

Biocompatibilité des textiles de santé contenant des principes actifs encapsulés

*Dr J.P BOUTRAND
D.V.M, Path. Cert., MSc
Directeur Général*



BIOMATECH
Zone Industrielle de l'Ision – 115 Rue Pasteur
38670 CHASSE SUR RHONE
Tel : (33) 04 78 07 92 34
Fax : (33) 04 72 24 08 12
e-mail : info@biomatech.fr

Le marché des textiles médicaux

Le bloc opératoire représente en Europe 420 Millions de m² de textile, masques, champs, blouses, casaques, gants, soit 620 Millions d'Euros en 2001

Biocompatibilité / Sécurité

- Absence de risque biologique inacceptable au regard du bénéfice.
- Principes actifs encapsulés : produits actifs émulsionnés ou dispersés dans un liquide porteur et retenu par une mince paroi polymérique d'origine naturelle ou synthétique.
- Les microcapsules sont appliquées sur le textile au moyen de différentes méthodes (enduction, pulvérisation, foulardage, épuisement de bains, ...) et au moyen d'un liant fixant les capsules sur le tissu (acrylique, polyuréthane, silicone, amidon, ...).



D'autres techniques permettent de retenir un principe actif à la surface d'un textile : techniques de greffage.

Les textiles en santé

Les applications sont variées :

➤ Dispositifs médicaux :

- pansements et bandages
- champs opératoires
- fils de suture
- ligaments artificiels
- prothèses vasculaires, plaques de renfort abdominal, substituts cartilagineux, guides pour la régénération nerveuse, matériaux pour l'ingénierie tissulaire.

➤ Autres applications en santé :

- textiles antimicrobiens ou antibactériens utilisés dans l'habillement (sous-vêtements, vêtements, chaussures)
- antiacariens ou antimicrobiens en ameublement (draps, taies, couettes, couvertures, oreillers, sacs de couchage, stores, rideaux)
- articles de nettoyages (lavettes, chiffonnettes)
- autres textiles antibactériens, anti-acariens, insecticides, antistress (carbone, céramique, métal, ...), anti-UV, anti-inflammatoires, veinotoniques,

Certification de qualité des textiles et biocompatibilité

- **Application aux textiles antibactériens :**
L'ASQUAL, Association Qualité Textile-Habillement offre une certification des textiles anti bactériens accréditée par le Cofrac

- **Le référentiel comporte trois niveaux d'exigence :** l'Assurance Qualité, les performances annoncées (activité bactériostatique) et l'innocuité

- **Innocuité des produits :**
 - Vérification du seuil de relarguage du produit actif par dosage chimique
 - Vérification de l'innocuité de l'agent actif dans les conditions d'utilisation
 - Dossier toxicologique

Certification de qualité des textiles et biocompatibilité

- Le dossier toxicologique comprend en principe :
 - **Des essais in vitro** : cytotoxicité selon la norme ISO 10993-5
génétoxicité selon la norme ISO 10993-3
 - **Des essais in vivo** : irritation selon la norme ISO 10993-10
sensibilisation selon la norme ISO 10993-10

- Un seuil limite d'extraction du principe actif peut être déterminé en se référant à la norme 10993-17

Principes de l'évaluation du risque toxicologique des textiles de santé

- Etablir la dose de produit actif libérée dans des conditions simulant l'utilisation
- Fixer par analyse les concentrations limites pour lesquelles un effet toxique peut être observé
- Etablir une relation entre la dose de produit actif libérable et le seuil toxique à l'aide d'une analyse toxicologique
- Dans certains cas, des essais de toxicologie sont réalisés afin d'obtenir les données concernant les doses limites pour lesquelles un effet toxique peut être observé : test de cytotoxicité, de mutagénicité, d'irritation et de sensibilisation.

Principes des essais de toxicologie applicables

1. Tests de cytotoxicité
2. Evaluation du pouvoir mutagène : test d'Ames
3. Evaluation du pouvoir mutagène : test d'Aberrations Chromosomiques
4. Evaluation du pouvoir mutagène : évaluation de l'induction d'aberrations chromosomiques / test du micronoyau chez la souris
5. Tests d'irritation :
 - Toxicité dermique chez le lapin
 - Test d'irritation primaire cutanée chez le lapin
6. Recherche du pouvoir sensibilisant chez le cobaye-test de Buëhler

Principes des essais de toxicologie applicables

7. Etudes de toxicité sur l'environnement :
 - Toxicité environnementale / étude de la toxicité chez la daphnée
 - Toxicité environnementale / étude de la toxicité aiguë chez le poisson
 - Toxicité environnementale / étude de la toxicité par voie orale chez l'oiseau
 8. Etude de la toxicité aiguë par inhalation chez le rat
 9. Etude de la toxicité systémique aiguë chez la souris
 10. Etude de la toxicité subchronique ou chronique chez le rat
 11. Etude de tératogénèse et de toxicité sur la reproduction
 12. Test de tolérance locale épicutané sur volontaire sain : lecture des scores d'irritation après application unique pendant 48 heures par exemple
- L'ensemble de ces données obtenues expérimentalement ou par l'analyse de la bibliographie permettent de définir les doses toxiques et les doses limites acceptables

Le label Oeko-tex standard 100

- L'Oeko-Tex standard 100 est un document normatif établi par l'association internationale de recherche et d'essai dans le domaine de l'écologie des textiles (Oeko-tex)
- Les produits sont classés en :
 - classe I : produits pour bébés
 - classe II : produits en contact direct avec la peau
 - classe III : produits sans contact direct avec la peau (vêtements doublés, triplures)
 - classe IV : matériel pour décoration
- Le référentiel Oeko-Tex définit pour différentes substances (formaldéhyde, métaux lourds, pesticides, phénol, phtalates, étain organique, colorants, émission de composants volatiles, etc...) la dose maximale admissible pour chacune des 4 classes de dispositifs.
- La méthodologie précise de l'évaluation ainsi que les tests précisément réalisés sont définis selon les caractéristiques du produit

Le label Oeko-tex standard 100

> Données toxicologiques spécifiques :

- toxicité orale aiguë
- irritation de la peau
- irritation in vitro
 - . CAM test
 - . test de sensibilisation (Buehler ou Magnusson et Kligmann)
 - . test de mutagénicité in vitro (Ames)
- autres essais (toxicité par inhalation, etc...)

> Données dermatologiques :

- application épicutanée ouverte sur l'homme
- application épicutanée fermée
- test épicutané répété

Le label Oeko-tex standard 100

- Après évaluation des risques toxicologiques (DL 50, toxicité après absorption transdermique, irritation cutanée, irritation des muqueuses, sensibilisation cutanée, toxicité subaiguë, mutagénicité) un produit chimique et/ou un principe actif pourra être inscrit dans la liste Oeko-tex des produits admis (liste blanche)
- L'inclusion dans la liste blanche Oeko-tex est synonyme d'absence de risque pour la santé humaine dans les conditions d'utilisation indiquées

Les principaux problèmes relatifs à l'évaluation de la sécurité biologique

- Manque de données d'exposition subchronique à moyen et long terme
- Méthodologie permettant de mesurer les doses de principes actifs libérés : variation d'un facteur de 100 entre une extraction en NaCl ou en présence de sueurs artificielles par exemple
- Prise en compte difficile des effets cumulés potentiels lors de l'association de plusieurs principes actifs
- Sensibilité des essais : le test d'Ames n'est pas très sensible pour détecter l'activité mutagène des métaux, faible sensibilité du test patch de Buehler
- Peu de données et peu d'études portant sur une éventuelle toxicité des principes actifs sur la reproduction et sur certaines populations (femmes enceintes)

Marquage CE Dispositifs Médicaux

→ La Directive 93/42/CEE (DM)

- **Concerne les Dispositifs Médicaux, à l'exclusion du diagnostic in vitro et des Dispositifs Médicaux implantables actifs**
- **Est applicable depuis le 1er Janvier 1995 et obligatoire depuis le 14 Juin 1998**
- **Est en cours de révision**

Textiles à usage médical - dispositifs médicaux

Evaluation de la biocompatibilité

➤ S'agit-il d'un dispositif médical ?

... « destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins de diagnostic, prévention, contrôle, traitement d'une maladie, blessures, handicap, à des fins de modifications de l'anatomie ou d'une processus physiologique... et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques immunologiques ou par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens »



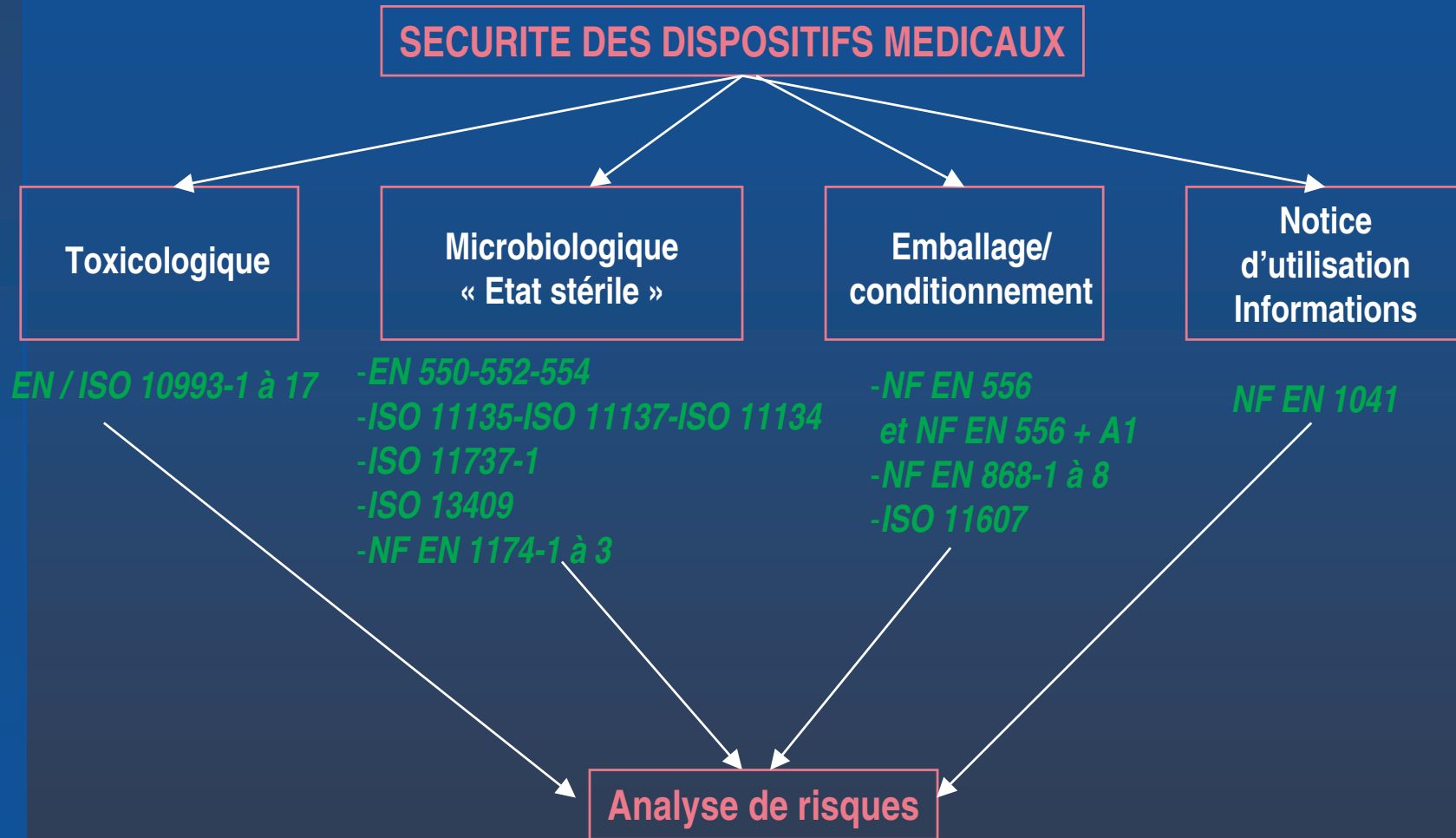
Plaque de renfort abdominal

Marquage CE

Respect des Exigences Essentielles de santé, de sécurité
→ Sécurité (biocompatibilité), performance, ratio risque/bénéfice acceptable

- Définir la classe du dispositif
- Etablir la conformité des produits
- Apposer le marquage CE

Evaluation préclinique des Dispositifs Médicaux – Annexe X (Directive 93/42)



Evaluation Biologique des Dispositifs Médicaux – ISO 10993

- Partie 1** : Lignes directrices pour le choix des essais
- Partie 2** : Prescriptions relatives à la protection des animaux
- Partie 3** : Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction
- Partie 4** : Choix d'essais relatifs aux interactions avec le sang
- Partie 5** : Essais concernant la cytotoxicité - Méthodes in vitro
- Partie 6** : Essais concernant les effets locaux après implantation
- Partie 7** : Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène
- Partie 9** : Dégradation des matériaux liée aux essais biologiques (rapport technique)

Evaluation Biologique des Dispositifs Médicaux – ISO 10993

Partie 10 : Essais d'irritation et de sensibilisation

Partie 11 : Essais de toxicité systémique

Partie 12 : Préparation des échantillons et matériaux de référence

Partie 13 : Identification et quantification des produits de dégradation des polymères

Partie 14 : Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques

Partie 15 : Identification et quantification des produits de dégradation des métaux et alliages revêtus et non revêtus

Partie 16 : Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables

Partie 17 : Résidus du glutaraldéhyde et du formaldéhyde dans les dispositifs médicaux stérilisé industriellement

Evaluation des Dispositifs Médicaux

	Cytotoxicité	Irritation	Sensibilisation	Toxicité systémique	Hémocompatibilité	Pyrogénicité	Génotoxicité	Cancérogénicité
Nature du dispositif								
Site d'implantation								
Durée								

Evaluation Biologique des Dispositifs Médicaux - ISO 10993-1 – Guide pour l'évaluation initiale (3ème édition 2003)

Catégorie de dispositif		Effet biologique									
Contact avec le corps humain	Durée de contact : A : exposition limitée (< 24 h) B : exposition prolongée (de 24 h à 30 jours) C : contact permanent (au-delà de 30 jours)		Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation ou réaction intradermique	Toxicité systémique aiguë	Toxicité subaiguë	Génotoxicité	Implantation	Hémocompatibilité	
		Dispositifs au contact d'une surface	Peau	A B C	• • •	• • •	• • •				
Muqueuse	A B C		• • •	• • •	• • •	○ ○	○ •	• •	○ ○		
Surface lésée ou endommagée	A B C		• • •	• • •	• • •	○ ○ ○	○ •	• •	○ ○		
Dispositifs communiquant avec l'extérieur	De façon indirecte avec le circuit sanguin		A B C	• • •	• • •	• • ○	• • •	○ •	• •	○ •	• • •
	Tissu, os, dentine		A B C	• • •	• • •	• • •	○ • •	• •	• •	• •	
	Circulation sanguine		A B C	• • •	• • •	• • •	• • •	○ •	○ •	• •	• • •
Dispositifs implantables	Os, tissus	A B C	• • •	• • •	• • •	○ • •	• •	• •	• •		
	Sang	A B C	• • •	• • •	• • •	• • •	• •	• •	• •	• •	

Evaluation Biologique des Dispositifs Médicaux - ISO 10993-1 – Guide pour l'évaluation complémentaire (3ème édition 2003)

○ FDA

Catégorie de dispositif		Effet biologique				
			Toxicité chronique	Cancérogénicité	Reprod / Dév	Biodégradation
Contact avec le corps humain	Durée de contact : A : exposition limitée (≤ 24 h) B : exposition prolongée (de 24 h à 30 jours) C : contact permanent (au-delà de 30 jours)					
Dispositifs au contact d'une surface	Peau	A B C				
	Muqueuse	A B C	○			
	Surface lésée ou endommagée	A B C	○			
	De façon indirecte avec le circuit sanguin	A B C	●	●		
Dispositifs communiquant avec l'extérieur	Tissu, os, dentine	A B C	●	●		
	Circulation sanguine	A B C	●	●		
Dispositifs implantables	Os, tissus	A B C	●	●		
	Sang	A B C	●	●		

Exemples de bioincompatibilité

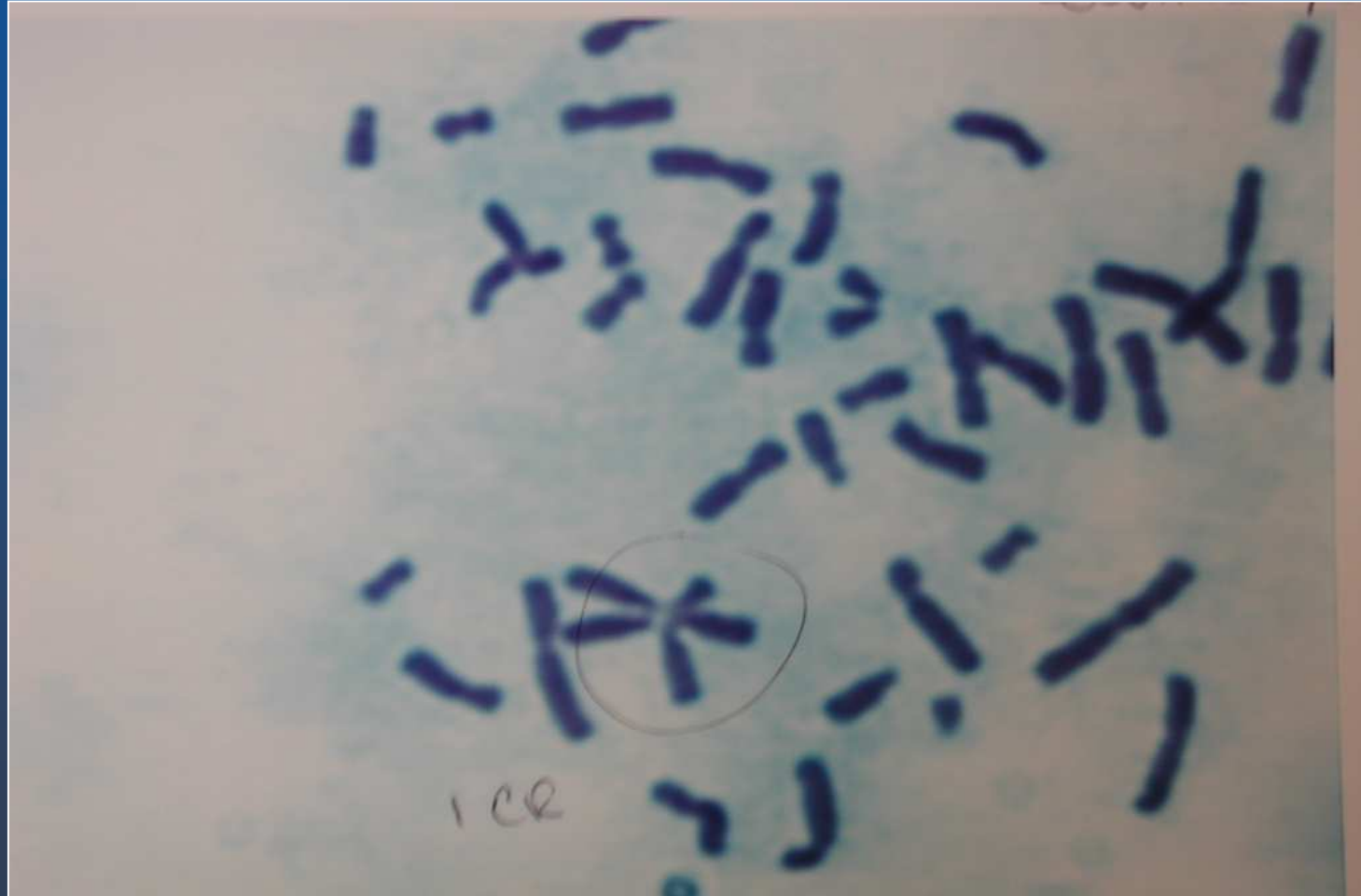
➤ Dermatitis de contact



Génotoxicité – ISO 10993-3

- Au moins 3 essais à réaliser, si la toxicité génétique doit être évaluée.
- Au moins 2 essais utilisent des cellules de mammifères
- Doivent couvrir les 3 niveaux :
 - ADN
 - Mutations génétiques
 - Aberrations chromosomiques
- Se réfèrent aux Lignes Directrices de l'OCDE
- Ces essais ne sont pas requis si tous les composants principaux des extraits peuvent être identifiés par des méthodes analytiques et qu'ils ne montrent aucune toxicité génétique
- Si nécessaire, 2 types d'extraits peuvent être testés (milieu physiologique et DMSO)

Aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains



Prothèses vasculaires

