

NORME
INTERNATIONALE

ISO
10993-18

Deuxième édition
2020-01

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

**Partie 18:
Caractérisation chimique des
matériaux des dispositifs médicaux
au sein d'un processus de gestion du
risque**

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

Biological evaluation of medical devices —

*Part 18: Chemical characterization of medical device materials within
a risk management process*

ISO 10993-18:2020
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f15bb6c-0eb0-4d12-a972-2c7592c1a52a/iso-10993-18-2020>



Numéro de référence
ISO 10993-18:2020(F)

© ISO 2020

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-18:2020](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f15bb6c-0eb0-4d12-a972-2c7592c1a52a/iso-10993-18-2020)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f15bb6c-0eb0-4d12-a972-2c7592c1a52a/iso-10993-18-2020>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2020

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, 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, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Genève
Tél.: +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.....	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	2
4 Symboles et abréviations	6
5 Mode opératoire de caractérisation	7
5.1 Généralités.....	7
5.2 Établir la configuration du dispositif médical et la composition des matériaux.....	11
5.2.1 Généralités.....	11
5.2.2 Collecte d'informations.....	12
5.2.3 Génération d'informations.....	12
5.3 Évaluer l'équivalence d'un matériau/constituant chimique par rapport à un matériau ou un dispositif médical dont l'utilisation clinique est établie.....	13
5.4 Évaluer l'hypothèse de relargage chimique la plus défavorable fondée sur l'exposition totale aux constituants chimiques du dispositif médical.....	14
5.4.1 Détermination de l'hypothèse de relargage chimique la plus défavorable.....	14
5.4.2 Évaluation de l'hypothèse de relargage chimique la plus défavorable.....	14
5.5 Déterminer un seuil d'évaluation analytique.....	15
5.6 Estimer le relargage chimique — Réalisation de l'étude d'extraction.....	15
5.7 Évaluer le relargage chimique estimé (profil des produits extractibles).....	18
5.8 Déterminer le relargage chimique réel — Réalisation d'une étude sur les produits relargables.....	18
5.9 Évaluer le relargage chimique réel — Profil des produits relargables.....	20
5.10 Sortir du processus de caractérisation chimique.....	20
6 Paramètres et méthodes de caractérisation chimique	20
6.1 Généralités.....	20
6.2 Composition des matériaux.....	21
6.3 Produits extractibles et relargables.....	22
6.4 Composition ou configuration structurelle.....	24
6.5 Méthodes analytiques.....	26
7 Établissement de rapports sur les données de caractérisation chimique	27
Annexe A (informative) Principes généraux de caractérisation chimique	29
Annexe B (informative) Sources d'information pour la caractérisation chimique	33
Annexe C (informative) Principes relatifs à l'établissement de l'équivalence biologique	37
Annexe D (informative) Principes d'extraction de l'échantillon	40
Annexe E (informative) Calcul et application du seuil d'évaluation analytique (AET)	54
Annexe F (informative) Qualification des méthodes analytiques utilisées pour les substances extractibles/relargables	63
Annexe G (informative) Détails des rapports relatifs aux méthodes analytiques et aux données chimiques	66
Bibliographie	69

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 (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient en particulier de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

L'attention est attirée 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. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou dans la liste des déclarations de brevets reçues par l'ISO (voir www.iso.org/brevets).

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir le lien suivant: www.iso.org/iso/fr/avant-propos.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*.

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition (ISO 10993-18:2005), qui a fait l'objet d'une révision technique.

Les principales modifications par rapport à l'édition précédente sont les suivantes:

- une plus grande intégration et une meilleure harmonisation avec l'ISO 10993-1, l'ISO 10993-12, et l'ISO 10993-17;
 - un logigramme du processus de caractérisation chimique revu et élargi;
 - une explication approfondie des raisons pour lesquelles les essais analytiques ne sont pas nécessairement requis;
 - l'ajout de plusieurs définitions (par exemple, configuration de dispositif médical, matériaux constitutifs, composition du matériau);
 - des méthodes d'essai clarifiées propres à la caractérisation chimique (c'est-à-dire, identification des dangers liés à la digestion et à la dissolution);
- f) l'ajout d'une discussion sur les considérations relatives à la qualification des méthodes analytiques;
- g) l'ajout d'annexes informatives concernant les principes généraux, les considérations relatives à l'extraction par solvant et le seuil d'évaluation analytique [AET (Analytic Évaluation Threshold); seuil de concentration au-dessous duquel l'identification des produits extractibles et relargables n'est pas nécessaire].

Une liste de toutes les parties de la série ISO 10993 se trouve sur le site web de l'ISO.

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse www.iso.org/fr/members.html.

**iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)**

ISO 10993-18:2020

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f15bb6c-0eb0-4d12-a972-2c7592c1a52a/iso-10993-18-2020>

Introduction

L'ISO 10993-1 sert de cadre à l'établissement d'une évaluation biologique qui, à mesure que les connaissances scientifiques nous permettent de mieux comprendre les mécanismes de base des réponses tissulaires, réduit le nombre et l'exposition des animaux d'essai. Dans les situations encadrées par un processus d'évaluation des risques, on privilégiera l'évaluation des propriétés chimiques/physiques et les essais par modèles *in vitro*. Ces méthodes sont utilisées lorsque les résultats fournissent des informations aussi pertinentes que celles obtenues à partir de modèles *in vivo*.

La procédure de caractérisation et les logigrammes qui y sont associés s'appuient sur les principes énoncés dans l'ISO 10993-1, à savoir que le processus d'évaluation biologique et d'évaluation des risques est le plus efficace et le plus efficace s'il est fondé sur la quantité minimale d'informations chimiques acceptables et nécessaires permettant d'établir qu'un dispositif médical présente un risque acceptable pour la santé.

Le paragraphe 4.2 de l'ISO 10993-1:2018 établit que lors du choix des matériaux à utiliser pour la fabrication des dispositifs médicaux, la première considération doit être l'adéquation à l'objectif, en tenant compte des caractéristiques et des propriétés du matériau, notamment les propriétés chimiques, toxicologiques, physiques, électriques, morphologiques et mécaniques. De plus, le paragraphe 6.1 de l'ISO 10993-1:2018 stipule que la collecte d'informations physiques et chimiques sur le dispositif médical ou le composant représente une première étape cruciale du processus d'évaluation biologique et du processus associé de caractérisation du matériau.

Pour finir, l'ISO 10993-1:2018 et, par référence, l'ISO 14971 soulignent qu'une analyse des risques biologiques dépend de ce que l'on sait de la formulation du matériau, des données de sécurité précliniques et cliniques et des données toxicologiques existantes, ainsi que de la nature et de la durée du contact du dispositif médical avec le corps.

Les exigences spécifiées dans le présent document visent à regrouper les informations suivantes, utiles pour prédire la réponse biologique aux matériaux tels que représentés dans le produit final:

- les identités et quantités, selon les besoins, des matériaux constitutifs du dispositif médical (configuration du dispositif);
- les identités et quantités, selon les besoins, des constituants chimiques dans chaque matériau constitutif (composition du matériau);
- les identités et quantités, selon les besoins, des substances chimiques utilisées dans le processus de fabrication du dispositif médical, y compris les adjuvants et les résidus liés à la fabrication;
- le potentiel du dispositif médical et/ou de ses matériaux constitutifs à libérer des substances chimiques auxquelles un individu potentiellement affecté pourrait être exposé dans des conditions d'utilisation clinique.

La composition des matériaux constitutifs est principalement établie par les fournisseurs de ces matériaux. La composition peut évoluer au cours de la fabrication d'un dispositif médical. D'autres caractéristiques liées au dispositif médical sont principalement établies par les fournisseurs des composants ou les fabricants des dispositifs afin de se conformer aux exigences de performance et de qualité que doit respecter le dispositif médical fini, ainsi qu'aux processus de production, de stockage et de distribution subis par le dispositif médical.

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 18:

Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque

1 Domaine d'application

Le présent document définit un cadre pour l'identification et, si nécessaire, la quantification des constituants d'un dispositif médical, qui permette l'identification des dangers biologiques ainsi que l'estimation et la maîtrise des risques biologiques liés aux constituants des matériaux, en utilisant une approche généralement progressive de la caractérisation chimique qui peut englober un ou plusieurs des éléments suivants:

- l'identification de ses matériaux constitutifs (configuration du dispositif médical);
- la caractérisation des matériaux constitutifs via l'identification et la quantification de leurs constituants chimiques (composition du matériau);
- la caractérisation du dispositif médical concernant les substances chimiques introduites au cours de la fabrication (par exemple, agents de démoulage, contaminants du procédé, résidus de stérilisation);
- l'estimation (dans les conditions d'extraction en laboratoire) du potentiel du dispositif médical, ou de ses matériaux constitutifs, à libérer des substances chimiques dans des conditions d'utilisation clinique (produits extractibles);
- le dosage des substances chimiques libérées par un dispositif médical dans les conditions d'utilisation clinique qui lui sont propres (produits relargables).

Le présent document peut également être utilisé pour la caractérisation chimique (par exemple, l'identification et/ou la quantification) des produits de dégradation. Les informations relatives aux autres aspects de l'appréciation de la dégradation sont fournies dans l'ISO 10993-9, ISO 10993-13, l'ISO 10993-14 et l'ISO 10993-15.

La série ISO 10993 est applicable lorsque le matériau ou le dispositif médical est en contact direct ou indirect avec le corps (voir l'ISO 10993-1 pour une catégorisation suivant la nature du contact avec le corps du patient).

Le présent document s'adresse aux fournisseurs de matériaux et aux fabricants de dispositifs médicaux, en vue d'étayer une évaluation biologique.

2 Références normatives

Les documents suivants cités dans le texte constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences 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, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO 10993-17, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 17: Établissement des limites admissibles des substances relargables*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les définitions données dans l'ISO 10993-1 ainsi que les suivantes s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

- ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <http://www.electropedia.org/>

3.1 extraction accélérée

extraction dont la durée est plus courte que la durée d'utilisation clinique mais dont les conditions n'entraînent aucun changement chimique pour les substances extraites

Note 1 à l'article: Voir aussi [Annexe D](#).

3.2 seuil d'évaluation analytique AET

seuil au-dessous duquel l'analyste n'est pas tenu d'identifier ou de quantifier les produits relargables ou extractibles ou de les signaler en vue d'une éventuelle évaluation toxicologique

Note 1 à l'article: Voir [Annexe E](#).

3.3 analytiquement favorable

situation dans laquelle un solvant d'extraction peut être évalué directement à l'aide de méthodes analytiques généralement disponibles, avec la sensibilité et la sélectivité nécessaires pour obtenir un seuil de rapport désigné tel que l'AET

3.4 méthode de sélection analytique

méthode dont l'objectif est de découvrir, d'identifier et d'estimer semi-quantitativement la concentration de l'ensemble des analytes pertinents dans un échantillon d'essai au-delà d'un seuil de rapport établi (tel que l'AET)

3.5 méthode de ciblage analytique

méthode dont l'objectif est de quantifier, avec un niveau d'exactitude et de fidélité suffisamment élevé, les analytes spécifiés présents dans un échantillon d'essai spécifique au-delà d'une gamme de concentrations particulière

3.6 caractérisation chimique

processus d'obtention des informations chimiques, réalisé soit par collecte d'informations, soit par génération d'informations, par exemple par analyse documentaire ou au moyen d'essais chimiques

3.7 informations chimiques

connaissances qualitatives et quantitatives, s'il y a lieu, relatives à la configuration, à la composition et à la production du dispositif médical et/ou de ses matériaux constitutifs, permettant ainsi d'établir les identités et les quantités des constituants présents dans les matériaux et le dispositif

Note 1 à l'article: Voir aussi [5.2.1](#), [5.2.2](#), [5.2.3](#) et l'[Annexe B](#).

Note 2 à l'article: Les informations chimiques peuvent être utilisées pour établir l'hypothèse la plus défavorable de libération de substances chimiques d'un dispositif médical, fondée sur le relargage par le dispositif de toutes les substances chimiques présentes dans ce dernier, dans les conditions d'utilisation clinique qui lui sont propres.

3.8 cliniquement établi

dispositif médical, composant ou matériau constitutif qui fait l'objet d'une utilisation à grande échelle pour des usages cliniques spécifiés et établis pour lesquels la biocompatibilité a été démontrée

3.9 composant

article qui constitue une partie de dispositif médical, mais qui n'est pas en soi un dispositif médical

3.10 constituant

produit chimique présent dans un dispositif médical fini ou dans ses matériaux constitutifs

Note 1 à l'article: La présence des constituants peut être volontaire (par exemple, un additif tel qu'un antioxydant) ou involontaire (par exemple, une impureté ou un produit de dégradation).

3.11 transformateur

personne ou entreprise qui transforme ou fabrique un matériau brut de départ en un produit semi-fini (par exemple, un formeur de tiges, de tubes ou de composants en plastique)

3.12 digestion

processus de solubilisation complète d'un dispositif médical, d'un ou de plusieurs de ses composants ou d'un ou plusieurs de ses matériaux constitutifs en le décomposant en unités structurales fondamentales, y compris ses constituants élémentaires ou unités monomères

3.13 dissolution

processus de solubilisation complète d'un dispositif médical, d'un ou de plusieurs de ses composants ou d'un ou de plusieurs de ses matériaux constitutifs, tout en préservant généralement la structure moléculaire de ses constituants

3.14 extraction exagérée

extraction destinée à aboutir à la libération d'un plus grand nombre ou d'une plus grande quantité de constituants chimiques par rapport à la quantité produite dans des conditions cliniques d'utilisation

Note 1 à l'article: Il est important de s'assurer que l'extraction exagérée ne provoque pas une modification chimique du matériau ou des substances extraites.

3.15 extraction exhaustive

extraction en plusieurs étapes réalisée pour que la quantité de matériau extraite retrouvée dans une étape d'extraction ultérieure représente moins de 10 % de celle détectée, par analyse gravimétrique (ou par tout autre moyen), lors de l'étape d'extraction initiale

3.16 extractible

substance libérée par un dispositif médical ou un matériau constitutif lorsque le dispositif médical ou le matériau est extrait en utilisant des solvants et des conditions d'extraction en laboratoire

3.17

puissance d'extraction

capacité d'un solvant d'extraction à extraire (ou à relarguer) les substances d'un dispositif médical, d'un composant ou d'un matériau constitutif

Note 1 à l'article: La puissance d'extraction d'un solvant d'extraction est affectée par ses propriétés physico-chimiques, lesquelles incluent, sans toutefois s'y limiter, sa polarité, son pH, et sa constante diélectrique.

3.18

solvant d'extraction

milieu (solution ou solvant) utilisé afin d'extraire (ou de relarguer) un article à soumettre à essai en vue d'établir le profil de ses produits extractibles ou relargables

Note 1 à l'article: Il est préférable d'utiliser des solvants d'extraction analytiquement favorables.

Note 2 à l'article: Pour certains dispositifs médicaux (par exemple, les systèmes de perfusion) destinés à être utilisés avec un médicament, le milieu d'extraction le plus approprié peut être le produit pharmaceutique ou son solvant.

3.19

identification

processus d'attribution d'une structure moléculaire et d'un nom chimique à un composé organique ou d'attribution d'éléments constitutifs ou d'une structure moléculaire, le cas échéant, et d'un nom chimique à un composé inorganique

3.20

collecte d'informations

processus de collecte des informations chimiques existantes, y compris les résultats d'essai disponibles, qui sont pertinentes dans le cadre de la caractérisation chimique

3.21

génération d'informations

processus de production des informations chimiques par le biais d'essais en laboratoire

3.22

relargable

substance qui est libérée d'un dispositif médical ou d'un matériau durant son utilisation clinique

Note 1 à l'article: Pour de nombreux dispositifs médicaux, une étude des produits relargables se révèle peu pratique en raison des difficultés de reproduction des conditions cliniques réelles, de sorte que des études d'extraction avec simulation d'utilisation sont souvent effectuées à la place. Voir la définition de l'extraction avec simulation d'utilisation.

3.23

fabricant

personne physique ou morale qui fabrique ou reconditionne entièrement un dispositif médical, ou dispose d'un dispositif conçu, fabriqué ou entièrement reconditionné et qui commercialise ce dispositif médical sous son nom ou sa marque

3.24

composition des matériaux

liste des constituants contenus dans un matériau (composition qualitative) et quantité de chaque substance dans le matériau (composition quantitative)

Note 1 à l'article: La composition d'un matériau établit la situation hypothétique dans laquelle la quantité totale de l'ensemble des substances présentes dans un dispositif médical est libérée pendant l'utilisation clinique. Ces quantités peuvent être dérivées directement d'une composition connue; elles peuvent être dérivées d'études de digestion, de dissolution et, dans de nombreux cas, d'études d'extraction exhaustives.

3.25**matériau constitutif**

matière première individuelle utilisée pour la fabrication d'un composant

EXEMPLE Résines polymères.

3.26**configuration du dispositif médical**

liste des composants d'un dispositif médical (qualitative), comprenant une liste des matériaux constitutifs des composants (qualitative) ainsi que la proportion de chaque matériau dans chaque composant (quantitative)

Note 1 à l'article: Il convient également que la configuration du dispositif tienne compte de la forme et de la disposition relative des pièces dans le dispositif médical, et des propriétés (topographiques et chimiques) de surface.

3.27**individu potentiellement affecté**

personne dont le corps est exposé à un contact direct ou indirect avec le dispositif médical

Note 1 à l'article: Voir l'ISO 10993-1 pour une catégorisation suivant la nature du contact avec le corps du patient.

3.28**qualification**

processus consistant à établir qu'une méthode analytique est adaptée à l'usage prévu

3.29**analyse qualitative**

approche analytique consistant à estimer la concentration d'un analyte en utilisant la réponse d'une ou de plusieurs substances de substitution choisies sans traiter ou considérer spécifiquement les réponses relatives de l'analyte et du ou des produits de substitution

3.30**quantification**

processus d'affectation d'une concentration à un analyte présent dans un échantillon

Note 1 à l'article: Il existe plusieurs niveaux possibles, comme indiqué aux paragraphes 3.31, 3.32 et 3.33.

3.31**analyse quantitative approximative**

approche analytique consistant à estimer la concentration d'un analyte en utilisant la réponse d'une substance de substitution choisie sans traiter ou considérer spécifiquement les réponses relatives de l'analyte et du produit de substitution

3.32**analyse semi-quantitative**

approche analytique consistant à fournir la concentration d'un analyte en utilisant la réponse d'une ou de plusieurs substances de substitution, en tenant compte spécifiquement des réponses relatives de l'analyte et du produit de substitution

3.33**analyse quantitative**

approche analytique consistant à établir l'estimation la plus précise de la concentration d'un analyte en utilisant une fonction de réponse (courbe d'étalonnage) générée spécifiquement pour l'analyte par rapport à un étalon de référence

Note 1 à l'article: L'analyse quantitative approximative est normalement moins précise que l'analyse semi-quantitative qui, elle-même, est généralement moins précise que l'analyse quantitative.

3.34

seuil de préoccupation de sécurité

SCT

seuil au-dessous duquel un produit relargable (ou un produit extractible considéré comme relargable probable) est présent en une dose si faible qu'elle présente un problème de sécurité négligeable en terme d'effets toxiques cancérogènes et non cancérogènes

Note 1 à l'article: Voir Référence [27].

3.35

extraction avec simulation d'utilisation

extraction selon une méthode qui simule l'utilisation clinique

Note 1 à l'article: Une extraction avec simulation d'utilisation est réalisée afin d'estimer le type et la quantité de substances supposées être libérées par un dispositif médical au cours de son utilisation clinique. Une extraction avec simulation d'utilisation est conçue pour produire un profil de produits extractibles qui représente le profil de produits relargables le plus défavorable. Cela signifie que tous les produits relargables sont aussi extractibles et que les niveaux de tous les extractibles individuels sont au moins égaux aux niveaux de tous les relargables individuels.

3.36

solubilisation

action ou processus visant à utiliser un solvant afin de dissoudre une partie ou la totalité d'un article à soumettre à essai

Note 1 à l'article: Le relargage, l'extraction, la dissolution et la digestion sont (par ordre croissant de complétion) des sous-catégories de la solubilisation.

3.37

sponsor

individu ou organisme qui planifie, commande et prend la responsabilité des essais d'un dispositif médical

3.38

fournisseur

personne ou entreprise qui fabrique ou fournit les matériaux constitutifs ou composants servant à la fabrication d'un dispositif médical

3.39

seuil de préoccupation toxicologique

TTC

niveau d'exposition des constituants, au-dessous duquel il n'y aurait pas de risque appréciable pour la santé humaine

Note 1 à l'article: Voir l'ISO/TS 21726 pour l'ensemble du contexte.

3.40

évaluation des risques toxicologiques

action consistant à déterminer la capacité d'une substance chimique à susciter un effet indésirable pour un niveau d'exposition spécifié

4 Symboles et abréviations

Les abréviations du [Tableau 1](#) sont utilisées dans le présent document.

Tableau 1 — Abréviations des méthodologies

Abréviations	Méthode analytique
2D PAGE	Électrophorèse sur gel de polyacrylamide en deux dimensions [Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis]
AES	Spectroscopie d'émission atomique [Atomic emission spectroscopy]
AET	Seuil d'évaluation analytique [Analytical evaluation threshold]
DMTA	Analyse thermomécanique dynamique [Dynamic mechanical thermal analysis]
DSC	Analyse calorimétrique différentielle [Differential scanning calorimetry]
FID	Détecteur à ionisation de flamme [Flame ionization detector]
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier [Fourier transform infrared (spectroscopy)]
GC	Chromatographie en phase gazeuse [Gas chromatography]
GPC/SEC	Chromatographie par filtration sur gel/Chromatographie d'exclusion stérique [Gel permeation chromatography/size exclusion chromatography]
HPLC (ou LC)	Chromatographie en phase liquide à haute performance (ou chromatographie liquide) [High performance liquid chromatography (or liquid chromatography)]
HS	Échantillonnage d'espace de tête [Headspace sampling]
CI	Chromatographie ionique [Ion chromatography]
ICP	Plasma à couplage inductif [Inductively coupled plasma]
IR	Spectroscopie infrarouge [Infrared spectroscopy]
MS ^a	Spectrométrie de masse [Mass spectrometry]
RMN	Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire [Nuclear magnetic resonance spectroscopy]
NVOC	Composé organique non volatil [Non-volatile organic compound]
RNV	Résidu non volatil [Non-volatile residue]
SEM-EDS (ou SEM-EDX)	Microscopie électronique à balayage - Spectroscopie par rayons X à dispersion d'énergie [Scanning electron microscopy - energy dispersive X-ray spectroscopy]
SVOC	Composé organique semi volatil [Semi-volatile organic compound]
TOC	Carbone organique total [Total organic carbon]
UV	Spectroscopie ultraviolet [Ultraviolet spectroscopy]
VOC	Composé organique volatil [Volatile organic compound]
XPS	Spectroscopie photoélectronique par rayons X [X-ray photoelectron spectroscopy]
XRF	Fluorescence X [X-ray fluorescence]

^a La spectrométrie de masse est fréquemment associée à d'autres techniques (notamment de chromatographie) dans les méthodes couplées telles que GC-MS, LC-MS et MS-MS.

5 Mode opératoire de caractérisation

5.1 Généralités

Les informations relatives à la caractérisation chimique, collectées ou générées, complétées par les informations justificatives si nécessaire, peuvent être utilisées pour de nombreuses applications essentielles, par exemple:

- contribuer à la sécurité biologique globale d'un dispositif médical (ISO 10993-1 et ISO 14971);
- contribuer à la sécurité biologique d'un dispositif médical retraité;
- déterminer la quantité de substances chimiques pouvant être relarguées par un dispositif médical dans les conditions liées à son utilisation clinique, afin de contribuer à la réalisation d'une évaluation des risques toxicologiques (ISO 10993-17);

- étayer l'équivalence d'un dispositif médical proposé par rapport à un dispositif dont l'utilisation clinique est établie, utilisé pour le même type d'exposition clinique, en tenant compte soit de la configuration du dispositif, soit des profils de ses produits extractibles/relargables, ainsi que toute évaluation consécutive pertinente;
- étayer l'équivalence d'un dispositif médical dont l'utilisation clinique est établie, utilisé pour le même type d'exposition clinique, après tout changement de son processus de fabrication (comprenant, sans toutefois s'y limiter, les modifications apportées au processus de stérilisation), changement des sites de production, des fournisseurs de matériaux ou de composants, etc.;
- étayer l'équivalence d'un matériau constitutif proposé par rapport à un matériau constitutif dont l'utilisation clinique est établie, en tenant compte soit de la composition du matériau, soit des profils de ses produits extractibles, ainsi que toute évaluation consécutive pertinente;
- étayer l'équivalence d'un dispositif médical fini par rapport à un prototype compte tenu de l'utilisation des données collectées sur le prototype pour soutenir l'évaluation du dispositif final, notamment en prenant en considération des informations pertinentes telles que la composition, la configuration du dispositif et le profil de produit extractible obtenu soit pour le dispositif, soit pour ses matériaux constitutifs; ou
- sélectionner les nouveaux matériaux potentiels afin de déterminer l'adéquation chimique de ceux-ci au sein d'un dispositif médical pour une application clinique proposée.

En dépit de ces applications essentielles, la caractérisation chimique à elle seule peut ne pas être suffisante pour établir l'équivalence ou la biocompatibilité des matériaux et des dispositifs médicaux. Elle ne peut pas se substituer de manière unilatérale aux essais biologiques. Toutefois, la caractérisation chimique associée à l'évaluation des risques peut être un élément nécessaire pour juger de l'équivalence chimique et évaluer la biocompatibilité. Réalisée de manière appropriée, elle peut également être utilisée pour remplacer certains essais biologiques.

La caractérisation chimique d'un dispositif médical fournit les éléments d'entrée nécessaires à l'évaluation biologique et à l'évaluation des risques toxicologiques relatifs au dispositif (voir l'ISO 10993-1 et l'ISO 10993-17). La [Figure 1](#) fournit un logigramme décrivant le processus de caractérisation chimique général. Ce logigramme représente la portion de la caractérisation chimique du diagramme d'évaluation biologique global tel qu'évoqué dans l'ISO 10993-1 et a pour but d'illustrer le processus de caractérisation décrit dans le présent paragraphe. Ce logigramme général est complété par des logigrammes complémentaires ([Figures 2 à 4](#)) qui fournissent plus de détails sur des étapes spécifiques du processus général.

Les exigences et les recommandations relatives à chaque étape du processus de caractérisation chimique sont spécifiées dans les paragraphes [5.2](#) à [5.10](#). Lorsque le logigramme applicable le spécifie, des personnes compétentes et expérimentées doivent rassembler les informations existantes concernant la caractérisation chimique (collecte d'informations) et évaluer leur adéquation en tant que base de l'évaluation des risques toxicologiques relatifs au matériau/dispositif médical. Si les informations existantes sont insuffisantes pour mener à bien l'évaluation, des informations complémentaires doivent être collectées ou produites au moyen d'essais (génération d'informations) afin de permettre la réalisation de l'évaluation des risques toxicologiques.

En plus des exigences relatives à la caractérisation chimique du dispositif médical achevé, il convient que ce mode opératoire prenne en compte tous les matériaux constitutifs destinés au contact direct et indirect utilisés dans un dispositif médical. Comme la nature chimique d'un dispositif médical peut être affectée par son traitement durant sa fabrication (par exemple, stérilisation), l'effet de ce traitement sur le dispositif doit être pris en compte dans la conception et dans l'interprétation de la caractérisation chimique.

À chaque étape du mode opératoire de la caractérisation, l'adéquation des données disponibles servant de base pour la réalisation de l'évaluation des risques doit être établie. Les données disponibles peuvent être considérées comme adéquates si elles reflètent ou excèdent les conditions d'utilisation clinique et qu'une évaluation des risques fondée sur les données disponibles peut être réalisée. Il est possible

de remédier aux inadéquations dans les données en comblant les lacunes dans de telles données (par exemple, par analyse documentaire) et/ou en complétant les données par des essais analytiques.

Les logigrammes disposent des types d'étapes de procédé suivants; démarrage/arrêt, points de décision, collecte et évaluation des informations, et essais analytiques. Chaque type d'étape est représenté par une forme géométrique. Les étapes de démarrage/arrêt sont identifiées par des ovales, une étape de décision est signalée par un losange, une étape de collecte/d'évaluation des informations est représentée par un parallélogramme, et une étape impliquant des essais analytiques est représentée par un rectangle.

Les étapes et les actions définies en [5.4.2](#), [5.7](#) et [5.9](#) font partie du processus d'évaluation des risques et représentent les points auxquels les informations chimiques sont fournies pour évaluation. En tant que telles, elles ne s'inscrivent pas pour l'essentiel dans le domaine d'application de la caractérisation chimique, qui constitue le sujet central du présent document. Ces étapes sont incluses afin de souligner l'importance du lien existant entre la caractérisation chimique et l'évaluation des risques (voir l'ISO 10993-1, l'ISO 10993-17 et l'ISO 14971).

La procédure de caractérisation et son système de logigrammes associé s'appuient sur les principes énoncés dans l'ISO 10993-1; et plus spécifiquement, sur le fait que le processus d'évaluation biologique et d'évaluation des risques toxicologiques est le plus efficace et le plus efficace s'il s'appuie sur la quantité (minimale) appropriée d'informations chimiques acceptables et nécessaires permettant d'établir qu'un dispositif médical présente un risque acceptable pour la santé. La première étape du mode opératoire consiste par conséquent à établir la configuration du dispositif médical et la composition des matériaux constitutifs du dispositif, de sorte qu'il puisse être comparé à un dispositif dont l'utilisation clinique est établie ou être évalué sur la base d'un pire cas hypothétique de relargage chimique (c'est-à-dire un relargage total). Il convient que cette évaluation comprenne les contaminants potentiels, les produits de dégradation, les adjuvants et les additifs qui pourraient être introduits lors du processus de fabrication. Si une évaluation fondée sur l'hypothèse de relargage chimique la plus défavorable mène à la conclusion que le risque existant est acceptable, alors le processus peut être clôturé avec la collecte ou la génération d'une quantité minimale d'informations. En revanche, si la conclusion d'un risque acceptable pour la santé ne peut être étayée, alors des données supplémentaires doivent être collectées, suivies par un processus progressif de détermination et d'évaluation de l'hypothèse de relargage chimique la plus défavorable pour le dispositif médical comparé au relargage chimique réel dans des conditions cliniques d'utilisation. Dans tous les cas, les informations collectées doivent refléter (ou excéder) et être évaluées conformément aux conditions cliniques d'utilisation.

Lors de l'utilisation des logigrammes, il n'est pas toujours nécessaire de réaliser l'ensemble des étapes de la séquence complète; aussi, le système de logigrammes dispose-t-il de plusieurs points de sortie. Par exemple, s'il peut être démontré qu'une hypothétique exposition à l'ensemble des constituants chimiques d'un dispositif médical présente un risque acceptable pour la santé, des essais chimiques supplémentaires ne sont pas nécessaires, la caractérisation est achevée, les points de sortie des logigrammes sont atteints et l'évaluation biologique se poursuit conformément à l'ISO 10993-1.