

Recherche de composés extractibles : un défi analytique de taille !

Frédéric Mirguet, directeur du développement des produits de santé chez Albhades

Dans le cadre de la caractérisation des matériaux selon la norme ISO 10993, la recherche de composés extractibles représente un défi analytique important. Albhades rappelle ici le contexte pour la réalisation de ce type d'étude, tout en soulignant sa corrélation avec l'analyse de risques.



Source : Albhades

Lorsque le laboratoire dispose de l'analyse de risques, il lui est plus facile de choisir les techniques d'analyse pertinentes.

L'évaluation biologique des dispositifs médicaux est réalisée selon les normes de la série ISO 10993 et repose sur un processus de gestion des risques.

La norme indique que « la caractérisation des matériaux est une étape préliminaire essentielle du processus d'évaluation biologique ». Sans refondre entièrement ce principe, le projet de norme ISO 10993-1, qui devrait être applicable en 2018, renforce cette notion. Il impose la caractérisation chimique selon ISO 10993-18 et son interprétation du point de vue toxicologique selon ISO 10993-17 comme des étapes incontournables pour justifier la réalisation de tests complémentaires.

La caractérisation chimique des matériaux implique un vaste domaine d'expertises nécessitant l'emploi de multiples techniques analytiques. En fonction des informations disponibles, de la nature du dispositif et des conclusions de l'analyse de risques, les données existantes (nature ou composition des matériaux, produits utilisés pour le process, emballage ...) pourront être consolidées par des analyses complémentaires.

Outre la composition du ou des matériau(x) constituant le dispositif médical, la recherche des composés extractibles représente un véritable challenge analytique. L'éventail des contaminants

possibles est en effet très large. De plus, il est nécessaire de les rechercher à de très faibles concentrations.

Pour réaliser une étude de recherche d'extractibles dans les meilleures conditions possibles et pour choisir les techniques analytiques les mieux appropriées à une situation donnée, il convient de disposer d'un maximum d'informations. Citons par exemple la composition des matériaux et de leurs additifs potentiels, la liste exhaustive des produits en contact avec le dispositif lors de la fabrication (process, nettoyage...), ou encore la composition de l'emballage. Idéalement, ces informations sont intégrées dans l'analyse de risques qui pourra être transmise au laboratoire.

Par ailleurs, les échantillons destinés aux essais doivent être représentatifs du process ou d'un process « worst case » en fonction de la stratégie choisie. Ils doivent également correspondre au produit fini réellement disponible pour la vente, c'est-à-dire inclure l'emballage qui peut constituer une source potentielle de contamination. En fonction du risque de migration des composés de l'emballage et/ou en fonction de la dégradation potentielle du dispositif avec le temps ou l'usage, une étude complémentaire pourra être envisagée.

Rechercher des composés souvent inconnus initialement

De manière générale et conformément aux principes définis dans les normes ISO 10993-12 et ISO 10993-18, l'analyse des extractibles repose sur le choix des conditions d'extraction et des techniques analytiques susceptibles de couvrir les risques potentiellement identifiés. Ainsi, différents types d'extraits seront produits dans des conditions permettant d'extraire un large spectre de composés, du plus polaire au plus apolaire.

Ces extraits sont ensuite analysés à l'aide de différentes techniques capables de séparer et de détecter des composés ciblés tout comme des composés inconnus. En effet, malgré les informations potentiellement à disposition, il s'avère que la plupart des composés recherchés sont inconnus, et ce pour deux raisons :

- soit parce que l'information n'est pas disponible (formule confidentielle, analyse de risque incomplète ...),
- soit parce que le(s) matériau(x) constituant le dispositif et les impuretés et additifs présents réagissent entre eux et forment des composés dont on ne peut anticiper la nature exacte.

Il convient donc de disposer d'outils analytiques puissants, capables de séparer, détecter et identifier tous types de composés organiques ou minéraux.

Pour l'analyse des composés organiques, le défi analytique est plus élevé car leur diversité est infinie. Dans ce cas, on utilisera de préférence des techniques séparatives (chromatographie) couplées à des détecteurs capables d'identifier les composés par comparaison avec des données existantes. Ces données auront été mises à disposition par les fabricants d'appareils et/ou constituées par les laboratoires eux-mêmes (spectrométrie de masse). A cet égard, les progrès instrumentaux et informatiques de ces dernières années permettent aujourd'hui d'améliorer les chances d'identification. Néanmoins, l'expertise et le recul de l'analyste restent essentiels pour trier et interpréter les nombreuses informations disponibles. Ainsi, les données de l'analyse de risques peuvent contribuer à cibler certains composés connus et à lever l'ambiguïté d'une identification incertaine pour les composés inconnus.

Les composés non organiques pourront être recherchés par une technique spectrale multi-élémentaire (ICP/MS ou ICP/OES) et par chromatographie ionique (anions). Dans ce cas, l'identification est facilitée puisque la liste des composés est définie à l'avance par le laboratoire en fonction de l'analyse de risques et/ou sur la base de méthodes standardisées de screening multi-élémentaire.

D'autres techniques spécifiques ou non spécifiques peuvent être envisagées au cas par cas en fonction des objectifs et du type d'équipement du laboratoire.

Si la concentration des composés détectés est supérieure à un seuil analytique déterminé à partir des données toxicologiques « worst case », le composé identifié et sa concentration sont reportés dans le rapport pour faire l'objet d'une évaluation toxicologique.

Pour les techniques analytiques n'identifiant qu'une partie de la molécule (éléments, anions), le toxicologue pourra exploiter les informations disponibles dans l'analyse de risques pour déduire le risque toxicologique (affectation de l'élément ou de l'anion à une molécule).

En fonction de la conclusion de l'évaluation toxicologique, il conviendra de mettre en place les actions destinées à limiter ou supprimer le risque ou à mieux le caractériser, notamment à l'aide d'analyses complémentaires ciblées pour obtenir des résultats plus précis. Dans ce cas, la mise au point d'une méthode analytique spécifiquement validée sera nécessaire.

En conclusion, la caractérisation physico-chimique est la première étape incontournable de l'évaluation du risque biologique. Dans ce cadre, la recherche des extractibles représente un défi analytique, même si elle est aujourd'hui facilitée par les progrès de la technique. La communication des éléments de l'analyse de risques au laboratoire facilitera le choix pertinent des techniques analytiques à mettre en œuvre. Elle permettra de rechercher spécifiquement les composés connus et d'affiner l'identification de composés inconnus.

eg

www.albhades.com



Frédéric Mirguet