
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

Partie 17:
**Établissement des limites admissibles des
substances relargables**

iTeh STANDARD PREVIEW
Biological evaluation of medical devices —
(standards.iteh.ai)

Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances

[ISO 10993-17:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002>



PDF – Exonération de responsabilité

Le présent fichier PDF peut contenir des polices de caractères intégrées. Conformément aux conditions de licence d'Adobe, ce fichier peut être imprimé ou visualisé, mais ne doit pas être modifié à moins que l'ordinateur employé à cet effet ne bénéficie d'une licence autorisant l'utilisation de ces polices et que celles-ci y soient installées. Lors du téléchargement de ce fichier, les parties concernées acceptent de fait la responsabilité de ne pas enfreindre les conditions de licence d'Adobe. Le Secrétariat central de l'ISO décline toute responsabilité en la matière.

Adobe est une marque déposée d'Adobe Systems Incorporated.

Les détails relatifs aux produits logiciels utilisés pour la création du présent fichier PDF sont disponibles dans la rubrique General Info du fichier; les paramètres de création PDF ont été optimisés pour l'impression. Toutes les mesures ont été prises pour garantir l'exploitation de ce fichier par les comités membres de l'ISO. Dans le cas peu probable où surviendrait un problème d'utilisation, veuillez en informer le Secrétariat central à l'adresse donnée ci-dessous.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-17:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002>

© ISO 2002

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'ISO à l'adresse ci-après ou du comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax. + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.ch
Web www.iso.ch

Imprimé en Suisse

Sommaire

Page

| | |
|--|----|
| Avant-propos | iv |
| Introduction | vi |
| 1 Domaine d'application | 1 |
| 2 Référence normative | 1 |
| 3 Termes et définitions | 1 |
| 4 Principes généraux | 5 |
| 5 Détermination des prises tolérables (PT) pour des substances relargables spécifiques | 7 |
| 5.1 Généralités | 7 |
| 5.2 Considérations d'exposition pour le calcul des PT | 7 |
| 5.3 Collecte et évaluation des données | 8 |
| 5.4 Détermination de la PT pour les seuils critiques de substances ne provoquant pas de cancer | 9 |
| 5.5 Détermination de la PT pour les seuils critiques de substances provoquant le cancer | 11 |
| 5.6 Détermination des niveaux de contact tolérables (NCT) | 12 |
| 5.7 Évaluation des risques dus aux mélanges | 14 |
| 6 Calcul de l'exposition tolérable (ET) | 14 |
| 6.1 Généralités | 14 |
| 6.2 Population exposée | 15 |
| 6.3 Calcul du coefficient d'utilisation à partir des conditions d'utilisation prévues | 15 |
| 6.4 Exposition tolérable | 17 |
| 7 Étude de faisabilité | 17 |
| 8 Évaluation du bénéfice | 18 |
| 9 Limites admissibles | 18 |
| 10 Exigences de rapport | 18 |
| Annexe A (informative) Hypothèses types pour les paramètres biologiques | 19 |
| Annexe B (informative) Évaluation des risques pour les mélanges des substances relargables | 22 |
| Annexe C (informative) Conversion des limites admissibles relatives à l'exposition systémique et au contact de la surface du corps en dose maximale pour le patient provenant d'un dispositif médical | 23 |
| Annexe D (informative) Rapport d'analyse des risques | 25 |
| Bibliographie | 26 |

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 Normes internationales sont rédigées conformément aux règles données dans les Directives ISO/CEI, Partie 3.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les Normes internationales. 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.

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments de la présente partie de l'ISO 10993 peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence.

L'ISO 10993-17 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

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

- ITeH STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002>
ISO 10993-17:2002
- *Partie 1: Évaluation et 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 concernant la cytotoxicité in vitro*
 - *Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*
 - *Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*
 - *Partie 8: Sélection et qualification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques*
 - *Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*
 - *Partie 10: Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée*
 - *Partie 11: Essais de toxicité systémique*
 - *Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*
 - *Partie 13: Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères*

- *Partie 14: Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques*
- *Partie 15: Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages*
- *Partie 16: Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables*
- *Partie 17: Établissement des limites admissibles des substances relargables*
- *Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*

Les parties à venir traiteront d'autres aspects en rapport avec les essais biologiques.

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, l'annexe CEN concernant les Directives du Conseil européen a été supprimée.

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-17:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002>

Introduction

La détermination de l'aptitude à l'emploi d'un dispositif médical pour une utilisation donnée suppose que le risque identifié soit compensé par un bénéfice clinique pour le patient. Parmi les risques à prendre en considération, il y a ceux liés à une exposition à des substances relargables provenant des dispositifs médicaux.

Les risques liés à l'exposition à des substances relargables dangereuses sont contrôlés en identifiant ces substances relargables, en quantifiant les risques qui y sont associés et en maintenant l'exposition à des niveaux tolérables. La présente partie de l'ISO 10993 propose une méthode permettant de calculer des niveaux tolérables maximaux, à partir des données existantes sur les risques pour la santé. Les limites admissibles peuvent être fondées sur les risques pour la santé pouvant être systémiques ou locaux, immédiats ou retardés et vont, par ordre de gravité, des effets indésirables localisés mineurs aux risques mortels. Il est prévu d'obtenir ces limites admissibles grâce à la présente partie de l'ISO 10993, utilisée par des toxicologues ou autres personnes bien informées et expérimentées, pouvant prendre des décisions en connaissance de cause en se basant sur les données scientifiques disponibles et sur une connaissance des dispositifs médicaux.

Les limites admissibles qui en découlent peuvent être utilisées de manière très étendue. En plus d'une utilisation par l'ISO, les autres organismes de normalisation, les agences gouvernementales, les organismes réglementaires et les autres utilisateurs chargés d'établir les limites admissibles comme normes ou règlements, les fabricants et les transformateurs peuvent utiliser les limites admissibles qui en découlent pour optimiser les procédés et faciliter le choix des matériaux afin de protéger la santé du patient. Là où les risques associés à l'exposition à des substances relargables particulières sont inadmissibles, la présente partie de l'ISO 10993 peut servir à qualifier d'autres matériaux ou procédés.

ITEH STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
ISO 10993-17:2002
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 17:

Établissement des limites admissibles des substances relargables

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 définit une méthode à mettre en œuvre afin de déterminer des limites admissibles pour les substances relargables dans des dispositifs médicaux. Elle est destinée à servir à l'élaboration d'autres normes et à évaluer des limites appropriées là où il n'existe pas de norme. Elle décrit un procédé systématique grâce auquel des risques identifiés liés à des substances toxiques dangereuses dans les dispositifs médicaux peuvent être quantifiés.

La présente partie de l'ISO 10993 ne s'applique pas aux dispositifs avec lesquels les patients ne sont pas en contact (équipements pour diagnostics in vitro, par exemple).

Il est possible d'être exposé à une substance chimique particulière provenant d'autres sources, comme la nourriture, l'eau et l'air. La présente partie de l'ISO 10993 ne traite pas de l'éventualité d'une exposition à de telles sources.

STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002>

2 Référence normative

Le document normatif suivant contient des dispositions qui, par suite de la référence qui y est faite, constituent des dispositions valables pour la présente partie de l'ISO 10993. Pour les références datées, les amendements ultérieurs ou les révisions de ces publications ne s'appliquent pas. Toutefois, les parties prenantes aux accords fondés sur la présente partie de l'ISO 10993 sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer l'édition la plus récente du document normatif indiqué ci-après. Pour les références non datées, la dernière édition du document normatif en référence s'applique. Les membres de l'ISO et de la CEI possèdent le registre des Normes internationales en vigueur.

ISO 10993-1, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais*

3 Termes et définitions

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, les termes et définitions donnés dans l'ISO 10993-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1

limite admissible

LA

quantité la plus grande d'une substance relargable considérée comme acceptable sur une base quotidienne, lorsque son absorption par l'organisme se fait par l'exposition de ce dernier à un dispositif médical.

NOTE Les limites admissibles s'expriment en dose par patient pour chaque période d'exposition. L'unité utilisée est la masse par unité de temps, par exemple en milligrammes par jour. Ces doses correspondent à un niveau de risque tolérable pour les dispositifs médicaux dans les conditions d'utilisation prévues.

3.2

coefficient de bénéfice

CB

coefficient numérique qui tient compte du bénéfice pour la santé du (des) dispositif(s) médical (médicaux) contenant les substances relargables en question

3.3

coefficient d'exposition concomitante

CEC

coefficient numérique rendant compte de l'exposition du patient à un grand nombre de dispositifs médicaux contenant la même substance relargable

NOTE Ce coefficient permet d'ajuster le produit de prise tolérable (PT) par la masse corporelle à la baisse.

3.4

valeur par défaut

valeur à utiliser, en l'absence de données, pour une incertitude ou autre coefficient entrant dans le calcul de la limite admissible

3.5

atteinte à la santé

lésion physique et/ou atteinte à la santé

3.6

bénéfice pour la santé

probabilité de maintenir ou d'améliorer l'état de santé

3.7

danger pour la santé

source potentielle d'atteinte à la santé

3.8

risque pour la santé

combinaison de la probabilité de voir un danger pour la santé se réaliser et du degré de gravité de celui-ci

3.9

analyse du risque pour la santé

utilisation des informations disponibles pour identifier les dangers pour la santé et estimer les risques pour la santé

3.10

substance relargable

substance chimique extraite du dispositif médical sous l'action de l'eau ou d'autres liquides utilisés avec le dispositif en question

EXEMPLE Ceux-ci peuvent inclure des additifs, des résidus de produits stérilisants, des résidus du procédé, des produits de dégradation, des solvants, des plastifiants, des lubrifiants, des catalyseurs, des stabilisateurs, des antioxydants, des colorants, des opacifiants, des produits de charge et des monomères, entre autres.

3.11

niveau le plus bas d'effet indésirable observé

NPBEIO

concentration ou quantité la plus faible d'une substance découverte par expérience ou par observation qui provoque une modification indésirable décelable de la morphologie, des capacités fonctionnelles, de la croissance, du développement ou de la durée de vie de l'organisme cible dans des conditions d'exposition définies

NOTE Les modifications de la morphologie, des capacités fonctionnelles, de la croissance, du développement ou de la durée de vie de l'organisme cible peuvent être décelées et jugées comme n'étant pas indésirables.

ITIH STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-17:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4832fcc89e/iso-10993-17-2002>

3.12**niveau d'irritation minimal**

NIM

quantité d'une substance relargable qui irrite le patient de façon minimale

NOTE Il est normalement exprimé en milligrammes, bien qu'il soit parfois exprimé en milligrammes par millilitre, auquel cas sa valeur doit être multipliée par le volume utilisé (millilitres) afin d'obtenir la masse (milligrammes).

3.13**coefficient de correction**

CC

produit mathématique des coefficients d'incertitude Cl_1 , Cl_2 et Cl_3 **3.14****exposition multiple**

exposition multiple, simultanée ou non, d'un patient à des dispositifs contenant la même substance relargable

3.15**niveau de non-irritation**

NNI

quantité la plus élevée d'une substance relargable qui n'irrite pas le patient

NOTE Il est normalement exprimé en milligrammes, bien qu'il soit parfois exprimé en milligrammes par millilitre, auquel cas sa valeur doit être multipliée par le volume utilisé (millilitres) afin d'obtenir la masse (milligrammes).

3.16**niveau sans effet indésirable observé**

NSEIO

concentration ou quantité la plus élevée d'une substance découverte par expérience ou par observation qui ne provoque pas de modification indésirable décelable de la morphologie, des capacités fonctionnelles, de la croissance, du développement ou de la durée de vie de l'organisme cible dans des conditions d'exposition définies

NOTE Les modifications de la morphologie, des capacités fonctionnelles, de la croissance, du développement ou de la durée de vie de l'organisme cible, jugées comme n'étant pas indésirables, peuvent être décelées.

3.17**modélisation pharmacocinétique à base physiologique****modélisation PBPK**

système de modélisation des effets biologiques qui tient compte des différences métaboliques et pharmacocinétiques au sein des espèces d'animaux

NOTE Il convient d'utiliser des données de ce type chaque fois que cela est possible.

3.18**coefficient d'exposition proportionnelle**

CEP

coefficient numérique rendant compte de l'exposition du patient à une substance relargable, compte tenu du fait qu'un dispositif médical n'est généralement pas utilisé chaque jour pendant toute la catégorie d'exposition considérée

NOTE Ce coefficient permet d'ajuster le produit de PT par la masse corporelle à la hausse.

3.19**utilisation répétée**

utilisation d'un même dispositif, par un même patient, plusieurs fois, sans retraitement

3.20

sécurité

absence de risque inacceptable d'atteinte à la santé

3.21

utilisation simultanée

usage de plusieurs dispositifs par le même patient, en même temps

3.22

niveau de contact tolérable

NCT

exposition de contact tolérable à une substance relargable résultant du contact avec un dispositif médical

NOTE Il est généralement exprimé en milligrammes par centimètre carré de la surface du corps.

3.23

coefficient de correction du NCT

CC_{NCT}

produit mathématique des coefficients d'incertitude CI_4 , CI_5 et CI_6

3.24

exposition tolérable

ET

produit de la prise tolérable, de la masse corporelle et du coefficient d'utilisation

NOTE Elle est généralement exprimée en milligrammes par jour pour le patient.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

3.25

prise tolérable

PT

évaluation de la prise quotidienne moyenne d'une substance sur une période donnée, exprimée par rapport à la masse corporelle. Cette prise est considérée comme sans effet indésirable significatif sur la santé

[ISO 10993-17:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4321c689e0/iso-10993-17-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/3b10eb9d-8afe-47a2-823f-7d4321c689e0/iso-10993-17-2002>

NOTE Elle est généralement exprimée en milligrammes par kilogramme par jour. Elle fait partie de la détermination générale des limites admissibles applicables à une substance relargable présente dans un dispositif médical.

3.26

risque tolérable

risque accepté dans un contexte donné qui se base sur les valeurs actuelles de la société

3.27

coefficient d'incertitude

CI

coefficient destiné à rendre compte des incertitudes inhérentes à l'estimation d'effets potentiels d'un produit chimique sur des êtres humains, à partir des résultats obtenus sur des populations humaines ou des espèces de substitution

3.28

coefficient d'utilisation

CU

coefficient numérique destiné à prendre en compte l'utilisation du dispositif en termes de fréquence d'emploi et d'utilisation en association avec d'autres dispositifs médicaux, dont on peut raisonnablement penser qu'ils produiront la même substance relargable

4 Principes généraux

4.1 Le procédé de détermination des limites admissibles (voir Figure 1) pour une substance relargable identifiée sur des dispositifs médicaux consiste en

- a) l'évaluation du risque biologique associé à la substance relargable (voir article 5) par
 - la collecte de données et la définition de seuils de santé critiques,
 - la détermination des prises tolérables (PT) spécifiques à la voie d'entrée et à la durée d'exposition, et
 - la détermination des niveaux de contact tolérables (NCT) si l'irritation est un seuil approprié;
- b) la détermination de l'exposition tolérable (ET) du patient à la substance relargable (voir article 6) par
 - la détermination de la masse corporelle (m_C) appropriée du patient, et par
 - la correction du produit de la prise tolérable et de la masse corporelle, en fonction du coefficient d'utilisation d'un dispositif (CU);
- c) la détermination de la faisabilité et l'application du bénéfice le cas échéant. Si l'évaluation de la faisabilité détermine que l'ET est envisageable à la fois sur le plan technique et économique, celle-ci devient la limite admissible. Dans l'éventualité où l'ET n'est pas envisageable sur le plan technique ou économique (voir article 7), une modification supplémentaire de l'ET, d'après l'évaluation du bénéfice, doit être réalisée au cas par cas afin d'établir la limite admissible (voir article 8).

4.2 Les personnes bien informées et expérimentées, pouvant prendre des décisions en connaissance de cause en se basant sur les données scientifiques disponibles, doivent appliquer les exigences de la présente partie de l'ISO 10993 par la mise en pratique d'un jugement professionnel. Ceci exige de l'expérience dans l'interprétation des données toxicologiques et dans l'évaluation des risques toxicologiques des dispositifs médicaux, ainsi qu'une connaissance de l'utilisation et du bénéfice des dispositifs médicaux et de la faisabilité à réaliser des limites admissibles déterminées.

4.3 La sécurité des dispositifs médicaux exige l'absence d'un risque inacceptable pour la santé. Une analyse des risques pour la santé liés à des substances relargables spécifiques permet d'établir des limites d'exposition garantissant un degré de protection adéquat vis-à-vis de la santé, si jamais des substances relargables étaient libérées à l'intérieur du corps pendant l'utilisation clinique du dispositif. Le degré de protection considéré comme approprié dans une situation quelconque est fonction d'un certain nombre de facteurs, tels que la nature du risque identifié, les possibilités pratiques de réduction des risques et l'ampleur du bénéfice lié à l'utilisation du dispositif médical. L'évaluation de l'acceptabilité du risque pour la santé suppose donc qu'un certain nombre de facteurs complexes soient étudiés et se compensent. La fiabilité de l'évaluation du risque est fonction de la qualité et de la quantité des données évaluées.

4.4 Au sens le plus large, les substances relargables de dispositifs médicaux peuvent être introduites dans le corps par différentes voies, depuis l'absorption cutanée jusqu'à l'application systémique directe, en passant par l'ingestion et l'inhalation. De plus, les dispositifs peuvent être classés en trois catégories d'utilisation, en fonction de leur durée d'utilisation. À chaque catégorie d'utilisation peuvent s'appliquer un grand nombre de limites, en fonction des multiples voies d'exposition qui existent, comme spécifié dans l'ISO 10993-1. Par conséquent, la limite globale admissible pour une substance relargable donnée peut renvoyer à trois composantes au maximum, une limite à court terme, une limite prolongée et une limite à vie. Par ailleurs, chacune de ces limites doit pouvoir assurer une protection contre des voies d'exposition multiples. À cette fin, les valeurs de prises tolérables (PT) sont calculées individuellement pour chaque voie d'exposition à l'intérieur de chaque catégorie applicable. Par conséquent, il peut exister plusieurs PT, chacune correspondant à une voie et à une catégorie d'utilisation donnée. Dans bien des cas, les données toxicologiques peuvent être suffisamment cohérentes pour permettre de retenir la valeur de PT la plus basse, correspondant à une catégorie d'utilisation ou à une voie d'entrée, comme la plus représentative des effets toxicologiques de la substance relargable.

4.5 La première étape dans la détermination d'une limite admissible consiste à identifier une substance pouvant présenter un risque pour la santé. Une fois un danger sélectionné, le procédé de détermination de la limite admissible commence par la détermination des prises tolérables.

NOTE Les Normes internationales telles que l'ISO 14971 ou d'autres programmes d'identification des dangers peuvent servir à identifier des résidus potentiellement dangereux.

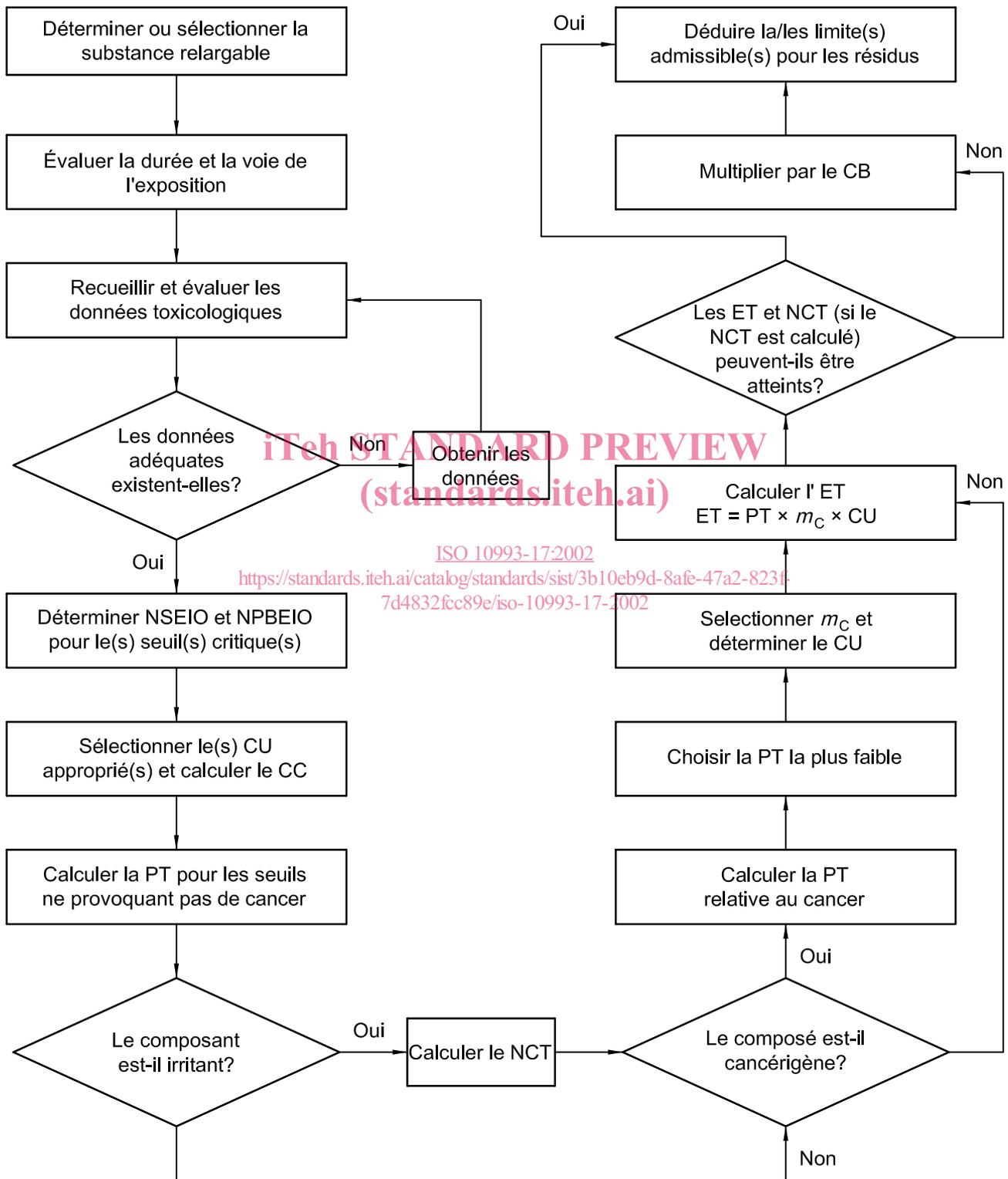


Figure 1 — Méthode de détermination des limites admissibles des substances relargables