

 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé DEDIM / DSM / Unité nouveaux dispositifs	Evaluation biologique des dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux Recommandations	Date : 22/02/2011
		Version 2 finale
		Réf. : DTVLVL110128126

RECOMMANDATIONS A L'ATTENTION DES FABRICANTS SUR L'EVALUATION BIOLOGIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX CONTENANT DES NANOMATERIAUX

Ces recommandations doivent être lues avec le rapport scientifique associé, intitulé « Evaluation biologique des dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux » et publié par l'Afssaps.

De façon générale, les référentiels existants (directives, guides et normes harmonisées...) offrent un cadre de travail approprié pour évaluer les risques biologiques associés aux dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux, susceptibles d'être en contact avec le corps du patient ou de l'utilisateur. Il semble néanmoins nécessaire d'explicitier certaines recommandations pour l'évaluation des risques nano-spécifiques.

• **Evaluation du rapport bénéfices/risques :**

Le profil toxicologique devra être confronté aux bénéfices attendus résultant de l'intégration du nanomatériau dans le dispositif médical. Le ratio bénéfices *versus* risques devra ensuite être comparé à celui obtenu avec les alternatives à disposition. Lorsque l'analyse globale prouve qu'il y a de réels bénéfices par rapport aux risques potentiels, alors seulement l'usage du nanomatériau semble justifié.

• **Transparence de l'information :**

Afin d'assurer la transparence de l'information sur la présence de nanomatériaux, il est indispensable de mentionner explicitement dans la notice l'usage de nanomatériaux dans le dispositif médical, susceptibles d'être en contact avec le corps du patient ou de l'utilisateur.

• **Identification et caractérisation des matériaux utilisés :**

De manière générale, comme pour tout dispositif médical, le fabricant devra s'assurer que ses matières premières sont dûment caractérisées et qu'elles sont autorisées dans le cadre du règlement européen REACH en vigueur. Une attention particulière sera accordée à la caractérisation des nanomatériaux (nano-objets et matériaux nanostructurés), les caractéristiques pouvant changer au cours du temps et de leur cycle de vie.

Pour cette même raison, la caractérisation physico-chimique du produit final contenant des nanomatériaux devra également être effectuée, avant toute évaluation des risques biologiques.

De même, pour que l'évaluation des risques biologiques soit valable, il faudra s'assurer à la fois de la conformité et de la reproductibilité de la production des lots du produit final.

Etant donné que les dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux, susceptibles d'être en contact avec le corps du patient ou de l'utilisateur, peuvent au cours du temps s'user, se dégrader et libérer des débris de taille nanométrique, la biodégradation devra être dûment évaluée dans l'analyse des risques du dispositif, dans les conditions d'utilisation et aux fins prévues. Le cas échéant, la mesure et la caractérisation précises des nanoparticules libérées dans des conditions physiologiques similaires aux conditions normales d'utilisation seront nécessaires. La cinétique de libération, la quantité et le devenir biologique des nanoparticules libérées devront être étudiés.

Les paramètres physico-chimiques les plus pertinents pour l'évaluation des risques biologiques d'un nanomatériau sont les suivants : taille et distribution de taille, morphologie, état d'agrégation/agglomération, solubilité et dispersibilité, surface spécifique, composition (chimique et structure cristallographique, entre autres), charge de surface, état de surface. Ceux retenus dans l'évaluation des risques biologiques doivent être mûrement réfléchis en fonction du dispositif médical contenant des nanomatériaux et de son usage, puisque le profil toxicologique peut fortement varier selon ses caractéristiques physico-chimiques. Il conviendra de préciser pour chaque paramètre mesuré sus-mentionné la méthode utilisée et l'incertitude de mesure. Il conviendra de s'assurer également que les mesures soient effectuées sur un nombre suffisant d'échantillons.

Une évaluation quantitative et qualitative des impuretés doivent être réalisées en particulier une caractérisation physico-chimique, toxicologique et biologique doivent être disponibles. Toute absence de caractérisation des impuretés doit être justifiée. En raison de la forte propension des nanomatériaux à adsorber les impuretés, il est fortement recommandé de vérifier leur absence en routine, pour la libération des lots par un test de pyrogénicité par exemple.

• **Précautions dans l'évaluation des risques biologiques :**

De manière générale, la toxicité est spécifique du nanomatériau testé et ne peut être généralisée ou extrapolée, même au sein d'une même famille chimique. De plus, la notion d'équivalence entre nanomatériaux n'est *a priori* pas acceptable, car difficilement démontrable.

Selon la réglementation en vigueur, l'évaluation des risques biologiques est effectuée sur le produit fini. Cette démarche reste valable pour les dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux. Cependant, l'évaluation biologique sur le produit fini peut être satisfaisante, alors que celle sur les nanomatériaux seuls ne le serait pas. En conséquence, et au vu d'une analyse des risques faisant apparaître la possibilité de contact des nanomatériaux avec l'organisme, il pourra s'avérer nécessaire de réaliser l'évaluation biologique des nanomatériaux seuls, notamment les essais en rapport avec des risques majeurs comme la génotoxicité ou la cancérogénicité.

Il est fortement recommandé de mener à bien des études toxico-cinétiques pertinentes sur les nanomatériaux libres et/ou les produits d'usure/dégradation de taille nanométrique. La méthodologie pourra être inspirée des études conduites sur les médicaments (type ADME – Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination). L'étude de la biodistribution pourra être réalisée en utilisant un marquage adéquat (ex. : fluorescent

ou radioactif) qui ne devra pas modifier les propriétés physico-chimiques et biologiques des nanomatériaux libres et qui devra rester solidement attaché aux nanomatériaux tout le long de l'étude.

Dans les essais biologiques, la masse ou la surface, unités classiquement utilisées pour la préparation des échantillons soumis à l'essai, ne sont pas nécessairement pertinentes et suffisantes dans le cas des dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux. Si l'évaluation des risques biologiques semble mieux rendre compte de la réalité lorsque les gammes de concentration sont exprimées en fonction d'autres unités (surface spécifique, nombre de particules...), alors ces modifications sont recommandées et doivent être documentées dans l'analyse de risque. De même, pour la préparation des échantillons des dispositifs médicaux dans le cadre des essais biologiques, il pourrait s'avérer judicieux d'effectuer les extractions en fonction non pas de la masse, mais de la surface spécifique.

On s'assurera d'effectuer l'évaluation des risques biologiques dans les conditions expérimentales reflétant au mieux les conditions cliniques, par exemple en termes de voie d'exposition, de quantité et fréquence d'exposition ou d'agrégation/agglomération.

Une grande attention devra être apportée à la reproductibilité, la fiabilité et la sensibilité des essais de toxicité *in vitro* choisis, avant toute interprétation hâtive. Notamment une attention particulière devra être apportée à d'éventuelles interférences des nanomatériaux avec les tests recourant aux agents colorimétriques et fluorescents, comme ceux utilisés dans les essais de cytotoxicité. Si tel est le cas, la corroboration de plusieurs résultats provenant de différentes méthodologies s'avérera nécessaire pour une interprétation scientifiquement pertinente.

L'évaluation de l'hémocompatibilité devra être effectuée pour les dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux qui sont en contact direct ou indirect avec le sang. De plus, si l'étude toxico-cinétique fait apparaître la possibilité de migration de particules nanométriques libres issues du dispositif dans la circulation sanguine, alors l'hémocompatibilité devra être également étudiée.

Comme pour tout type de dispositif médical, afin d'évaluer la génotoxicité du produit, il est recommandé de réaliser plusieurs tests, à savoir au moins deux tests *in vitro* différents et un test *in vivo*. Il faudra également s'assurer de la pertinence des tests utilisés (risque de résultats faussement négatifs avec le test d'Ames, durée des tests...) avec les nanomatériaux étudiés et le cas échéant, les adapter ou envisager d'autres essais plus adéquats.

Comme certains travaux scientifiques suggèrent que les nanomatériaux pourraient influencer le système immunitaire, le risque d'hypersensibilité retardée et plus généralement de la sensibilisation, devra être évalué. L'analyse des risques devra évaluer la nécessité d'effectuer des essais d'immunotoxicologie.

Il est recommandé de concevoir les études de toxicité systémique des dispositifs contenant des nanomatériaux les plus complètes possibles, incluant l'évaluation des paramètres cliniques, biologiques, et

anatomopathologiques. Selon la nature des nanomatériaux, des investigations histologiques complémentaires devront être effectuées.

Etant donné le manque de recul clinique, le risque de cancérogénicité doit être évalué dans l'analyse des risques du dispositif médical, selon notamment la destination du dispositif médical et les conclusions de l'évaluation toxico-cinétique.

De même, si l'accumulation des nanomatériaux libres dans certains tissus spécifiques (organes reproducteurs, système nerveux central...) et/ou leur passage à travers des barrières physiologiques (placentaire, hémato-encéphalique...) est possible, il conviendra d'investiguer leurs effets toxiques sur la reproduction, leur tératogénicité et leurs effets neurotoxiques.

En conclusion, les approches expérimentales actuelles offrent un cadre de travail et une base de réflexion appropriés pour l'évaluation des risques biologiques des dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux, avec des adaptations au cas par cas si nécessaire. Bien que les outils analytiques et les méthodologies expérimentales attendent d'être modifiés et développés pour l'étude des nanomatériaux, des données sur leurs propriétés doivent être générées et collectées, afin de combler les nombreuses lacunes dans leur connaissance. La démarche pour appréhender la problématique des risques sanitaires relative à l'utilisation des nanomatériaux dans les dispositifs médicaux doit être prudente et progressive, tout en gardant à l'esprit le rapport bénéfices/risques.

Dans le cadre de son activité de surveillance du marché, l'Afssaps porte une attention spécifique sur les dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux ayant récemment obtenus le marquage CE et nouvellement mis sur le marché français. Et en amont du marquage CE, elle peut proposer un suivi particulier du développement dans le cadre de sa démarche globale d'accompagnement de l'innovation dans le but de favoriser l'accès rapide des patients aux innovations médicales tout en encadrant les risques induits par ces nouvelles technologies.