

Caractérisation chimique des dispositifs médicaux selon l'ISO 10993-18

LC-Orbitrap vs LC-QTOF : quelle technologie pour répondre aux exigences réglementaires actuelles ?

L'ISO 10993-18 et les exigences renforcées de la FDA imposent une identification fiable des extractibles et relargables à des niveaux de concentration extrêmement bas. La technologie **LC-Orbitrap**, représentée chez FILAB par le système **Vanquish Exploris 120** couplé à **Compound Discoverer 3.3**, offre une résolution, une précision de masse et un workflow d'identification non-ciblé nettement supérieurs à la LC-QTOF — réduisant les ambiguïtés d'identification, les faux positifs et les risques de rejet de dossier réglementaire.

Contexte réglementaire

L'ISO 10993-18:2020 définit le cadre d'identification et de quantification des substances chimiques susceptibles d'être libérées par un dispositif médical, à toutes les phases de son cycle de vie. Elle constitue une étape incontournable de l'évaluation biologique selon l'ISO 10993-1. La guidance FDA de 2022 renforce trois exigences clés :

- **Seuil analytique (AET)** — identification et quantification des substances relargables jusqu'à 0,1 µg/jour d'exposition patient.
- **Analyse non-ciblée** — couverture d'un spectre de composés aussi large que possible, y compris les inconnus.
- **Robustesse des données** — résultats documentés et défendables pour un dossier 510(k) ou PMA.

Performances du Vanquish Exploris 120 (LC-Orbitrap)

120 000 FWHM résolution (m/z 200)	< 1 ppm précision de masse (5 jours, EASY-IC)	> 5 000 dynamique linéaire	22 Hz vitesse de balayage	40–3000 gamme de masse (m/z)
--	---	--	--	---

Comparatif LC-Orbitrap Exploris 120 vs LC-QTOF

Critère	LC-Orbitrap Exploris 120 (FILAB)	LC-QTOF (autre technologie HRMS)
Résolution de masse (m/z 200)	120 000 FWHM	40 000–50 000 FWHM
Précision de masse	< 1 ppm	2–5 ppm
Discrimination de masses proches	Excellente — formule exacte fiable	Ambiguïtés possibles
Faux positifs / négatifs	Très réduits	Risque plus élevé
Bibliothèques spectrales MSn	mzCloud (MSn HRAM), mzVault, NIST	MS/MS — bibliothèques moins fournies
Logiciel de traitement dédié	Compound Discoverer 3.3 (workflow E&L natif)	Selon fournisseur — moins intégré
Disponibilité chez prestataires en France	Rare (FILAB parmi les seuls équipés)	Plus répandu

Identification des inconnus : Compound Discoverer 3.3

Unique solution logicielle conçue nativement pour les données Hautes Résolution (HRAM) Orbitrap, son workflow non-ciblé intègre :

- **mzCloud** — bibliothèque spectrale MSn HR : plusieurs millions de spectres curated, dont des modules dédiés E&L.
- **mzLogic** — classement des candidats par analyse des fragments communs et sous-structures.
- **FISh scoring** — fragmentation in silico pour confirmer la structure des inconnus sans standard de référence.
- **ChemSpider, HMDB, KEGG** — interrogation simultanée de bases de données chimiques.
- **mzVault offline** — bibliothèques locales pour environnements sans accès internet ou à confidentialité renforcée.

Modes d'acquisition

dd-MS² — mode de routine ISO 10993-18

Scan full-scan HR (MS1) continu, puis fragmentation « à la volée » des ions les plus intenses avec exclusion dynamique. Couvre l'intégralité du chromatogramme sans liste de molécules prédéfinie — idéal pour le screening non-ciblé. Spectres MS² directement exploitables par mzCloud/mzVault et FISh scoring.

DIA — couverture exhaustive

Fragmentation systématique de tous les ions présents dans des fenêtres de masse définies, sans discrimination d'intensité. Utilisé pour les matrices très complexes, les dispositifs implantables à contact prolongé, ou en confirmation d'une identification ambiguë.

Workflow FILAB en 4 étapes

1

Plan d'étude

Choix des solvants et conditions d'extraction selon le matériau, le type de contact et la durée d'utilisation. Définition des seuils AET adaptés.

2

Extraction

Extraction exagérée (worst-case) pour les extractibles ; extraction en conditions simulées pour les relargables.

3

Analyse LC-Orbitrap

Acquisition full-scan HRAM modes positif/négatif, fragmentation dd-MS², traitement non-ciblé et ciblé via Compound Discoverer 3.3.

4

Rapport réglementaire

Composés identifiés, niveau de confiance, formules, masses exactes, concentrations vs AET. Format compatible FDA et MDR.

Conclusion

- Une résolution **2 à 3 fois supérieure** pour une attribution de formule moléculaire fiable.
- Un workflow d'identification des inconnus **complet, traçable** et exploitable en dossier réglementaire.
- Une dynamique analytique large couvrant les traces **sous le seuil AET FDA**.

Références normatives : ISO 10993-18:2020 · ISO 10993-1:2018 · ISO 10993-17:2023 · FDA Guidance (2022) · Thermo Fisher Scientific — Orbitrap Exploris 120 (BRE725531) · Compound Discoverer 3.3 Software Documentation.