

Foire Aux Questions

WEBINAR



Nanoparticules et dispositifs médicaux :
Comment répondre à la réglementation en matière de
caractérisation des matériaux ?

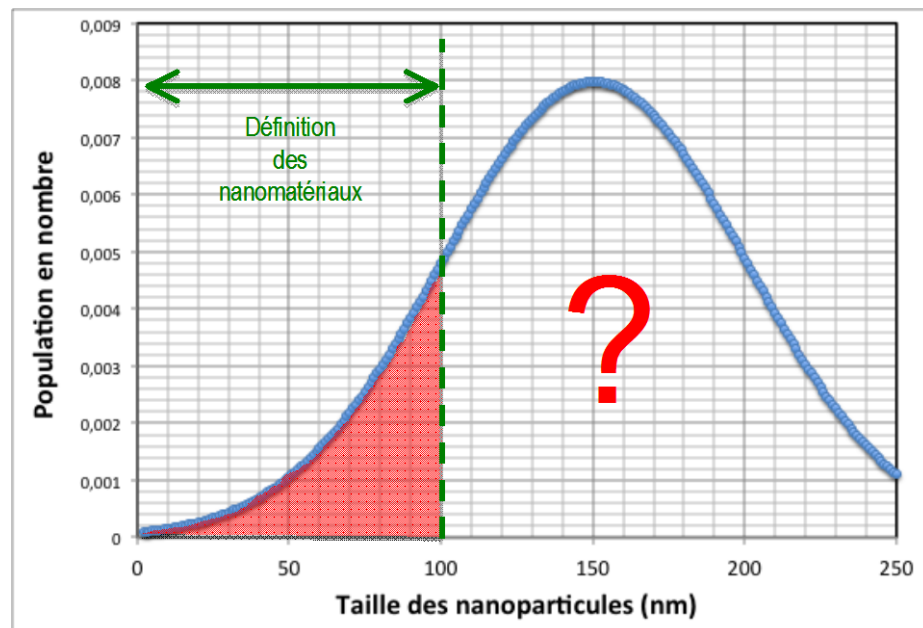
11 décembre 2014

Q

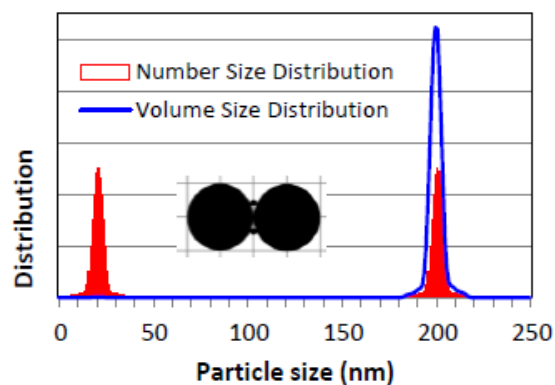
Comment définir si un produit en pâte contenant des particules de dimension nanométrique doit être déclaré ou non ?

R

Nécessité de développer (et de valider selon l'état de l'art actuel) un protocole de préparation/prétraitement d'échantillon afin de pouvoir en extraire les particules (nano ou pas) et les caractériser par la suite (les dénombrer en fait) pour déterminer le pourcentage en nombre de particules dont la taille est inférieure à 100 nm (qui sera à comparer aux 50% indiqué dans la recommandation de définition de la CE)



Dans le cas de cette figure, nous n'avons pas à faire à un nanomatériau au sens de la définition européenne. MAIS ATTENTION il faut que ce pourcentage soit bien exprimé en nombre et non pas en masse ou en volume car dans ce cas cela n'a rien à voir !



CM_F_000383

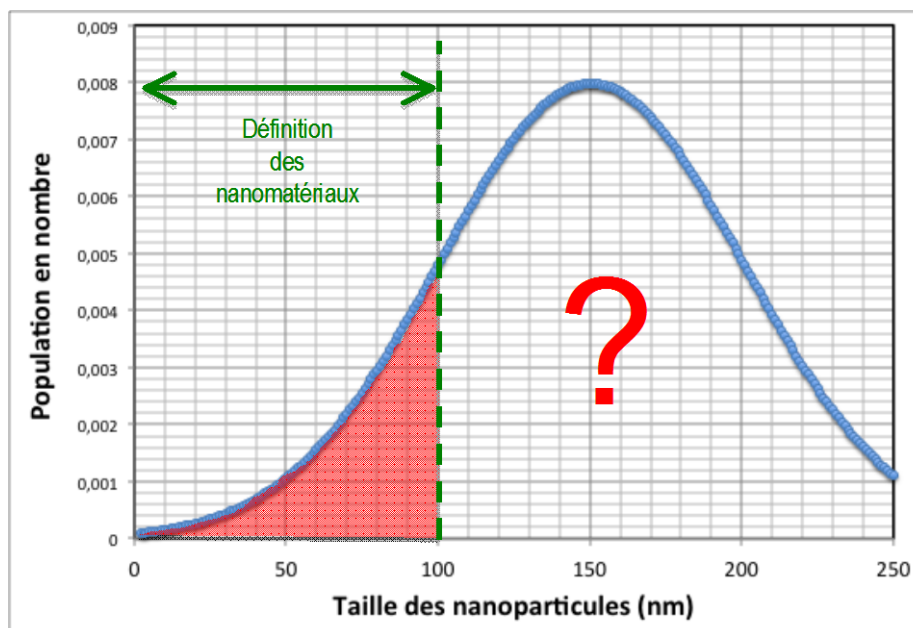
Sur cette figure simplifiée, vous voyez en effet que pour 4 particules (2 de 20 nm & 2 de 200 nm) les deux distributions (en nombre ou en volume) sont totalement différentes. Si on se base sur une distribution en volume (tracé en bleu), cela donne quelque chose centré autour de 200 nm car les 2 particules de 200 nm biaisent le résultat (elles sont beaucoup plus grosses en terme de volume que les 2 particules de 20 nm et les « masquent »). En revanche si on considère une distribution en nombre (comme cela est demandé dans la réglementation), il y a en 2 en dessous de 100 nm et 2 au-dessus, ce qui conduit à 50% en nombre en dessous de 100 nm, donc on a bien à faire à un nanomatériau (au sens de la réglementation).

Q

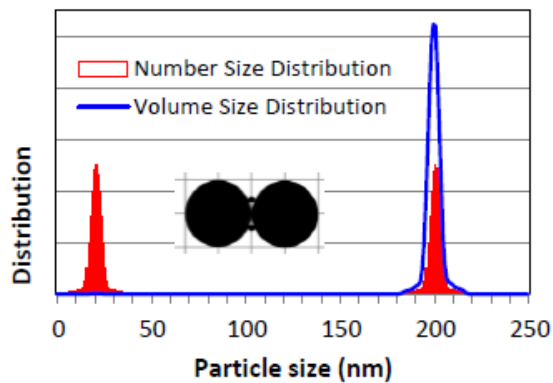
Si on développe un dispositif dentaire implantable qui est un matériau incorporant significativement moins de 50% de nanoparticules (environ 15%). Sera-t-il considéré comme un nanomatériau pour la nouvelle directive sur les dispositifs médicaux?

R

Je ne sais pas sous quelle forme seront incorporées les nanoparticules, mais si on imagine que c'est sous forme d'une poudre nanostructurée (en fait plein de particules de tailles différentes), il faudrait pouvoir démontrer que la proportion en nombre de nanoparticules est inférieure à 50% comme cela est visible sur la figure ci-après ;



Dans le cas de cette figure, nous n'avons pas à faire à un nanomatériau au sens de la définition européenne. Donc si vous êtes dans un cas assez éloigné des 50% (vous annoncez environ 15%), ce ne sera pas un nanomatériau. MAIS ATTENTION il faut que ce pourcentage soit bien exprimé en nombre et non pas en masse ou en volume car dans ce cas cela n'a rien à voir



Sur cette figure simplifiée, vous voyez en effet que pour 4 particules (2 de 20 nm & 2 de 200 nm) les deux distributions (en nombre ou en volume) sont totalement différentes. Si on se base sur une distribution en volume (tracé en bleu), cela donne quelque chose centré autour de 200 nm car les 2 particules de 200 nm biaisent le résultat (car elles sont beaucoup plus grosses en terme de volume que les 2 particules de 20 nm et les « masquent »).

En revanche si on considère une distribution en nombre (comme cela est demandé dans la réglementation), il y a en 2 en dessous de 100 nm et 2 au-dessus, ce qui conduit à 50% en nombre en dessous de 100 nm, donc on a bien à faire à un nanomatériau (au sens de la réglementation).

Comme vous l'avez précisé dans votre introduction les matériaux structurés à l'échelle nanométrique font partie de la famille "Nanomatériaux". Notre société développe actuellement un traitement de surface pour prothèse en titane. Ce traitement permet de former des nanotubes de de TiO₂ en surface (collés sur le substrat) qui jouent sur le comportement cellulaire.

Q

Si nous montrons que l'abrasion de notre surface produit le même type et quantité de particules qu'une surface classique (non-traité) d'un implant de classe II peut-on le passage en III ?

R

La réglementation européenne à venir prévoit qu'un DM constitué ou contenant des nanomatériaux sera obligatoirement de Classe III (sauf si le nanomatériau est encapsulé ou lié de telle manière qu'il ne peut être libéré dans le corps du patient ou de l'utilisateur lorsque le dispositif est utilisé conformément à sa destination). Il conviendra alors de démontrer que la présence de nanoparticules ne conduit pas à un risque pour le manipulateur et le patient. Par ailleurs, il est clairement mentionné que pour un DM de classe III, l'équivalence avec d'autres DM présents sur le marché ne dispensera pas d'investigations cliniques.

Q	Vous avez parlé du décret français prenant en compte l'aspect intentionnel de fabriquer les nanoparticules, cela veut-il dire que la déclaration de fabrication de nanoparticules doit être effectuée uniquement dans la cas de fabrication intentionnelle?
R	<p>Le Décret n° 2012-232 relatif à l'obligation de déclaration annuelle définit les substances à l'état nanoparticulaire comme suit : “Substance à l'état nanoparticulaire” : substance telle que définie à l'article 3 du règlement (CE) n° 1907/2006, fabriquée intentionnellement à l'échelle nanométrique, contenant des particules, non liées ou sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont une proportion minimale des particules, dans la distribution des tailles en nombre, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm.</p> <p>Par ailleurs, le texte donne la définition suivante pour Substance à l'état nanoparticulaire contenue dans un mélange sans y être liée : “Substance à l'état nanoparticulaire contenue dans un mélange sans y être liée” : substance à l'état nanoparticulaire incorporée intentionnellement dans un mélange dont elle est susceptible d'être extraite ou libérée dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation.</p> <p>Au niveau français, l'obligation de déclaration ne concerne donc que le cas de nanoparticules fabriquées de façon intentionnelle. D'éventuelles nanoparticules provenant de phénomènes d'usure sont donc exclues de l'obligation de déclaration, sauf bien entendu si ces nanoparticules d'usure sont en fait des nanoparticules fabriquées de façon intentionnelle qui auraient été incorporées dans le produit et qui seraient libérées au cours de son utilisation.</p> <p>Le site www.r-nano.fr propose une FAQ utile pour répondre aux différentes questions que vous pouvez être amené à vous poser sur l'obligation de déclaration.</p>
Q	Lorsque des DM existent depuis plusieurs années (produits pour le dentaire) en étant classe 2, l'obligation sera-t-elle de les placer en classe 3.
R	Si les DM en question sont constitués ou contiennent des nanomatériaux, ils seront vraisemblablement basculés en classe 3 (sauf si le nanomatériau est encapsulé ou lié de telle manière qu'il ne peut être libéré dans le corps du patient ou de l'utilisateur lorsque le dispositif est utilisé conformément à sa destination) et il sera alors nécessaire de procéder à une analyse « nanospécifique ».
Q	Qu'en est-il des nanomatériaux non "liées" aux DM mais qui constituent le DM comme des nanoparticules qui vont être injectées dans, par exemple, des tumeurs pour les marquer et les rendre plus visibles en imagerie (IRM, X, scanner) ?

R Ce point est actuellement critique. En effet selon les interlocuteurs la réponse peut varier... Un point délicat réside dans le critère « non lié ». Le Décret n° 2012-232 relatif à l'obligation de déclaration annuelle définit les « substances à l'état nanoparticulaire contenue dans un mélange sans y être liée » comme suit : « **Substance à l'état nanoparticulaire incorporée intentionnellement dans un mélange dont elle est susceptible d'être extraite ou libérée dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation.** »

Le site www.r-nano.fr propose une FAQ utile pour répondre aux différentes questions que vous pouvez être amené à vous poser sur l'obligation de déclaration.

Q Certains produits comportant des nanoparticules peuvent être considérés DM en EU et médicaments aux US; sont-ils différenciés dans l'étude du LEEM ?

R Le document du LEEM ne différencie pas ce point.

Q Les aciers inoxydables AISI 304 etc utilisés dans les aiguilles et trocarts sont-ils considérés comme des nanomatériaux ?

R Ce type de matériaux peut très bien être considéré comme un nanomatériau selon la définition générale donnée par la normalisation (Spécification Technique ISO 80004-1 de Février 2013), à condition qu'il ait une structure interne ou structure de surface à la nano-échelle (*i.e.* approximativement entre 1 et 100 nm). On parle dans ce cas de matériaux nanostructurés. En revanche, il ne devrait pas être considéré comme « nano » du point de vue de la réglementation (à moins que dans la formulation de l'acier des nanoparticules aient été intégrées pour en modifier/améliorer les propriétés).

Q Le safer by design peut être prouvé mais comment prouver le safer by use sur des produits qui peuvent donner des toxicités sur 20 ans ?

R Cette question est générale à toute substance chimique pour laquelle des risques peuvent être mis en évidence longtemps après leur utilisation dans des produits mis sur le marché. Le cas des nanomatériaux n'est donc pas spécifique sur ce point.

Q Concernant les études de toxicologie et la conformité à l'ISO 10993, les nanoparticules posent des problèmes méthodologiques. Est-il prévu de prendre en compte les nanomatériaux dans ces normes?

CM_F_000383

R	<p>L'utilisation croissante des nanomatériaux dans les DM constitue une des motivations de la révision de la norme ISO 10993 qui est actuellement en cours. Il est prévu que les différentes parties de cette norme mentionne spécifiquement le cas des nanomatériaux.</p> <p>Un groupe de travail spécifique « Nanomatériaux » a d'ailleurs été créé récemment au niveau de l'ISO/TC194 qui porte cette norme. Le groupe miroir au niveau français est le Comité Technique AFNOR S92J.</p>
----------	---

Q	<p>Est ce qu'il est attendu de l'industriel de connaître l'impact précisément sur le patient et l'environnement sur un dispositif médical ancien?</p>
----------	---

R	<p>Du point de vue de la réglementation européenne à venir, les DM constitués ou contenant des nanomatériaux seront basculés en classe 3, sauf si le nanomatériau est encapsulé ou lié de telle manière qu'il ne peut être libéré dans le corps du patient ou de l'utilisateur lorsque le dispositif est utilisé conformément à sa destination. Cela impliquera la réalisation de tests et essais spécifiques (notamment en termes de risques éventuels pour le patient). L'impact sur l'environnement n'est a priori pas spécifiquement visé par la réglementation, mais les autorités et experts du domaine préconisent fortement la mise en place de l'approche « Safer-by-design » évoquée lors du Webinar, pour réduire au maximum l'impact de ces produits (une approche au cas par cas sera en effet très difficile à mettre en place du fait de la multitude de paramètres des nanomatériaux pouvant modifier leur éventuelle toxicité).</p>
----------	--

Q	<p>Existe-t-il de la littérature sur les nanomatériaux utilisés dans des dispositifs médicaux ?</p>
----------	---

R	<p>L'étude du LEEM (<i>Applications des nanotechnologies à la médecine, LEEM, Déc. 2013</i>) est très instructive. Un article scientifique fait également un recensement du marché de la nanomédecine (<i>Etheridge et al., Nanomed Nanotech Bio Med, 2013</i>). Le rapport de l'ANSM (<i>Evaluation biologique des DM contenant des nanomatériaux, 2011</i>) propose une synthèse très complète des propriétés nouvelles associées aux nanomatériaux, des applications potentielles et des risques associés. Au-delà de ces documents, la littérature propose un grand nombre d'articles scientifiques s'intéressant à l'application de telle ou telle propriété pour les DMs.</p>
----------	---

Q Est-ce que les essais sur la plateforme CARMEN sont reconnus ? par exemple par le COFRAC ?

R Les essais réalisés sur la plate-forme CARMEN du LNE (mesure de la taille, de la distribution en taille, de la forme, de l'état d'agrégation/agglomération, de la composition chimique, de la structure cristallographique, de la surface spécifique ou encore de la charge en surface = potentiel zéta) mettent en œuvre des protocoles de mesure validés du point de vue métrologique.

Dans le cas des mesures dimensionnelles (paramètre le plus critique), la mise en œuvre de l'instrument de référence français (un AFM métrologique) développé entièrement au LNE dans le cadre de sa mission de laboratoire national de métrologie, permet d'assurer une traçabilité métrologique des résultats de mesure, cruciale pour leur possible comparabilité et le haut niveau de confiance qu'on peut leur accorder.

En revanche, le domaine de la caractérisation à l'échelle nanométrique étant encore émergent, seule des accréditations générales existent à ce jour (comme par exemple selon la norme ISO 17025).

Q Est-ce que la normalisation est à jour au sujet des nanomatériaux ? des normes particulières ?

R Au niveau international, le Comité Technique **ISO/TC229** couvre l'ensemble des nanotechnologies et un groupe de travail spécifique s'intéresse plus particulièrement aux questions de caractérisation. Le Comité correspondant au niveau européen est le **CEN/TC352**. En revanche ces deux comités techniques ne ciblent pas de façon spécifique le cas des DM. Il faut pour cela regarder du côté du comité **ISO/TC194** qui propose la **norme ISO 10993** actuellement en cours de révision pour prendre notamment en compte de façon spécifique le cas des nanomatériaux dans ces différentes parties. Le comité miroir au niveau français est le Comité Technique **AFNOR S92J**. Des liens existent bien évidemment entre l'ISO/TC194 et les deux Comités « Nanotechnologies ».

CONTACT

Service clients

1, rue Gaston Boissier

75724 Paris Cedex 15

+(33) 1 40 43 38 13

info@lne.fr

www.lne.fr