
Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Directives relatives à la conduite d'une évaluation biologique au sein d'un procédé de management du risque

Biological evaluation of medical devices — Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process
(standards.iteh.ai)

[ISO/TR 15499:2012](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0cbe4c07-5ae0-42ad-9186-5de59971103e/iso-tr-15499-2012)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0cbe4c07-5ae0-42ad-9186-5de59971103e/iso-tr-15499-2012>



iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO/TR 15499:2012

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0cbe4c07-5ae0-42ad-9186-5de59971103e/iso-tr-15499-2012>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2012

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

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	iv
Introduction	v
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
4 L'évaluation biologique comme pratique de gestion des risques	2
4.1 Généralités.....	2
4.2 Le plan d'évaluation biologique.....	3
5 Recommandation sur la gestion des risques	4
5.1 Appréciation du risque.....	4
5.2 Maîtrise du risque.....	7
5.3 Évaluation de l'acceptabilité du risque résiduel.....	7
5.4 Surveillance postproduction.....	8
6 Recommandations relatives aux particularités de l'évaluation biologique	8
6.1 Caractérisation matérielle.....	8
6.2 Évaluation biologique.....	9
6.3 Considérations sur les essais de dispositif.....	9
6.4 Évaluation de sécurité biologique.....	10
6.5 Lignes directrices générales.....	12
Bibliographie	14

ITeCh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO/TR 15499:2012](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0cbe4c07-5ae0-42ad-9186-5de59971103e/iso-tr-15499-2012)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0cbe4c07-5ae0-42ad-9186-5de59971103e/iso-tr-15499-2012>

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 2.

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.

Exceptionnellement, lorsqu'un comité technique a réuni des données de nature différente de celles qui sont normalement publiées comme Normes internationales (ceci pouvant comprendre des informations sur l'état de la technique par exemple), il peut décider, à la majorité simple de ses membres, de publier un Rapport technique. Les Rapports techniques sont de nature purement informative et ne doivent pas nécessairement être révisés avant que les données fournies ne soient plus jugées valables ou utiles.

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments du présent document 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/TR 15499 a été élaboré par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

[ISO/TR 15499:2012](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0cbe4c07-5ae0-42ad-9186-5de59971103e/iso-tr-15499-2012)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0cbe4c07-5ae0-42ad-9186-5de59971103e/iso-tr-15499-2012>

Introduction

0.1 Généralités

Le présent Rapport technique donne des indications pour réaliser l'évaluation biologique des dispositifs médicaux conformément aux exigences de l'ISO 10993-1. En effet, bien que l'ISO 10993-1 dresse un cadre général d'évaluation biologique des dispositifs médicaux, des directives plus détaillées peuvent être utiles dans l'application pratique de la norme. C'est pourquoi le présent Rapport technique a été élaboré à l'attention des utilisateurs de l'ISO 10993-1. Ces directives peuvent servir à mieux comprendre les exigences de l'ISO 10993-1 et à illustrer la diversité des méthodes et approches possibles pour satisfaire aux exigences de l'ISO 10993-1.

L'évaluation biologique est une vérification de conception s'inscrivant dans le contexte plus large des processus de gestion des risques. C'est pourquoi le présent Rapport technique comporte des recommandations pour l'application de l'ISO 10993-1 dans le cadre de processus de gestion des risques conformes à l'ISO 14971. Il décrit les concepts et méthodes envisageables dans l'établissement et l'entretien d'un processus de gestion des risques pour l'évaluation biologique dans le cadre de l'évaluation globale et du développement d'un dispositif médical.

À mesure que la connaissance scientifique fait progresser notre compréhension des mécanismes fondamentaux des réponses tissulaires, l'évaluation biologique peut se fonder sur l'étude de données scientifiques reconnues et pertinentes ainsi que sur l'analyse chimique et les essais *in vitro*, puis *in vivo* le cas échéant. L'ISO 10993-1 précise un cadre pour l'établissement d'une évaluation biologique qui réduit le nombre et l'exposition des animaux d'essai en donnant la préférence aux analyses chimiques des composants et aux modèles *in vitro*, dans les situations où ces méthodes donnent des informations aussi pertinentes que les modèles *in vivo*. Le choix des approches pour un dispositif médical donné dépend de la nature du dispositif, de la disponibilité en données scientifiques pertinentes et de l'appréciation des risques.

Lors de l'appréciation de l'applicabilité des recommandations du présent Rapport technique, il convient de tenir compte des directives et exigences réglementaires en vigueur.

Une organisation peut volontairement incorporer les recommandations de ce Rapport technique, en tout ou partie, dans son processus de gestion des risques.

Les recommandations du présent Rapport technique peuvent également constituer des informations utiles aux représentants des évaluateurs de processus de gestion des risques, aux organismes d'évaluation de la conformité et aux organismes d'application des réglementations.

0.2 Relation avec d'autres normes, directives et exigences réglementaires

La relation entre l'ISO 10993-1, le présent Rapport technique et les normes relatives à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux et à la gestion globale des risques est résumée comme suit:

- le présent Rapport technique fournit des recommandations d'application de l'ISO 10993-1;
- l'évaluation biologique est une composante de l'évaluation des risques et le présent Rapport technique comprend des recommandations sur l'application de l'ISO 14971 à la réalisation d'une évaluation biologique.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO/TR 15499:2012](#)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0cbe4c07-5ae0-42ad-9186-5de59971103e/iso-tr-15499-2012>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Directives relatives à la conduite d'une évaluation biologique au sein d'un procédé de management du risque

1 Domaine d'application

Le présent Rapport technique s'applique à la réalisation d'évaluations biologiques de dispositifs médicaux conformément aux exigences de l'ISO 10993-1. Il ne complète ni ne modifie aucunement les exigences de l'ISO 10993-1. Il ne comporte par ailleurs aucune exigence devant servir de fondement à une inspection réglementaire ou à une activité de contrôle en vue d'une certification.

Les directives ici énoncées sont applicables à toute évaluation biologique, pour tout type de dispositif médical, y compris les dispositifs médicaux actifs, inactifs, implantables et non implantables.

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 10993-1:2009, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

3 Termes et définitions

[ISO/TR 15499:2012](#)

[http://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0cbe4c07-5ae0-42ad-9186-5de59971103e/iso-tr-15499-2012](#)

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 10993-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1

biocompatibilité

aptitude d'un matériau à produire une réponse appropriée de l'hôte dans une application donnée

3.2

risque biologique

potentiel d'une substance à causer un dommage pour la santé de par sa toxicité

3.3

sécurité biologique

absence de risque biologique inacceptable

3.4

appréciation du risque

processus englobant une analyse du risque et une évaluation du risque

[SOURCE: Guide ISO/CEI 51:1999, 3.12]

3.5

évaluation du risque

processus de comparaison des risques estimés avec les critères de risque donnés afin de déterminer l'acceptabilité du risque

[SOURCE: ISO 14971:2007, 2.21]

3.6

gestion des risques

application systématique de politiques, modes opératoires et pratiques de gestion aux tâches d'analyse, d'évaluation, de suivi et de maîtrise du risque

[SOURCE: ISO 14971:2007, 2.22]

3.7

danger toxicologique

potentiel d'un composé ou matériau à provoquer une réaction biologique néfaste, tenant compte de la nature de la réaction et de la dose nécessaire à son déclenchement

3.8

risque toxicologique

probabilité qu'une réaction néfaste d'un certain degré se produise suite à un niveau d'exposition spécifié

3.9

analyse du risque

utilisation des informations disponibles pour identifier les phénomènes dangereux et estimer le risque

[SOURCE: ISO 14971:2007, 2.17, modifiée]

4 L'évaluation biologique comme pratique de gestion des risques

4.1 Généralités

iTeh STANDARD PREVIEW

L'ISO 10993-1:2009, B.2.2.2, décrit un processus continu par lequel un fabricant peut identifier les risques biologiques liés aux dispositifs médicaux, estimer et évaluer ces risques, les contrôler et surveiller l'efficacité du contrôle. Une protection adaptée du patient par estimation du rapport risque/bénéfice des dispositifs médicaux est un élément essentiel de ce plan d'évaluation biologique. Le gain pour un patient procuré par l'emploi de dispositifs médicaux implique l'acceptation de risques potentiels. Ces risques varient en fonction de la nature et de l'emploi prévu du dispositif médical en question. Le niveau de risque acceptable pour un dispositif donné dépend donc du bénéfice escompté de son utilisation.

La prise en compte du risque biologique (toxicologique) n'est qu'un seul aspect de l'appréciation du risque d'un dispositif médical, dont il convient qu'elle considère tous les aspects d'un risque. Dans certains cas, il peut être tout particulièrement nécessaire de considérer les avantages relatifs de matériaux ayant des profils de sécurité biologique différents au regard de certaines autres caractéristiques. Par exemple, il peut arriver que le matériau le plus sûr biologiquement à disposition ait une résistance mécanique inacceptable, auquel cas il devient nécessaire d'examiner si d'autres matériaux plus résistants ont une sécurité biologique acceptable. Il est essentiel que l'évaluation biologique soit menée dans le cadre de l'appréciation globale du risque nécessaire à la conception et à l'élaboration du dispositif médical.

Le choix des matériaux et l'analyse des risques font partie intégrante du processus de conception des dispositifs médicaux. Le choix des matériaux joue un rôle crucial dans l'évaluation de la sécurité biologique et, approché de façon systémique, il permet la collecte de données pertinentes. Conformément à l'ISO 9001 et à l'ISO 14971, il convient que les critères définissant le risque biologique (toxicologique) acceptable soient définis au début du processus de conception. Les variations du matériau initial, de la formulation et du traitement pouvant influencer sur la biocompatibilité du produit final, il convient que ces considérations soient aussi intégrées à l'appréciation du risque. Il est recommandé que l'évaluation de la sécurité biologique soit conçue et réalisée pour démontrer le respect de certains critères de sécurité donnés. Cette évaluation est une composante du plan de gestion des risques incluant l'identification de tous les dangers et l'estimation des risques associés. Une bonne appréciation des risques exige la caractérisation des dangers et expositions toxicologiques.

La caractérisation du matériau est un des principaux composants de l'identification des dangers. On peut identifier les étapes suivantes:

- définir et caractériser chaque matériau, y compris les matériaux alternatifs adaptés;

- identifier les dangers liés aux matériaux, additifs, auxiliaires de fabrication, etc.;
- identifier l'effet potentiel de la transformation (par exemple les interactions chimiques entre des matériaux ou la stérilisation finale du produit) sur les substances chimiques présentes dans le produit fini;
- identifier les substances chimiques susceptibles d'être libérées lors de l'utilisation du produit (par exemple les produits de dégradation intermédiaires ou finaux d'un implant dégradable);
- estimer l'exposition du patient (quantités totales ou cliniquement disponibles);
- passer en revue les données toxicologiques et autres données biologiques de sécurité (publiées/disponibles).

Les informations relatives à la sécurité biologique à passer en revue peuvent comprendre:

- les données toxicologiques sur les matériaux de composition;
- les informations sur l'historique d'utilisation des matériaux/composants;
- les résultats d'essais de sécurité biologique.

Il convient alors d'évaluer les risques posés par les dangers identifiés. À ce niveau, il devrait être possible de déterminer si le matériau présente un risque toxicologique exagéré.

Si les données permettent de conclure que les risques restent acceptables, alors aucun essai de toxicité supplémentaire n'est requis. Les essais sont également injustifiés si les risques se révèlent inacceptables. Lorsque les données existantes sont insuffisantes, il convient d'obtenir des informations supplémentaires. L'objectif des essais est d'obtenir des données additionnelles permettant de conclure. Il est par conséquent recommandé que la justification des essais repose sur une analyse des risques indiqués par les données déjà disponibles.

Il convient d'analyser les résultats de tout essai. Il est recommandé que les rapports d'essai comprennent une preuve descriptive, une analyse des conclusions et une évaluation qualitative de leur acceptabilité.

Il convient que l'évaluateur détermine si les informations disponibles sont suffisantes pour répondre à l'objectif de l'évaluation de la sécurité biologique et, si c'est le cas, qu'il documente la manière dont la conclusion sur la sécurité a été atteinte; y compris la justification de chaque décision et l'impact des résultats d'essai, ainsi que les autres informations sur l'évaluation.

L'évaluation indique l'identité et l'importance de tous les indices et souligne le fondement scientifique des conclusions générales de façon précise, claire et transparente. Il est essentiel que les facteurs amenant aux conclusions soient entièrement exposés, avec des justifications concises et précises pour chaque jugement, ainsi qu'avec une identification et une discussion des incertitudes inhérentes à chaque décision.

Les composants de la gestion des risques sont résumés à la Figure 1 (issue de l'ISO 14971). Les différents éléments d'un processus d'évaluation biologique peuvent être considérés en termes d'éléments du processus global de gestion des risques.

En résumé, il est recommandé de considérer l'évaluation biologique comme un élément de la pratique de gestion des risques et, par conséquent, il convient que l'évaluation biologique d'un dispositif médical vise à satisfaire aux exigences de l'ISO 10993-1 et de l'ISO 14971.

4.2 Le plan d'évaluation biologique

L'ISO 14971:2007, 3.4, exige que les activités de gestion des risques soient planifiées par avance. L'évaluation biologique étant une activité de gestion des risques, un plan d'évaluation biologique est requis et il fait partie intégrante du plan de gestion des risques. Il est rappelé que le simple fait de prévoir des essais pour tous les aspects toxicologiques identifiés dans le Tableau A.1 de l'ISO 10993-1:2009

ne satisfait pas aux exigences de l'ISO 14971 et de l'ISO 10993-1. Il convient que le plan d'évaluation biologique soit établi par une équipe compétente et expérimentée et qu'il comprenne au moins:

- des dispositions permettant de collecter les informations nécessaires dans la littérature publiée (y compris les sources d'informations et stratégies de recherche), les données internes et du fournisseur, ainsi que celles provenant d'autres sources, pour réaliser une analyse du risque;
- des dispositions pour réaliser l'évaluation, y compris le besoin d'une compétence technique spéciale correspondant à l'application particulière du dispositif;
- des dispositions d'examen et approbation du plan dans le cadre du processus global de maîtrise de la conception;
- des dispositions pour l'examen des conclusions finales de l'évaluation et pour l'approbation de tout programme d'essai nécessaire;
- des dispositions pour l'examen et l'approbation finale des conclusions de l'appréciation du risque biologique, y compris les mesures de maîtrise du risque appliquées, la documentation sur tout risque résiduel et la communication des risques résiduels par des voies telles que l'étiquetage du produit.

5 Recommandation sur la gestion des risques

5.1 Appréciation du risque

5.1.1 Introduction

iTeh STANDARD PREVIEW

(standards.iteh.ai)

L'appréciation du risque est la combinaison des processus d'analyse du risque, dans lequel les risques sont identifiés et estimés, et d'évaluation du risque, dans lequel les risques sont évalués afin d'identifier ceux nécessitant une atténuation (maîtrise du risque).

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/0cbe4c07-5ae0-42ad-9186-5de59971103e/iso-tr-15499-2012>

5.1.2 Analyse du risque

L'analyse du risque consiste à identifier les dangers particuliers et à estimer leur importance. Dans une évaluation biologique, elle correspond à la prise en compte de la potentielle toxicité des matériaux constitutifs et de leurs modes d'exposition. Il convient que des analyses de risque soient méthodiquement menées au moyen d'estimations des risques pour chaque matériau/composant, pour chaque mode d'exposition et pour chaque effet toxicologique.

L'analyse du risque commence, par conséquent, par l'identification et la caractérisation des matériaux et composants du dispositif en contact direct et indirect avec le patient. Il est recommandé qu'elle soit effectuée sur la forme finie du dispositif après fabrication, en tenant compte de la présence de tout additif de fabrication, auxiliaire de transformation ou autre contaminant potentiel – tel que des résidus d'agent stérilisant. Il est également recommandé de tenir compte des effets du processus de transformation sur la composition et la chimie des matériaux (y compris les effets de corps et de surface). En particulier, lorsque des ingrédients réactifs ou dangereux ont été utilisés dans, ou peuvent être formés par, la production, la transformation, le stockage ou la dégradation d'un matériau, il convient de prendre en compte la possibilité de présence de résidus toxiques. Tout comme il convient de prendre en compte le potentiel d'interactions avec des contaminants présents, ou ayant été introduits, dans les matériaux d'emballage.

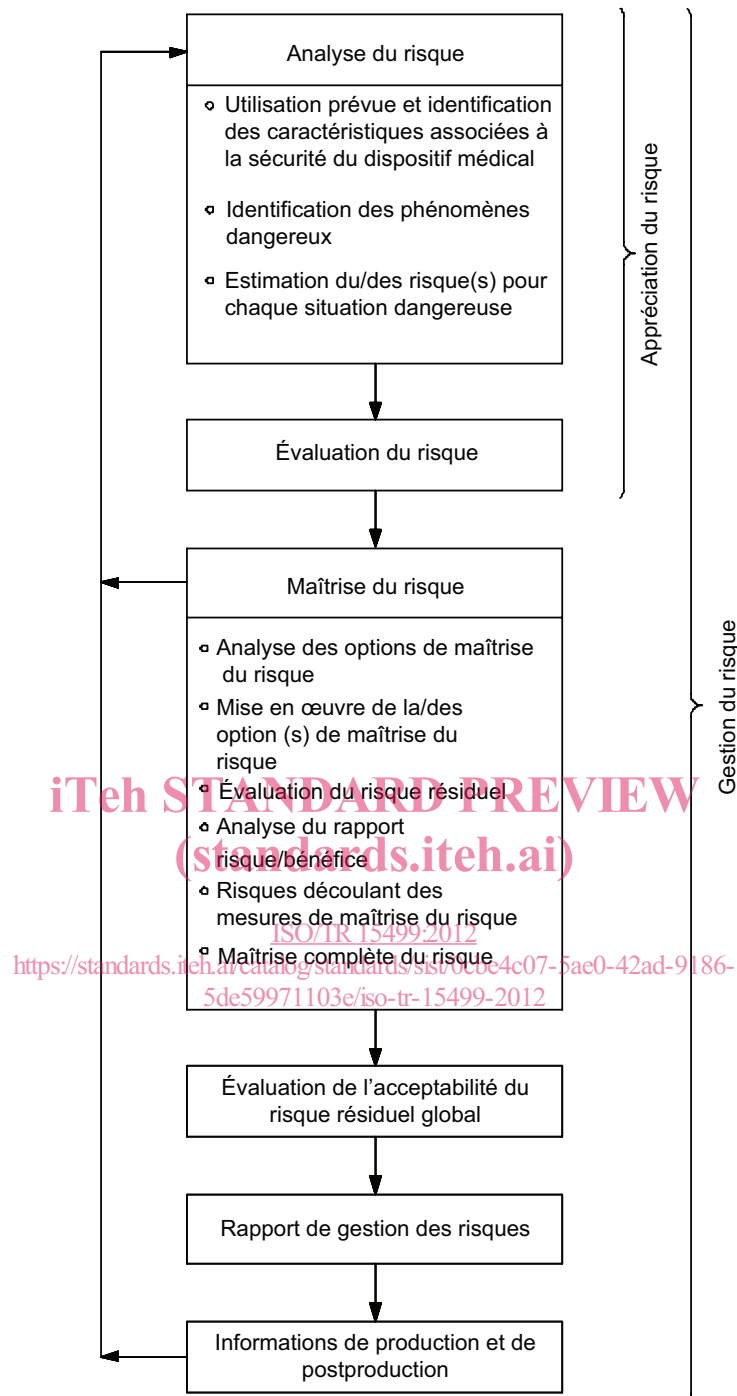


Figure 1 — Représentation schématique du processus de gestion des risques (issue de l'ISO 14971)

Les propriétés physico-chimiques des matériaux ont une influence sur la sécurité biologique et doivent par conséquent être identifiées à ce stade. Elles peuvent être un ou plusieurs des éléments suivants:

- de l'usure, de la contrainte, de la fatigue, en particulier pour les dispositifs porteurs tels que des prothèses articulaires totales et la production de particules ou la dégradation du matériau afférentes;
- des frottements et les irritations associées; par exemple dans des applications telles que des cathéters;
- des interactions entre des matériaux combinés (interactions chimiques); par exemple des souplesses différentes, de la corrosion galvanique, de l'abrasion;