
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

Partie 4:
**Choix des essais concernant les
interactions avec le sang**

iTeh STANDARD PREVIEW
Biological evaluation of medical devices —
Part 4: Selection of tests for interactions with blood
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-4:2002

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6ac20f76-d872-4b77-bfdb-9bb55e9df319/iso-10993-4-2002>



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 10993-4:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6ac20f76-d872-4b77-bfdb-9bb55e9df319/iso-10993-4-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6ac20f76-d872-4b77-bfdb-9bb55e9df319/iso-10993-4-2002>

© 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.org
Web www.iso.org

Version française parue en 2003

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	iv
Introduction	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	2
4 Abréviations	3
5 Types de dispositifs en contact avec le sang (classés par catégories dans l'ISO 10993-1)	4
5.1 Dispositifs sans contact	4
5.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur	4
5.3 Dispositifs implantables	5
6 Caractérisation des interactions avec le sang	5
6.1 Recommandations générales	5
6.2 Catégories de tests et d'interactions avec le sang	10
6.3 Types d'essais	12
Annexe A (informative) Évaluation préclinique des dispositifs et prothèses cardio-vasculaires	14
Annexe B (informative) Essais de laboratoire — Principes, base scientifique et interprétation	18
Annexe C (informative) Évaluation des propriétés hémolytiques des dispositifs médicaux et de leurs composants	25
Bibliographie	33

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

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition (ISO 10993-4:1992), qui a fait l'objet d'une révision technique.

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

- *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*

Des parties ultérieures concerneront les autres aspects pertinents 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 10993-4:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6ac20f76-d872-4b77-bfdb-9bb55e9df319/iso-10993-4-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6ac20f76-d872-4b77-bfdb-9bb55e9df319/iso-10993-4-2002>

Introduction

Il convient que le choix et la conception des méthodes d'essai relatives aux interactions des dispositifs médicaux avec le sang prennent en considération la conception du dispositif, les matériaux, l'utilité clinique, l'environnement d'utilisation et le bénéfice du risque. Ce niveau de spécificité ne peut être couvert que dans les normes verticales.

La source initiale pour élaborer 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 [29], chapitres 9 et 10. Cette publication a été révisée [32].

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-4:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6ac20f76-d872-4b77-bfdb-9bb55e9df319/iso-10993-4-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6ac20f76-d872-4b77-bfdb-9bb55e9df319/iso-10993-4-2002>

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 des exigences générales pour évaluer les interactions des dispositifs médicaux avec le sang.

Elle décrit

- 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 telle qu'elle est définie dans l'ISO 10993-1;
- b) les principes fondamentaux qui gouvernent l'évaluation de l'interaction des dispositifs avec le sang;
- c) la justification du choix des essais retenus conformément aux catégories spécifiques, ainsi que les principes et les bases scientifiques de ces essais.

Les exigences détaillées pour les essais ne peuvent pas être spécifiées en raison de limites de connaissance et de précision des essais relatifs aux interactions des dispositifs avec le sang. La présente partie de l'ISO 10993 décrit l'évaluation biologique en termes généraux et il se peut qu'elle ne fournisse pas nécessairement une aide suffisante concernant les méthodes d'essai relatives à un dispositif spécifique.

2 Références normatives

Les documents normatifs suivants contiennent des dispositions qui, par suite de la référence qui en est faite, constituent des dispositions valables pour la présente partie de l'ISO 10993. Pour les références datées, les amendements ou révisions ultérieurs de l'une quelconque de ces publications ne s'appliquent pas. Cependant, les parties prenantes des accords fondés sur la présente partie de l'ISO 10993 sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer les éditions les plus récentes des documents normatifs indiqués ci-après. Pour les références non datées, la dernière édition du document normatif auquel il est fait référence s'applique. Les membres de la CEI et de l'ISO possèdent le registre des Normes internationales en vigueur à un moment donné.

ISO 10993-1:1997, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais*

ISO 10993-2:1992, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 2: Exigences concernant la protection des animaux*

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 interaction sang/dispositif
toute interaction entre le sang ou un composant du sang et un dispositif, entraînant des effets sur le sang ou sur un organe ou un tissu ou sur le dispositif

NOTE De tels effets peuvent avoir ou ne pas avoir de conséquences cliniquement significatives ou indésirables. L'annexe A renferme d'autres informations sur ces interactions.

3.2 ex vivo
terme s'appliquant à un système d'essai dirigeant le sang directement d'un être humain ou d'un animal d'essai vers une enceinte d'essai se trouvant à l'extérieur du corps

NOTE Si l'on utilise un modèle animal, le sang peut retourner directement à l'animal (recirculation) ou être récupéré dans des tubes à essai pour évaluation (passage unique).

3.3 thrombose
phénomène in vivo provoquant l'occlusion partielle ou complète d'un vaisseau ou du dispositif par un thrombus

NOTE 1 La caractérisation de la thrombose comprend des méthodes ex vivo et in vivo chez les animaux ou en milieu clinique.

NOTE 2 Un thrombus est composé d'un mélange de globules rouges, de plaquettes agrégées, de fibrine et d'autres éléments cellulaires.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6ac20f76-d872-4b77-bfdb-9bb55e9df319/iso-10993-4-2002>

3.4 coagulation
phénomène résultant de l'activation de la cascade des facteurs de la coagulation

NOTE Les facteurs de la coagulation et des systèmes fibrinolytiques peuvent être mesurés après exposition aux dispositifs in vitro ou in vivo.

3.5 plaquettes
corps cellulaire sans noyau présent dans la circulation qui adhère aux surfaces et s'agrège pour former un caillot pour réduire le saignement

NOTE Les essais sur les plaquettes comprennent un comptage plaquettaire ainsi qu'une analyse de la structure et de la fonction plaquettaire. Les essais peuvent inclure une analyse des facteurs ou des composants de la surface plaquettaire, libérés à partir des plaquettes ou adhérant à la surface du dispositif.

3.6 hématologie
étude du sang, comprenant la quantification des composants cellulaires et plasmatiques du sang

3.7 système du complément
partie du système immunitaire naturel, constitué de plusieurs protéines plasmatiques, y compris des enzymes et des récepteurs cellulaires

NOTE Les molécules effectrices produites à partir des composants du complément sont impliquées dans les processus d'inflammation, de phagocytose et de lyse cellulaire.

4 Abréviations

Bb	produit de la voie alterne de l'activation du complément
β -TG	bêta-thromboglobuline
C4d	produit de la voie classique de l'activation du complément
C3a, C5a	produits de dégradation du complément (activé) à partir de C3 et de C5
CD62L	L-sélectine
CH-50	50% du complément hémolytique total
CT	tomographie assistée par ordinateur
Dimère-D	produits de dégradation spécifique de la fibrine
ECMO	oxygénateur extracorporel à membrane
ELISA	dosage immunoenzymatique
ME	microscopie électronique
FDP	produits de dégradation de la fibrine/du fibrinogène
FPA	fibrinopeptide A
F ₁₊₂	fragment 1 + 2 d'activation de la prothrombine
iC3b	produit de l'activation centrale du complément C
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
PRP	plasma riche en plaquettes
PT	temps de prothrombine
PTT	temps partiel de thromboplastine
P-sélectine	récepteur membranaire exposé lors des réactions d'excrétion des plaquettes ou des cellules endothéliales
RIA	dosage radioimmunologique
S-12	anticorps monoclonal reconnaissant le composé P de la membrane des granules alpha exposé durant la réaction d'excrétion à partir des plaquettes
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

5 Types de dispositifs en contact avec le sang (classés par catégories dans l'ISO 10993-1)

5.1 Dispositifs sans contact

Les dispositifs de diagnostic in vitro sont, par exemple, des dispositifs sans contact.

5.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur

Il s'agit de dispositifs qui sont en contact avec le sang circulant et en connexion avec le système vasculaire. L'ISO 10993-1 donne des exemples non limitatifs:

a) Les dispositifs communiquant avec l'extérieur qui sont en contact indirect avec le sang circulant incluent, sans s'y limiter, les éléments suivants:

- canules;
- ensembles d'extension;
- dispositifs de recueil du sang;
- dispositifs de stockage et d'administration du sang et des produits sanguins (par exemple tubes, aiguilles et sacs);
- économiseurs de cellules.

b) Les dispositifs communiquant avec l'extérieur qui sont en contact avec le sang circulant incluent, sans s'y limiter, les éléments suivants:

- dispositifs d'athérectomie;
- moniteurs sanguins;
- cathéters;
- guides;
- endoscopes intravasculaires;
- ultrason intravasculaire;
- systèmes laser intravasculaires;
- cathéters de perfusion coronariens;
- circuit de circulation extracorporelle;
- oxygénateurs extracorporels à membrane;

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/6ac20f76-d872-4b77-bfdb-2b559d3195e1/iso-10993-4-2002>

- équipement d'hémodialyse/hémofiltration;
- équipement d'aphérèse donneur et thérapeutique;
- dispositifs pour l'absorption de substances spécifiques à partir du sang;
- dispositifs pour cardiologie interventionnelle et dispositifs vasculaires;
- systèmes percutanés d'assistance circulatoire.

5.3 Dispositifs implantables

Il s'agit de dispositifs placés en grande partie ou entièrement dans le système vasculaire. La liste d'exemples suivante n'est pas limitative.

- anneaux d'annuloplastie;
- valves cardiaques mécaniques ou tissulaires;
- greffes vasculaires prothétiques ou tissulaires;
- dispositifs d'assistance circulatoire (dispositifs d'assistance ventriculaire, cœurs artificiels, pompes intra-aortiques à ballonnet);
- filtres pour la veine cave inférieure;
- dispositifs d'embolisation;
- greffes endovasculaires;
- défibrillateurs et défibrillateurs cardioverters implantables;
- stents;
- shunts artérioveineux;
- moniteurs sanguins;
- cathéters internes d'administration d'agents médicamenteux;
- électrodes pacemakers;
- oxygénateurs intravasculaires à membrane (poumons artificiels);
- filtres leucocytaires.

6 Caractérisation des interactions avec le sang

6.1 Recommandations générales

6.1.1 La Figure 1 représente un arbre de décision qui fournit les lignes directrices pour déterminer si les essais concernant l'interaction avec le sang sont nécessaires.

La caractérisation des interactions avec le sang peut être classée en cinq catégories, en se fondant sur le processus primaire ou sur le système mesuré.

Les Tableaux 1 et 2 donnent des exemples de dispositifs en contact avec le sang circulant et les catégories d'essais appropriées.

NOTE Étant donné qu'il s'agit d'une Norme internationale horizontale, une approche rationnelle peut justifier le choix d'une catégorie selon le dispositif à caractériser. La méthode préférée pour cette caractérisation est l'essai relatif à la thrombose. Dans de nombreux cas, il peut y avoir des raisons de remplacer l'essai relatif à la thrombose par une combinaison d'essais portant sur la coagulation, les plaquettes, l'hématologie et le système du complément.

Pour les dispositifs médicaux faisant l'objet d'une Norme internationale particulière (norme verticale), les exigences en matière d'évaluation biologique et les méthodes d'essai spécifiées dans la norme en question doivent prévaloir sur les exigences générales indiquées dans la présente partie de l'ISO 10993.

6.1.2 Dans la mesure du possible, les essais doivent utiliser un modèle ou un système approprié qui simule la géométrie et les conditions d'utilisation cliniques du dispositif au contact du sang, telles que la durée du contact, la température, les conditions stériles et les conditions de débit. Pour les dispositifs ayant une géométrie définie, le rapport du paramètre d'essai (concentration par unité de volume) à la superficie exposée (cm^2) doit être évalué.

Il convient de ne soumettre à essai que les parties en contact avec le sang. Il convient que les méthodes et paramètres sélectionnés soient conformes à l'état de l'art.

6.1.3 Des contrôles doivent être utilisés, hormis les cas où leur non mise en œuvre peut être justifiée. Dans la mesure du possible, il convient que les essais incluent un dispositif approprié déjà utilisé en clinique ou des matériaux de référence bien caractérisés [7].

Il convient que les matériaux de référence utilisés incluent des contrôles négatifs et positifs. Tous les matériaux et dispositifs soumis aux essais doivent être conformes aux spécifications de contrôle et d'assurance qualité du fabricant et du laboratoire d'essai. Leur origine, le fabricant, leur classe et type doivent être identifiés.

6.1.4 Des essais sur des matériaux susceptibles d'être utilisés comme composants d'un dispositif peuvent être effectués à des fins de sélection. De tels essais préliminaires ne dispensent pas de l'exigence de soumettre à essai le dispositif dans son ensemble ou le composant du dispositif, dans des conditions simulant ou amplifiant son application clinique.

6.1.5 Il se peut que les essais qui ne simulent pas les conditions d'utilisation d'un dispositif ne prédisent pas avec précision la nature des interactions entre le sang et le dispositif qui peuvent se produire lors des applications cliniques. 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 [25], [26].

6.1.6 Compte tenu de ces considérations, il convient que les dispositifs dont l'utilisation se fera ex vivo (en communication externe) soient soumis à des essais ex vivo et ceux destinés à une utilisation in vivo (implants) soient soumis à des essais in vivo chez un modèle animal simulant les conditions de l'utilisation clinique autant que possible.

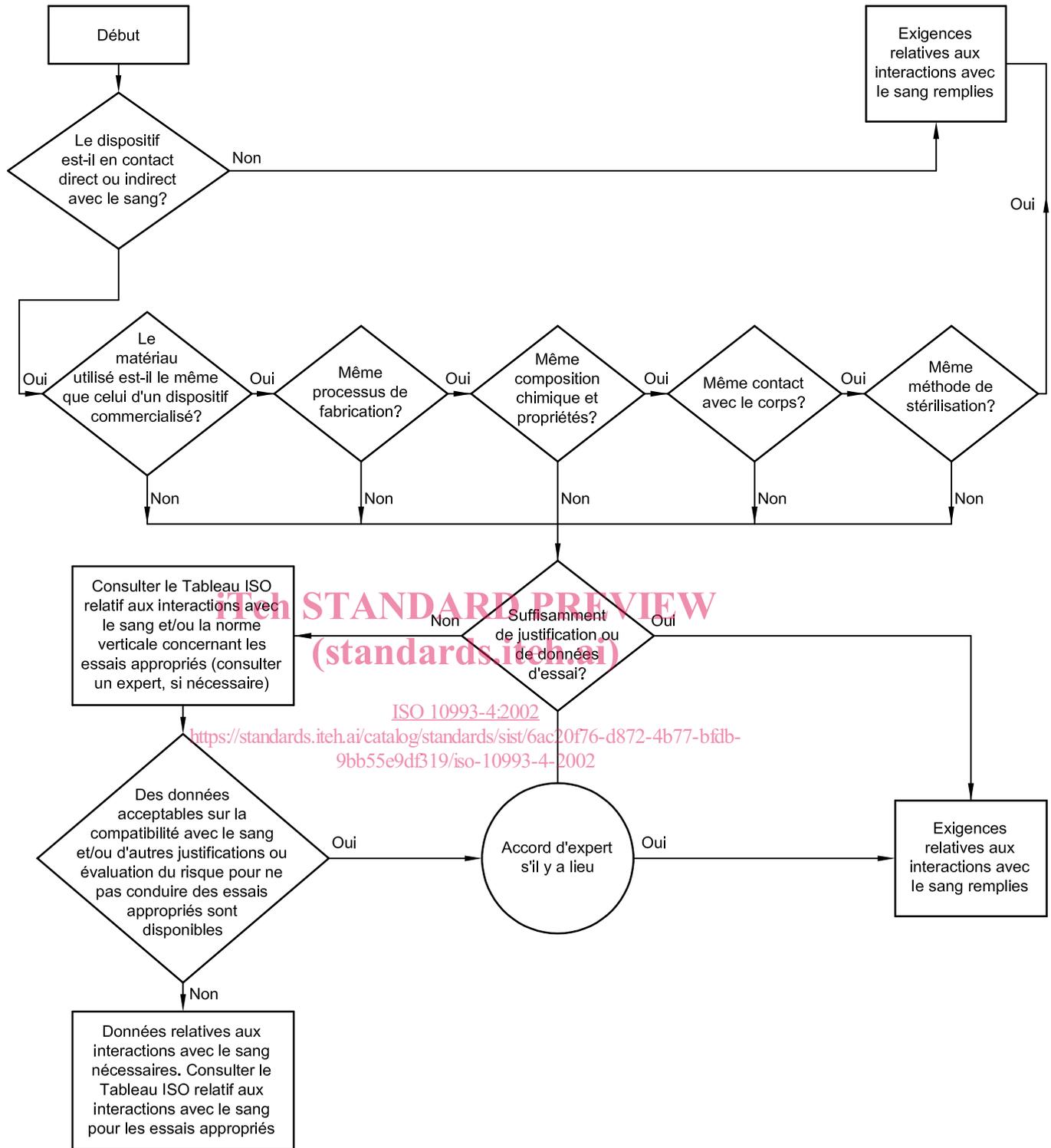


Figure 1 — Organigramme visant à déterminer si des essais relatifs à l'interaction avec le sang sont nécessaires