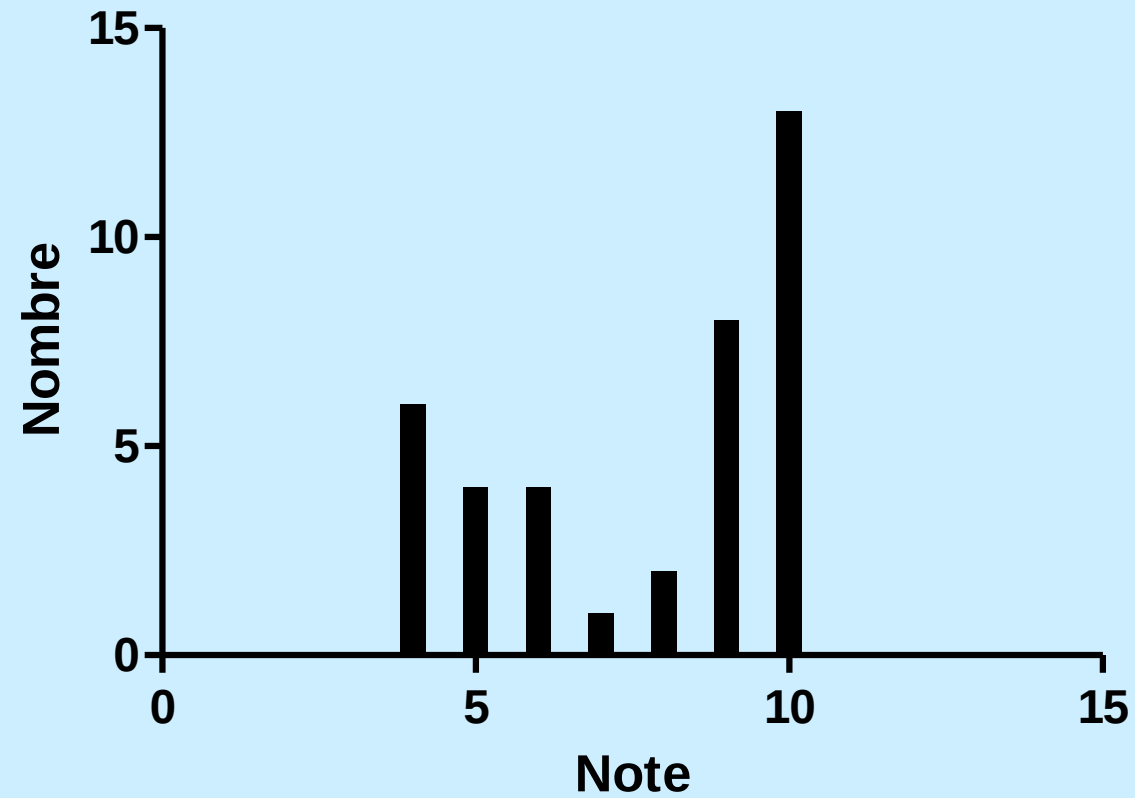


Conclusion

- Article répondant à la question de la biocompatibilité d'un dispositif médical
- Norme NF EN ISO 10993-5 : Cytotoxicité *in vitro*
 - Méthodes d'évaluation de la cytotoxicité des biomatériaux, des DM
 - Pertinence du choix des cellules utilisées pour les tests de cytotoxicité
 - ✓ Référence L929 mais fibroblastes murins
 - Pertinence d'associer plusieurs tests ?
 - Oriente vers la stratégie optimale de l'utilisation des adjuvants



Article 1



IC95% = [6.95-8.45]



Merci pour votre attention