

Sommaire

	Page
1 Domaine d'application	1
2 Référence normative	1
3 Définitions	1
4 Abréviations	1
5 Dispositifs en contact avec le sang	2
5.1 Dispositifs sans contact	2
5.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur	2
5.3 Dispositifs implantables	3
6 Essais	3
6.1 Recommandations générales	3
6.2 Méthodes d'essai	4
6.3 Types d'essais	8

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

Annexes

A Évaluation des dispositifs et prothèses cardiovasculaires durant leur fonction in vivo	11
B Essais de laboratoire: principes et bases scientifiques	15
C Bibliographie	20

© ISO 1992

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie et les microfilms, sans l'accord écrit de l'éditeur.

Organisation internationale de normalisation
Case Postale 56 • CH-1211 Genève 20 • Suisse

Version française tirée en 1994

Imprimé en Suisse

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

La Norme internationale ISO 10993-4 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/10993-4-1992>

L'ISO 10993 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

- *Partie 1: Lignes directrices pour le choix des essais*
- *Partie 2: Exigences concernant la protection des animaux*
- *Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction*
- *Partie 4: Choix des essais concernant les interactions avec le sang*
- *Partie 5: Essais de cytotoxicité — Méthodes in vitro (Publiée actuellement en anglais seulement)*
- *Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*
- *Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*
- *Partie 9: Dégradation des matériaux relative aux essais biologiques*
- *Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation (DIS distribué en version anglaise seulement)*
- *Partie 11: Essais de toxicité générale*
- *Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*

Des parties ultérieures concernent d'autres aspects des essais biologiques.

Les annexes A, B et C de la présente partie de l'ISO 10993 sont données uniquement à titre d'information.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-4:1992

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/da680085-6ce2-4651-ac39-9345d58bda91/iso-10993-4-1992>

Introduction

La source initiale de l'élaboration de la présente partie de l'ISO 10993 a été la publication «*Guidelines for blood/material interactions. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Working Group*» [26], chapitres 9 et 10. Cette publication est actuellement en cours de révision [29].

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-4:1992

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/da680085-6ce2-4651-ac39-9345d58bda91/iso-10993-4-1992>

Page blanche

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-4:1992

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/da680085-6ce2-4651-ac39-9345d58bda91/iso-10993-4-1992>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 4:

Choix des essais concernant les interactions avec le sang

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 fournit aux agences, aux fabricants, aux laboratoires de recherche et aux autres entités un guide pour évaluer les interactions des dispositifs médicaux avec le sang.

Elle comporte

- a) une classification des dispositifs médicaux et dentaires destinés à être en contact avec le sang lors de leur utilisation, cette classification est fondée sur l'utilisation prévue et sur la durée du contact comme indiqué dans l'ISO 10993-1;
- b) les principes fondamentaux de l'évaluation de l'interaction des dispositifs avec le sang;
- c) la justification du choix des essais retenus, ainsi que les principes et les bases scientifiques de ces essais.

Les prescriptions détaillées des essais ne peuvent pas être fixées en raison de limites de connaissance et de précision des essais relatifs aux interactions des dispositifs avec le sang.

2 Référence normative

La norme suivante contient des dispositions qui, par suite de la référence qui en est faite, constituent des dispositions valables pour la présente partie de l'ISO 10993. Au moment de la publication, l'édition indiquée était en vigueur. Toute norme est sujette à révision et les parties prenantes des accords fondés sur la présente partie de l'ISO 10993 sont invitées à re-

chercher la possibilité d'appliquer l'édition la plus récente de la norme indiquée ci-après. Les membres de la CEI et de l'ISO possèdent le registre des Normes internationales en vigueur à un moment donné.

ISO 10993-1:1992, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Lignes directrices pour le choix des essais.*

3 Définitions

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, les définitions données dans l'ISO 10993-1 et les définitions suivantes s'appliquent.

3.1 interaction sang/dispositif: Toute interaction entre un dispositif et le sang ou un composant du sang, entraînant des effets sur le dispositif, le sang, un organe ou un tissu, que ces effets aient ou n'aient pas de conséquences cliniquement significatives ou indésirables.

3.2 ex vivo: Terme s'appliquant aux systèmes d'essai dirigeant le sang directement d'un être humain ou d'un animal à une enceinte d'essai. Si des modèles animaux sont utilisés, le sang peut retourner directement à l'animal (recirculation) ou être récupéré dans des tubes à essai pour évaluation (passage unique). Dans les deux cas, l'enceinte d'essai se trouve à l'extérieur du corps.

4 Abréviations

Le tableau 1 comporte une liste d'abréviations qui seront utilisées dans la présente partie de l'ISO 10993.

Tableau 1 — Abréviations

Abréviation	Signification
Bb	Produit de la voie alternée de l'activation du complément
β -TG	Bêta-thromboglobuline
C4d	Produit de la voie classique de l'activation du complément
C3a, C5a	Composants activés du complément à C3 et à C5
Dimère-D	Peptide spécifique de la fibrine, non présent dans le fibrinogène (fibrine réticulée F XIII)
ECMO	Oxygénateur extracorporel à membrane
EM	Microscopie électronique
FDP	Produits de dégradation de la fibrine/du fibrinogène
FPA	Fibrinopeptide A
F ₁₊₂	Fragments 1 + 2 d'activation de la prothrombine
iC3b	Produit de l'activation centrale du complément C
IL-1	Interleukine-1
IVC	Veine cave inférieure
MRI	Imagerie par résonance magnétique
PAC-1	Anticorps monoclonal reconnaissant la forme activée de la glycoprotéine de surface plaquettaire IIb-IIIa
PET	Tomographie par émission de positrons
PF-4	Facteur plaquettaire 4
PT	Temps de prothrombine
PTT	Temps de thromboplastine partielle
RIA	Dosage radio-immunologique
S-12	Anticorps monoclonal reconnaissant le composé GMP 140 de la membrane du granule alpha exposé durant la réaction d'excrétion
SC5b-9	Produit de la voie terminale de l'activation du complément
TAT	Complexe thrombine-antithrombine
TCC	Complexe terminal du complément
TT	Temps de thrombine
VWF	Facteur von Willebrand

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/da680085-6ce2-4651-ac39-45d58bda91/iso-10993-4-1992>

5 Dispositifs en contact avec le sang

Les dispositifs en contact avec le sang sont classés par catégories dans l'ISO 10993-1: 1992, article 5.

5.1 Dispositifs sans contact

(Voir le paragraphe 5.1.1 de l'ISO 10993-1:1992.)

Un exemple est les dispositifs de diagnostic in vitro.

5.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur

(Voir le paragraphe 5.1.3 de l'ISO 10993-1:1992.)

Il s'agit de dispositifs qui sont en contact avec le sang circulant et servent de conduit dans le système vasculaire. Des exemples sont donnés à titre non limitatif en 5.2.1 et 5.2.2.

5.2.1 Les dispositifs communiquant avec l'extérieur, en contact indirect avec les vaisseaux sanguins [voir le paragraphe 5.1.3 a) de l'ISO 10993-1:1992], comprennent, à titre non limitatif

les dispositifs de perfusion,

les dispositifs de recueil du sang,

les dispositifs de stockage et d'administration du sang et des produits sanguins (par exemple, les tubes, sacs et aiguilles).

5.2.2 Les dispositifs communiquant avec l'extérieur, en contact avec le sang circulant [voir le paragraphe 5.1.3 c) de l'ISO 10993-1:1992], comprennent, à titre non limitatif

les bypass cardiopulmonaires,

les oxygénateurs extracorporels à membrane,

les équipements d'hémodialyse,

les équipements d'aphérèse donneur ou thérapeutique,

les dispositifs pour l'absorption de substance spécifique à partir du sang,

les dispositifs pour cardiologie interventionnelle et les dispositifs vasculaires,

les systèmes percutanés d'assistance circulatoire,

les électrodes pacemakers temporaires.

5.3 Dispositifs implantables

Il s'agit de dispositifs (voir le paragraphe 5.1.4 de l'ISO 10993-1:1992) placés en grande partie ou entièrement dans le système vasculaire. Des exemples comprennent, à titre non limitatif

les valves cardiaques mécaniques ou biologiques,

les prothèses vasculaires ou greffes tissulaires vasculaires,

les dispositifs circulatoires (dispositifs d'assistance ventriculaire, cœurs artificiels, pompes intra-aortiques à ballonnet),

les filtres pour la veine cave inférieure,

les endoprothèses vasculaires («stents»),

les shunts artérioveineux,

les moniteurs sanguins,

les cathéters internes d'administration d'agents médicamenteux,

les électrodes pacemakers,

les oxygénateurs intravasculaires à membrane (poumons artificiels).

6 Essais

6.1 Recommandations générales

6.1.1 Les essais doivent si possible être réalisés dans un modèle approprié ou dans un système reproduisant la géométrie et les conditions d'utilisation cliniques du dispositif au contact du sang, telles que la durée du contact, la température, les conditions rhéologiques et de stérilisation. Pour des dispositifs ayant une géométrie définie, tels que les substituts vasculaires, de longueur variable, la relation entre la surface (longueur) et les résultats de l'essai doit être établie.

Il convient que les méthodes et paramètres sélectionnés soient conformes à l'état de l'art actuel.

NOTE 1 Il convient de ne soumettre à des essais que les parties en contact avec le sang.

6.1.2 Les contrôles appropriés doivent être utilisés, hormis les cas où leur non-mise en œuvre peut être justifiée. Dans la mesure du possible, il convient que l'essai comprenne soit un dispositif déjà utilisé en clinique, soit des matériaux de référence parfaitement caractérisés. Plusieurs matériaux et configurations sont disponibles (voir l'ISO 10993-12 [7]).

Il est bon que les matériaux de référence comprennent des contrôles négatifs et positifs. Il est recommandé que tous les matériaux soumis aux essais soient conformes aux techniques de contrôle et d'assurance qualité du fabricant et du laboratoire d'essai, et qu'ils soient identifiés par leur origine, le nom du fabricant, leur composition et leur type.

6.1.3 Il convient que l'évaluation des matériaux qui seront inclus dans un dispositif soit réalisée dans le cadre d'une procédure de sélection. Néanmoins, ces essais ne dispensent pas de la nécessité d'évaluer le dispositif dans son ensemble, dans des conditions simulant son application clinique.

6.1.4 Les essais qui ne reproduisent pas les conditions d'utilisation du dispositif ne peuvent être prédictifs de la nature des interactions entre le sang et le dispositif qui se produiront lors de l'utilisation clinique. Par exemple, certains essais à court terme, in vitro ou ex vivo sont peu représentatifs des interactions à long terme in vivo entre le dispositif et le sang [22], [23].

6.1.5 Compte tenu de ces considérations, les dispositifs dont l'utilisation se fera ex vivo (dispositifs en communication avec la surface externe) doivent être évalués ex vivo et ceux destinés à une utilisation in vivo (implants) doivent être soumis à des essais in vivo dans des conditions d'utilisation clinique.

6.1.6 Les essais in vitro sont considérés comme intéressants dans la sélection des dispositifs en communication avec l'extérieur ou les implants; ils peuvent toutefois ne pas être représentatifs des interactions entre le dispositif et le sang qui se produisent lors d'une exposition prolongée ou répétée, ou lors d'un contact permanent (voir 6.3.2). Les dispositifs non destinés à être en contact ne nécessitent pas l'évaluation de leurs interactions avec le sang. Les dispositifs qui ne seront en contact avec le sang que durant une très brève période (par exemple lancettes, aiguilles hypodermiques, tubes capillaires) ne nécessitent généralement par l'évaluation de leurs interactions avec le sang.

6.1.7 Les recommandations de 6.1.5 et 6.1.6 ainsi que l'article 5 servent de guide pour la sélection des essais listés en 6.2.1.

6.1.8 Le matériel à usage unique de laboratoire nécessaire au recueil du sang et à la réalisation des essais *in vitro* sur le sang, doit être validé afin d'éliminer toute interférence significative de ce matériel avec les produits devant être soumis aux essais. Ceci peut être réalisé à l'aide d'essais basés sur les normes de référence et en comparant les résultats avec ceux obtenus par une technique reconnue du laboratoire clinique.

6.1.9 Si les essais sont sélectionnés tels que précédemment décrits et réalisés dans des conditions simulant l'utilisation clinique, les résultats ont, avec une grande probabilité, une valeur prédictive des performances cliniques du dispositif. Cependant, les différences liées aux espèces expérimentales utilisées et d'autres facteurs peuvent limiter le pouvoir prédictif de n'importe quel essai.

6.1.10 Les différences entre espèces justifient de recommander l'utilisation de sang humain dans la mesure du possible. Lorsque des modèles animaux sont nécessaires, par exemple pour l'évaluation de dispositifs utilisés dans un contact prolongé, permanent ou répété, la variabilité de la réactivité du sang doit être considérée. La réactivité et les paramètres sanguins de l'homme et des primates non humains sont très similaires [23].

NOTE 2 L'utilisation de primates non humains pour les essais sur la compatibilité du sang et les dispositifs médicaux est interdite par la loi (86/906/CEE) de la Communauté Européenne ainsi que par certaines lois nationales.

Cependant, l'utilisation d'autres espèces animales, telles que le porc, le veau, le mouton peut également donner des résultats satisfaisants. Il a été montré que le chien représentait un bon modèle d'évaluation préclinique des prothèses vasculaires [43]. L'existence de variations entre les espèces animales pouvant être importante (l'adhésion plaquettaire, la thrombose [17] et l'hémolyse apparaissent par exemple plus rapidement dans l'espèce canine que chez l'homme), il convient que tous les résultats obtenus lors d'études sur les espèces animales soient interprétés avec précaution.

6.1.11 Il est recommandé d'éviter l'utilisation d'anticoagulants, hormis dans les cas où le dispositif est destiné à être utilisé en leur présence. Le choix et la concentration de l'anticoagulant utilisé ont un influence sur les interactions sang/matériau. Les dispositifs utilisés en présence d'anticoagulants doivent être

soumis à des essais dans la gamme de concentration clinique de l'anticoagulant.

6.1.12 Des modifications mineures d'un dispositif utilisé en clinique peuvent induire des changements significatifs de ses fonctions en clinique. Il en est ainsi des changements de conception (géométrie), des changements de composition chimique en surface ou dans la masse des matériaux, et des modifications de texture, porosité, ou autres propriétés des greffes vasculaires. C'est pourquoi les effets de tels changements sur les interactions sang/matériau doivent être analysés quant à leur signification clinique.

6.1.13 Un nombre suffisant d'essais incluant les contrôles souhaitables doit être réalisé afin de permettre une évaluation statistique des résultats. La variabilité de certaines méthodes d'évaluation implique la répétition de ces essais en nombre suffisant pour exprimer la réalité du phénomène. De plus, des études répétées durant un contact prolongé entre le sang et le matériau permettent de connaître l'importance du facteur temps dans ces interactions. Il convient de consulter un statisticien durant une phase précoce de mise au point du protocole expérimental.

6.2 Méthodes d'essai

6.2.1 Essais recommandés pour l'étude des interactions entre le sang et les dispositifs et matériaux

Les essais recommandés sont organisés sur la base du type de dispositif:

Tableau 2: Dispositifs communiquant avec l'extérieur — Niveau 1 — Contact indirect avec le sang

Tableau 3: Dispositifs communiquant avec l'extérieur — Niveau 1 — Contact direct avec le sang

Tableau 4: Dispositifs communiquant avec l'extérieur — Niveau 2 — Méthodes en option

Tableau 5: Dispositifs implantables — Niveau 1

Tableau 6: Dispositifs implantables — Niveau 2 — Méthodes en option

Les essais des niveaux 1 et 2 sont classés en cinq catégories, selon le processus primaire ou le système biologique exploré:

- a) thrombose,
- b) coagulation,

- c) plaquettes et fonctions plaquettaires;
- d) hématologie,
- e) immunologie.

Deux niveaux d'essais sont présentés. Choisir une ou plusieurs méthodes d'essai à partir de chaque catégorie (tableaux 2, 3 et 5), afin d'obtenir le maximum d'informations concernant le spectre des réactions initiées lorsqu'un dispositif est au contact du sang.

Un essai supplémentaire à partir des niveaux 2 (tableaux 4 et 6) est optionnel. Les principes et bases scientifiques de ces essais sont présentés dans l'annexe B.

6.2.1.1 Dispositifs n'entrant pas en contact

Ces dispositifs ne nécessitent en général pas d'étude de leur interaction avec le sang. Les matériaux à usage unique doivent être validés, afin d'éliminer l'existence d'une interférence des matériaux avec la précision de l'essai.

6.2.1.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur

Les dispositifs communiquant avec l'extérieur et leurs

méthodes d'essai sont listés dans les tableaux 2 à 4. Ces méthodes d'essai sont recommandées pour les dispositifs utilisés durant des périodes limitées (PL < 24 h) prolongées et/ou répétées (PR de 24 h à 30 jours). Voir également 6.1.6.

6.2.1.3 Dispositifs implantables

Les implants et leurs méthodes d'essai sont listés dans les tableaux 5 et 6. Ces méthodes d'essai sont recommandées pour les dispositifs destinés à une utilisation prolongée ou répétée (PR de 24 h à 30 jours) ou en contact permanent (CP > 30 jours).

6.2.2 Indications et limites

Le tableau 7 établit la liste des dosages actuellement disponibles commercialement pouvant être utilisés avec le sang humain, et les tableaux 2 à 6 présentent une liste d'essais. Les essais de niveau 1 sont relativement simples, d'utilisation générale dans l'évaluation des interactions de matériaux ou de dispositifs avec le sang. Les essais de niveau 2 sont plus complexes, nécessitent une expertise spéciale, tant dans leur réalisation que dans leur interprétation, et sont considérés comme optionnels. Dans les deux cas, la réalisation technique nécessite une attention stricte.

Tableau 2 — Dispositifs communiquant avec l'extérieur — Niveau 1 — Contact indirect avec le sang
(voir 5.2.1)

Catégorie d'essai	Méthode	Commentaires
Thrombose	Microscopie optique (plaquettes adhérentes, leucocytes, agrégats, érythrocytes, fibrine, etc.)	La microscopie optique peut être remplacée par la microscopie électronique à balayage (MEB) si la nature du matériau pose un problème technique pour la réalisation de l'examen en microscopie optique.
Coagulation	Temps de céphaline (sans activateur)	
Plaquettes	Numération plaquettaire	
Hématologie	Numérotation et formule leucocytaire Hémolyse (hémoglobine plasmatique)	L'hémolyse est considérée comme un essai de sélection particulièrement important dans cette catégorie de dispositifs, car elle rend compte de la fragilité de la membrane érythrocytaire au contact des matériaux et des dispositifs. La méthode recommandée est l'un des essais normalisés de mesure de l'hémolyse.
Immunologie	C3a, C5a, TCC, Bb, iC3b, C4d, SC5b-9	Une série incluant les quatre derniers essais couvre les différentes voies d'activation du complément.

Tableau 3 — Dispositifs communiquant avec l'extérieur — Niveau 1 — Contact direct avec le sang
(voir 5.2.2)

Catégorie d'essai	Méthode	Commentaires
Thrombose	Pourcentage d'occlusion Diminution du débit Analyse quantimétrique (poids du thrombus) Microscopie optique (plaquettes adhérentes, leucocytes, agrégats, érythrocytes, fibrine, etc.) Chute de pression à travers le dispositif	La microscopie optique peut être remplacée par la microscopie électronique à balayage (MEB), si la nature du matériau pose un problème technique pour la réalisation de l'examen en microscopie optique. La chute de pression n'est pas recommandée pour les dispositifs utilisés de façon répétée ou prolongée (PR) (voir 6.2.1.2).
Coagulation	Temps de céphaline (sans activateur)	
Plaquettes	Numération plaquettaire Agrégation plaquettaire Temps de saignement (avec le système Template)	
Hématologie	Numération et formule leucocytaire Hémolyse (hémoglobine plasmatique)	L'hémolyse est considérée comme un essai de sélection particulièrement important dans cette catégorie de dispositifs, car elle rend compte de la fragilité de la membrane érythrocytaire au contact des matériaux et des dispositifs. Il convient que la méthode utilisée soit l'une des méthodes d'essai normalisées pour l'hémolyse.
Immunologie	C3a, C5a, TCC, Bb, iC3b, C4d, SC5b-9	Une série incluant les quatre derniers essais couvre les différentes voies d'activation du complément.

ISO 10993-4:1992
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/da680085-6ce2-4651-ac39-9345d58bda91/iso-10993-4-1992>

Tableau 4 — Dispositifs communiquant avec l'extérieur — Niveau 2 — Méthodes en option

Catégorie d'essai	Méthode	Commentaires
Thrombose	Microscopie électronique à balayage (adhésion et agrégation plaquettaire, morphologie des plaquettes et leucocytes, fibrine)	
Coagulation	Dosage de facteurs spécifiques de coagulation: FpA, Dimère-D, F ₁₊₂ , PAC-1, S-12, TAT	
Plaquettes	PF-4, β-TG, thromboxane B2 Imagerie par gamma-caméra des plaquettes radiomarquées Survie de plaquettes marquées au ¹¹¹ In	Le marquage au ¹¹¹ In est recommandé pour les dispositifs PR uniquement (voir 6.2.1.2).
Hématologie	Numération des réticulocytes; produits de relargage spécifiques de l'activation des cellules sanguines périphériques (c'est-à-dire granulocytes)	Recommandé uniquement pour les dispositifs PR (voir 6.2.1.2).
Immunologie	IL-1 et autres cytokines; détection du RNA messager spécifique des cytokines	