
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

**Partie 22:
Lignes directrices sur les
nanomatériaux**

*Biological evaluation of medical devices —
Part 22: Guidance on nanomaterials*

Sample Document

get full document from standards.iteh.ai



Sample Document

get full document from standards.iteh.ai



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2017, Publié en Suisse

Droits de reproduction réservés. Sauf indication contraire, 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, l'affichage sur l'internet ou sur un Intranet, sans autorisation écrite préalable. Les demandes d'autorisation peuvent être adressées à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Ch. de Blandonnet 8 • CP 401
CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland
Tel. +41 22 749 01 11
Fax +41 22 749 09 47
copyright@iso.org
www.iso.org

Sommaire

Page

Avant-propos	v
Introduction	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	2
3 Termes et définitions	2
4 Principes généraux	5
4.1 Considérations générales	5
4.2 Évaluation biologique des nanomatériaux	6
4.3 Classification des nanomatériaux	7
4.4 Équivalence de nanomatériaux	9
5 Caractérisation des nanomatériaux	9
5.1 Généralités	9
5.2 Paramètres et méthodes de caractérisation	11
5.3 Utilisation de matériaux de référence	16
6 Préparation d'échantillon	16
6.1 Considérations générales	16
6.2 Considérations particulières applicables aux matériaux nanostructurés	17
6.3 Considérations particulières applicables aux nano-éléments	17
6.4 Identité, stockage et stabilité des préparations de nanomatériaux	19
6.5 Description de la composition chimique des dispersions de nanomatériaux et des dispersions de dosage	20
6.6 Caractérisation des dispersions de nanomatériaux	20
6.7 Caractérisation des solutions de dosage obtenues à partir de dispersions de nanomatériaux	21
6.8 Dosimétrie	21
6.9 Considérations supplémentaires	22
6.9.1 Endotoxine	22
6.9.2 Stérilisation	23
7 Libération de nano-éléments par les dispositifs médicaux	24
7.1 Considérations générales	24
7.2 Produits de dégradation	24
7.3 Libération de nano-éléments par l'usure	25
7.4 Traitement <i>in situ</i>	25
8 Toxico-cinétique	25
8.1 Considérations générales	25
8.2 Facteurs influençant la toxico-cinétique	26
8.2.1 Propriétés physicochimiques	26
8.2.2 Adsorption biomoléculaire	27
8.2.3 Voie d'exposition	28
8.2.4 Dose	28
8.2.5 Espèce et sexe	28
8.2.6 Techniques de mesure	29
9 Évaluation toxicologique	29
9.1 Généralités	29
9.2 Essais de cytotoxicité <i>in vitro</i>	30
9.2.1 Considérations générales	30
9.2.2 Prise en compte des interférences des nanomatériaux avec les essais	31
9.2.3 Prise en compte de la dose et des mesures de dose pertinentes	32
9.2.4 Prise en compte de la cinétique des nano-éléments	32
9.3 Génotoxicité, cancérogénicité et toxicité pour la reproduction	32
9.3.1 Considérations générales	32

9.3.2	Essais de génotoxicité <i>in vitro</i>	34
9.3.3	Essais de génotoxicité <i>in vivo</i>	34
9.3.4	Cancérogénicité.....	35
9.3.5	Toxicité pour la reproduction.....	36
9.4	Immuno-toxicité, irritation et sensibilisation.....	37
9.4.1	Considérations générales.....	37
9.4.2	Immuno-toxicité.....	37
9.4.3	Sensibilisation.....	38
9.4.4	Irritation.....	39
9.5	Hémocompatibilité.....	40
9.5.1	Considérations générales.....	40
9.5.2	Activation du système du complément.....	41
9.5.3	Considérations particulières pour les essais de l'hémocompatibilité.....	41
9.6	Toxicité systémique.....	42
9.7	Pyrogénicité.....	43
9.8	Implantation.....	43
10	Présentation des résultats de caractérisation et d'essai.....	44
11	Évaluation des risques.....	45
11.1	Considérations générales.....	45
11.2	Évaluation de l'exposition.....	47
11.3	Identification des dangers biologiques.....	47
11.4	Estimation du risque.....	48
11.5	Évaluation des risques.....	49
12	Rapport d'évaluation biologique.....	49
	Bibliographie.....	50

get full document from standards.iteh.ai

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/avant-propos.

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

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

Introduction

Le présent document réunit les lignes directrices applicables à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux qui contiennent, génèrent ou sont constitués de nanomatériaux. Plusieurs définitions ont été développées pour le terme nanomatériau. Pour les besoins du présent document, la définition de l'ISO s'applique: Un matériau est considéré comme un nanomatériau lorsqu'il présente des dimensions externes et internes à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire lorsque sa taille ou les structures qui le composent ont une longueur comprise approximativement entre 1 nm et 100 nm (ISO/TS 80004-1:2015). En matière de réglementation, il est conseillé de vérifier l'applicabilité de définitions réglementaires nationales ou régionales spécifiques. Il convient de considérer la possibilité d'inclure d'autres caractéristiques (par exemple, des propriétés nanospécifiques) dans ces définitions.

Les structures morphologiques créées sur la surface d'un dispositif médical peuvent également présenter des dimensions à l'échelle nanométrique. Les effets possibles de telles structures sur la réponse biologique du dispositif doivent, par conséquent, être également pris en compte.

Des nano-éléments d'une longueur comprise entre 1 nm et 100 nm peuvent être générés au cours du cycle de vie d'un dispositif médical; les éventuels effets négatifs liés à la génération de nano-éléments dans le cadre de la préparation, de l'utilisation, de l'usure ou de la dégradation des dispositifs médicaux doivent donc être évalués. Ce point s'applique aux dispositifs médicaux fabriqués avec des nanomatériaux, ainsi qu'aux dispositifs médicaux dont la fabrication ne repose pas sur l'utilisation de nanomatériaux mais qui sont susceptibles de générer une usure à l'échelle nanométrique et/ou une libération de particules. Dans le cadre de l'évaluation biologique des dispositifs médicaux, il est essentiel de connaître le potentiel de génération et/ou de libération de nano-éléments de la part de tels matériaux.

Les procédures d'évaluation biologique de dispositifs médicaux décrites dans la série ISO 10993 peuvent être utilisées pour l'évaluation biologique de dispositifs médicaux contenant des nano-éléments qui sont, non pas libérés, mais intégrés au dispositif lui-même. Cependant, lorsque le risque de libération de nano-éléments est présent, il convient également de soumettre ces nano-éléments à une évaluation de sécurité. Parallèlement à l'évaluation d'un dispositif médical, les composants ou constituants d'un nanomatériau peuvent également faire l'objet d'une évaluation distincte.

Le présent document propose aux professionnels dûment formés, dans le contexte de l'évaluation de dispositifs médicaux, une approche générale de l'évaluation biologique des nanomatériaux et aborde la manière dont les autres parties de la série ISO 10993 peuvent être utilisées dans le cadre de l'évaluation de nanomatériaux. Il est probable que les divers essais décrits dans la série ISO 10993 ne s'appliquent pas systématiquement en tant que tels à l'évaluation des nanomatériaux. Les nanomatériaux peuvent être présents sous forme de poudres ou de dispersions colloïdales, mais ils peuvent également être présents dans les dispositifs médicaux en étant incorporés dans une matrice, sous forme de matériaux nanostructurés ou de structures de surface sur des matériaux et/ou dispositifs médicaux. En règle générale, les nanomatériaux eux-mêmes ont besoin d'être évalués, et non leurs extraits comme il est souvent d'usage pour les biomatériaux ou dispositifs médicaux. Les nanomatériaux présentent certains défis tant du point de vue de l'application de systèmes d'essai communément employés pour l'évaluation de dispositifs médicaux que de l'interprétation des résultats d'essai.

Le domaine des nanotechnologies, le développement de nanomatériaux et l'évaluation de leur toxicité potentielle représentent des disciplines encore récentes; le présent document reflète donc à cet égard l'état de la connaissance à la date de sa rédaction. Bien que des outils et méthodes d'évaluation des nanomatériaux soient encore en cours de développement, il convient de fournir des informations sur les caractéristiques et les effets biologiques des nanomatériaux afin de résoudre les problèmes de sécurité liés à leur application dans le domaine des dispositifs médicaux, sur la base d'une analyse risque/bénéfice.

Le présent document fournit des lignes directrices sur la manière de mener une évaluation biologique sur des dispositifs médicaux qui contiennent, génèrent ou sont composés de nanomatériaux dans le cadre d'un processus de gestion du risque tel que décrit dans l'ISO 10993.

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 22:

Lignes directrices sur les nanomatériaux

1 Domaine d'application

Le présent document décrit les aspects à prendre en compte pour l'évaluation biologique de dispositifs médicaux qui contiennent ou sont composés de nanomatériaux. Ces lignes directrices peuvent également être appliquées pour l'évaluation de nano-éléments générés comme produits de dégradation ou d'usure, ou sous l'effet d'un traitement mécanique (par exemple, broyage ou polissage *in situ* de dispositifs médicaux) de dispositifs médicaux ou de leurs composants, fabriqués sans nanomatériaux.

Le présent document couvre notamment:

- la caractérisation des nanomatériaux;
- la préparation d'échantillons pour les essais menés sur des nanomatériaux;
- la libération de nano-éléments par les dispositifs médicaux;
- la toxicocinétique des nano-éléments;
- l'évaluation biologique des nanomatériaux;
- la présentation des résultats;
- l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux dans le contexte de l'évaluation des dispositifs médicaux;
- le rapport d'évaluation biologique;
- les nanostructures sur la surface d'un dispositif médical, qui ont été délibérément produites au cours des phases d'ingénierie, de fabrication ou de traitement d'un dispositif médical.

Les aspects suivants sont exclus du domaine d'application du présent document:

- les nanomatériaux naturels et biologiques qui n'ont pas été conçus, fabriqués ou traités en vue d'être utilisés dans un dispositif médical;
- les nanostructures intrinsèques d'un matériau en vrac;
- les nanostructures, sur la surface d'un dispositif médical, qui ont été générées en tant que sous-produit non intentionnel au cours des phases d'ingénierie, de fabrication ou de traitement d'un dispositif médical.

NOTE Les lignes d'extrusion et les marques d'usinage/d'outil sont des exemples de nanostructures involontaires présentes sur la surface d'un dispositif médical.

Le présent document entend fournir un cadre général et souligner les aspects importants à prendre en compte lors de l'évaluation de la sécurité de dispositifs médicaux composés de, contenant et/ou générant des nano-éléments. Il identifie en outre quelques écueils et obstacles courants qui ont été relevés lors des essais menés sur des nanomatériaux comparativement aux essais réalisés sur des matériaux en vrac ou sur de petites espèces chimiques moléculaires. Le présent document est un Rapport technique (TR) qui reflète l'état actuel de la connaissance technique dans le domaine des nanomatériaux. Il ne décrit ni ne fournit aucun protocole d'essai détaillé. Le présent document peut

servir de base à la rédaction ultérieure de documents contenant des protocoles détaillés axés sur les essais menés sur des nanomatériaux.

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 (toutes les parties), *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*

ISO/TR 13014, *Nanotechnologies — Directives relatives à la caractérisation physico-chimique des nano-objets manufacturés soumis aux essais toxicologiques*

ISO 14971, *Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 10993 (toutes les parties), l'ISO/TR 13014 et l'ISO 14971 ainsi que les suivants 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 <http://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <http://www.electropedia.org/>

3.1 agrégat

particule composée de particules fortement liées ou fusionnées, dont l'aire de la surface externe résultante est significativement plus petite que la somme des aires de surface calculées de chacun des composants

Note 1 à l'article: Les forces assurant la cohésion d'un agrégat sont puissantes, par exemple, des liaisons covalentes, ou des forces résultant d'un frittage ou d'un enchevêtrement physique complexe.

Note 2 à l'article: Les agrégats sont également appelés particules secondaires et les particules sources initiales sont appelées particules primaires.

[SOURCE: ISO/TS 80004-2:2015, 3.5, modifiée — adaptation de la définition et de la Note 1 à l'article]

3.2 agglomérat

ensemble de particules faiblement liées ou d'agrégats (3.1), ou d'une combinaison des deux, dont l'aire de la surface externe résultante est similaire à la somme des aires de surface de chacun des composants

Note 1 à l'article: Les forces assurant la cohésion d'un agglomérat sont faibles, par exemple des forces de Van der Waals, ou des forces résultant d'un simple enchevêtrement physique.

Note 2 à l'article: Les agglomérats sont également appelés particules secondaires et les particules sources initiales sont appelées particules primaires.

[SOURCE: ISO/TS 80004-2:2015, 3.4]

3.3 nanomatériau d'ingénierie

nanomatériau (3.7) conçu pour un but ou une fonction spécifique

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.8]

3.4**nanomatériau «incidentel»**

nanomatériau (3.7) généré en tant que sous-produit non intentionnel d'un processus

Note 1 à l'article: Le processus comprend la fabrication, les processus biotechnologiques ou autres.

Note 2 à l'article: Voir «particule ultrafine» dans l'ISO/TR 27628:2007, 2.21.

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.10]

3.5**nanomatériau manufacturé**

nanomatériau (3.7) produit intentionnellement pour avoir des propriétés choisies ou une composition choisie

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.9]

3.6**nanofibre**

nano-élément (3.8) dont deux dimensions externes similaires sont à l'échelle nanométrique (3.12) et dont la troisième dimension est significativement plus grande

Note 1 à l'article: Une nanofibre peut être flexible ou rigide.

Note 2 à l'article: On considère que les deux dimensions externes similaires ont une différence de taille plus petite qu'un facteur trois et on considère que la dimension externe significativement plus grande diffère des deux autres d'un facteur supérieur à trois.

Note 3 à l'article: La dimension externe la plus grande n'est pas nécessairement à l'échelle nanométrique.

[SOURCE: ISO/TS 80004-6:2013, 2.6]

3.7**nanomatériau**

matériau ayant une dimension externe à l'échelle nanométrique (3.12) ou ayant une structure interne ou une structure de surface à l'échelle nanométrique

Note 1 à l'article: Ce terme générique englobe les *nano-éléments* (3.8) et les *matériaux nanostructurés* (3.17).

Note 2 à l'article: Voir également 3.3 à 3.5.

Note 3 à l'article: En matière de réglementation, il est conseillé de vérifier l'applicabilité de définitions réglementaires nationales ou régionales spécifiques. Il convient de considérer la possibilité d'inclure des gammes de taille différentes ou d'autres propriétés dans ces définitions.

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.4, modifiée — modification de la Note 2 à l'article et ajout de la Note 3 à l'article]

3.8**nano-élément**

portion discrète de matériau dont une, deux ou les trois dimensions externes sont à l'échelle nanométrique (3.12)

Note 1 à l'article: Les deuxième et troisième dimensions externes sont orthogonales à la première dimension et l'une par rapport à l'autre.

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.5]

3.9

nanoparticule

nano-élément (3.8) dont toutes les dimensions externes sont à l'échelle nanométrique (3.12) et dont les longueurs du plus grand et du plus petit axes ne diffèrent pas de façon significative

Note 1 à l'article: Si les dimensions diffèrent de façon significative (généralement d'un facteur supérieur à 3), des termes tels que *nanofibre* ou *nanofeuillet* peuvent être préférés au terme nanoparticule.

[SOURCE: ISO/TS 80004-2:2015, 4.4]

3.10

nanofeuillet

nano-élément (3.8) dont une dimension externe est à l'échelle nanométrique (3.12) et dont les deux autres sont significativement plus grandes

Note 1 à l'article: La dimension externe la plus petite est l'épaisseur du nanofeuillet.

Note 2 à l'article: On considère que les deux dimensions significativement les plus grandes diffèrent de la dimension à l'échelle nanométrique d'un facteur supérieur à trois.

Note 3 à l'article: Les dimensions externes les plus grandes ne sont pas nécessairement à l'échelle nanométrique.

[SOURCE: ISO/TS 80004-6:2013, 2.4]

3.11

nanobâtonnet

nanotige

nanofibre (3.6) solide

[SOURCE: ISO/TS 80004-2:2015, 4.7]

3.12

échelle nanométrique

échelle de longueur s'étendant approximativement de 1 nm à 100 nm

Note 1 à l'article: Les propriétés qui ne constituent pas des extrapolations par rapport à des dimensions plus grandes sont principalement manifestes dans cette échelle de longueur.

Note 2 à l'article: Des propriétés ayant une incidence sur la biocompatibilité peuvent également se présenter à des tailles supérieures, par exemple entre 100 nm et 1 µm.

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.1, modifiée — ajout de la Note 2 à l'article]

3.13

phénomène à l'échelle nanométrique

effet attribué à la présence de *nano-éléments* (3.8) ou de régions à l'échelle nanométrique (3.12)

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.13]

3.14

propriété à l'échelle nanométrique

caractéristique d'un *nano-élément* (3.8) ou d'une région à l'échelle nanométrique (3.12)

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.14]

3.15

nanoscience

étude, découverte et compréhension de la matière à des échelles où se manifestent des propriétés et des phénomènes dépendant de la taille et de la structure, principalement à l'échelle nanométrique (3.12), différents de ceux associés aux atomes ou molécules individuels, ou aux extrapolations par rapport à des dimensions plus grandes du même matériau

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.2]

3.16**nanostucture**

composition de parties constitutives liées entre elles, dans laquelle une ou plusieurs de ces parties est une région à l'échelle *nanométrique* (3.12)

Note 1 à l'article: Une région est définie par une limite représentant une discontinuité des propriétés.

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.6]

3.17**matériau nanostructuré**

matériau ayant une *nanostucture* (3.16) interne ou une nanostructure de surface

Note 1 à l'article: Cette définition n'exclut pas la possibilité qu'un *nano-élément* (3.8) ait une structure interne ou une structure de surface. Si la ou les dimensions externes sont à l'échelle *nanométrique* (3.12), il est recommandé d'utiliser le terme «nano-élément».

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.7]

3.18**nanotechnologie**

application de connaissances scientifiques à des fins de manipulation et de contrôle de la matière principalement à l'échelle *nanométrique* (3.12) afin d'utiliser les propriétés et phénomènes dépendant de la taille et de la structure, différents de ceux associés aux atomes ou molécules individuels, ou aux extrapolations par rapport à des dimensions plus grandes du même matériau

Note 1 à l'article: La synthèse des matériaux est comprise dans la manipulation et le contrôle.

[SOURCE: ISO/TS 80004-1:2015, 2.3]

3.19**nanotube**

nanofibre (3.6) creuse

[SOURCE: ISO/TS 80004-2:2015, 4.8]

3.20**matériau d'essai représentatif****MER**

matériau suffisamment homogène et stable eu égard à une ou plusieurs propriétés spécifiées, et censé être implicitement adapté à son utilisation prévue dans le cadre du développement de méthodes de mesure et d'essai, ciblant des propriétés autres que celles pour lesquelles l'homogénéité et la stabilité ont été démontrées

[SOURCE: ISO/TS 16195:2013; 3.1, modifiée — suppression des Notes 1 et 2 à l'article]

4 Principes généraux**4.1 Considérations générales**

Les nanomatériaux sont fabriqués et utilisés en raison de propriétés spécifiques pouvant être associées à une réduction de taille qui s'accompagne d'une augmentation de la surface spécifique. De même, les matériaux dont les dimensions se situent dans une gamme > 100 nm ou < 1 micron peuvent présenter des propriétés différentes de celles observées à l'échelle macrométrique (> 1 micron). Pour ces types de matériaux particuliers, une évaluation similaire à celle réalisée sur des nanomatériaux d'une gamme comprise entre 1 nm et 100 nm peut être envisagée.

Il convient que l'évaluation biologique de tout matériau ou dispositif médical destiné à servir sur l'Homme s'inscrive dans un programme structuré d'évaluation biologique au sein d'un processus de gestion du risque conformément à l'ISO 14971 et à l'ISO 10993-1. Le processus de gestion du risque

s'applique aux dispositifs qui contiennent ou sont composés de nanomatériaux. Le processus de gestion du risque s'applique également aux dispositifs qui génèrent des nano-éléments comme produits de dégradation ou d'usure, ou sous l'effet d'un traitement mécanique (par exemple, broyage ou polissage *in situ*) des dispositifs médicaux. De la même manière, la libération de nano-éléments soulève des enjeux particuliers pour l'évaluation de la sécurité de ces produits. L'évaluation de la sécurité et du risque lié aux nanomatériaux requiert une attention particulière dans la mesure où divers nanomatériaux constitués de la même substance chimique peuvent présenter un profil de risque toxicologique différent, qui dépend d'un certain nombre de variables, telles que la taille, la composition chimique de surface, les propriétés physicochimiques et l'application prévue. Pour les dispositifs médicaux qui sont composés de ou qui contiennent des nanomatériaux, il convient que le programme d'évaluation de la sécurité couvre spécifiquement les questions associées à l'évaluation de la sécurité des nanomatériaux. La série ISO 10993, l'ISO/TR 13014, l'ISO 14971 et les Références [5],[14],[15],[16],[21],[23],[24],[28],[46],[47] et [49] couvrent l'évaluation biologique de dispositifs médicaux ainsi que différents aspects des nanomatériaux.

Les nanomatériaux ont des dimensions similaires à celles des structures de niveau subcellulaire, notamment l'ADN, et peuvent donc (en théorie) atteindre ces structures et interagir avec elles. De même, les dispositifs médicaux qui utilisent des matériaux présentant des structures internes à l'échelle nanométrique, des caractéristiques de surface à l'échelle nanométrique associées à des revêtements ou fonctionnalisations, ou encore qui présentent des caractéristiques topographiques à l'échelle nanométrique et qui contribuent à la fonctionnalité du dispositif, peuvent avoir des propriétés spécifiques et uniques qui devront probablement être étudiées dans le cadre de l'évaluation biologique. Par exemple, il a été démontré que la topographie de surface à l'échelle nanométrique pouvait influencer l'alignement des cellules, la morphologie des cellules, la signalisation cellulaire, l'expression génique et la matrice extracellulaire[52][53][54].

On considère que la libération de nano-éléments et l'utilisation de nanomatériaux libres présentent le plus grand risque potentiel du point de vue de l'exposition interne potentielle qu'elles peuvent occasionner.

4.2 Évaluation biologique des nanomatériaux

L'ISO 10993-1:2009, Annexe A, définit un cadre pour l'élaboration d'un programme d'évaluation des risques biologiques qu'il convient de considérer en fonction du type de dispositif et de la durée du contact corporel. Ce cadre s'applique aussi de façon générale aux dispositifs qui contiennent, qui génèrent ou qui sont composés de nanomatériaux. Il est recommandé que ces essais tiennent compte des mérites de chaque dispositif. Certaines considérations particulières s'appliquent à la série d'essais ISO 10993 du fait de la présence de nanomatériaux, comme indiqué dans le présent document.

L'ISO 10993-1 établit des lignes directrices pour le processus de gestion du risque, lequel inclut l'identification des dangers, l'évaluation de l'exposition et l'estimation du risque. Ce processus est, en règle générale, suffisamment robuste et souple pour fournir une base d'évaluation des nanomatériaux, même s'ils peuvent présenter des propriétés différentes de celles observées classiquement. Il convient que ce processus, y compris la stratégie d'évaluation biologique, le contenu du programme et les critères d'acceptation du risque en lien avec les nanomatériaux, comme l'exige l'ISO 10993-1, soit planifié, réalisé et documenté par des professionnels compétents et expérimentés. La première étape de l'évaluation biologique des nanomatériaux consiste à recueillir les informations existantes concernant le nanomatériau étudié, en respectant l'approche générale décrite dans l'ISO 10993-1. Il convient que les données cliniques et non cliniques publiées dans la littérature soient examinées conformément à l'ISO 10993-1:2009, Annexe C, afin de permettre la rédaction d'un résumé rigoureux et objectif qui synthétise les informations disponibles relatives au nanomatériau et à l'application à laquelle il est destiné. La Référence [55] concentre de manière synthétique les sources disponibles pour la recherche d'informations concernant les nanomatériaux. Suivant la logique de l'ISO 14971 et de l'ISO 10993-1, si l'évaluation de la sécurité biologique conclut, à partir des données existantes, que les risques identifiés sont acceptables, aucun essai supplémentaire n'est requis. Sinon, il convient qu'un supplément d'informations soit obtenu. Il est nécessaire de démontrer l'équivalence de nanomatériaux pour pouvoir utiliser des données existantes à des fins d'évaluation biologique (voir 4.4).

4.3 Classification des nanomatériaux

Il convient de fonder l'évaluation de l'exposition et l'identification des dangers sur les caractéristiques du dispositif médical fini et de l'utilisation pour laquelle il est prévu. Il est recommandé, dans le cadre de l'identification des dangers, de tenir compte des propriétés physicochimiques et toxicologiques du nanomatériau, y compris des additifs et des auxiliaires technologiques. Il convient que l'évaluation de l'exposition considère la concentration de nanomatériau utilisé dans le dispositif médical, l'utilisation prévue et la voie d'exposition, de même que la fréquence et le mode de libération ainsi que l'exposition estimée du patient. La manière dont le nanomatériau est incorporé dans le dispositif médical fini peut considérablement altérer les caractéristiques d'exposition^[56]. Le [Tableau 1](#) présente les aspects généraux à prendre en compte pour les différentes catégories de nanomatériaux et de dispositifs médicaux. Certains dispositifs peuvent appartenir à plus d'une catégorie, auquel cas il convient de considérer l'évaluation adaptée à chacune de ces catégories. Pour l'évaluation de tout dispositif qui n'entre dans aucune des catégories ici décrites, il est recommandé de respecter les principes généraux établis dans l'ISO 10993-1, ainsi que toutes les considérations particulières énoncées dans le présent document.

Sample Document

get full document from standards.iteh.ai

Tableau 1 — Considérations applicables à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux qui contiennent, qui génèrent ou qui sont composés de nanomatériaux

Catégorie ^a	Type de nanomatériau contenu dans le dispositif médical	Considérations applicables en complément de l'évaluation biologique suivant l'ISO 10993-1
1	Nanostructures de surface	— Tenir compte des effets potentiels (bénéfiques ou indésirables) sur les cellules ou les tissus liés à une interaction directe avec des nanostructures de surface. — Tenir compte du risque de libération (détachement) des structures depuis la surface. — Tenir compte du risque de génération de nano-éléments sous l'effet de la dégradation, de l'usure ou d'un procédé de traitement mécanique. — Tenir compte de la caractérisation des nanostructures (voir Article 5).
2	Nano-éléments liés à ou incorporés dans un dispositif médical, sans intention d'être libérés	— Tenir compte des effets potentiels (bénéfiques ou indésirables) sur les cellules ou les tissus liés à une interaction directe avec des nano-éléments/nanomatériaux liés à la surface. — Tenir compte du risque de libération de nano-éléments depuis le dispositif. — Tenir compte du risque de génération de nano-éléments sous l'effet de la dégradation, de l'usure ou d'un procédé de traitement mécanique. — Tenir compte de la caractérisation des propriétés physicochimiques des nano-éléments (voir Article 5).
3	Nano-éléments/nanostructures sur la surface ou à l'intérieur d'un dispositif médical, avec libération intentionnelle/attendue depuis le dispositif	— Tenir compte de la cinétique de libération (vitesse et quantité) des nano-éléments et de la durée de contact du dispositif médical. — Tenir compte des effets potentiels (bénéfiques ou indésirables) sur les cellules ou les tissus liés à une interaction directe avec des nano-éléments/nanomatériaux. — Tenir compte de la caractérisation des propriétés physicochimiques des nano-éléments libérés (voir Article 5). — Tenir compte de la toxico-cinétique et de la distribution tissulaire des nano-éléments (voir Article 8). — Tenir compte de l'évaluation biologique des nano-éléments (voir Article 9). — Tenir compte du risque de génération de nano-éléments sous l'effet de la dégradation, de l'usure ou d'un procédé de traitement mécanique.
4	Dispositif médical sous forme de nano-élément	— Tenir compte de la caractérisation des propriétés physicochimiques des nano-éléments (voir Article 5). — Tenir compte de la toxico-cinétique et de la distribution tissulaire des nano-éléments (voir Article 8). — Tenir compte de l'évaluation biologique des nano-éléments (voir Article 9).
^a Un dispositif peut contenir des nanomatériaux appartenant à plusieurs catégories. ^b Des nano-éléments peuvent être générés par un dispositif médical qui ne contient pas de nano-éléments. ^c La dégradation, l'usure ou le traitement d'un dispositif médical contenant des nano-éléments peut générer de nouveaux nano-éléments ou des nano-éléments qui n'ont pas été anticipés.		

Tableau 1 (suite)

Catégorie ^a	Type de nanomatériau contenu dans le dispositif médical	Considérations applicables en complément de l'évaluation biologique suivant l'ISO 10993-1
5	Nano-éléments ^b libérés par un dispositif médical comme produit de dégradation ou d'usure, ou encore sous l'effet d'un traitement ^c mécanique (par exemple, broyage ou polissage <i>in situ</i>)	— Tenir compte de la caractérisation des propriétés physicochimiques des nano-éléments (voir Article 5). — L'Article 7 décrit les aspects supplémentaires à prendre en compte pour les nano-éléments libérés par usure ou générés par des traitements <i>in situ</i>. — Tenir compte de la toxico-cinétique et de la distribution tissulaire des nano-éléments (voir Article 8). — Tenir compte de l'évaluation biologique des nano-éléments générés (voir Article 9). — Tenir compte de la durée du contact et de la cinétique de libération (vitesse et quantité).
^a Un dispositif peut contenir des nanomatériaux appartenant à plusieurs catégories. ^b Des nano-éléments peuvent être générés par un dispositif médical qui ne contient pas de nano-éléments. ^c La dégradation, l'usure ou le traitement d'un dispositif médical contenant des nano-éléments peut générer de nouveaux nano-éléments ou des nano-éléments qui n'ont pas été anticipés.		

4.4 Équivalence de nanomatériaux

Il est essentiel d'identifier et de caractériser correctement les nanomatériaux. L'équivalence de nanomatériaux dépend de plusieurs facteurs. La composition chimique ne suffit pas à elle seule à démontrer l'équivalence, puisque les propriétés nano-spécifiques peuvent également être influencées par un certain nombre d'autres facteurs, tels que la taille, la forme et les propriétés de surface du nanomatériau et/ou de la source (le fabricant) dont il provient, le procédé de fabrication et les conditions de stockage. L'équivalence ne peut être revendiquée que si elle est dûment démontrée et étayée par des données justificatives.

En règle générale, il n'est pas admis d'extrapoler les résultats à partir des données existantes d'autres produits qui utilisent/contiennent des nanomatériaux similaires, ou à partir du composé parent de la même substance, bien que ces produits puissent donner une indication sur les problèmes de sécurité possibles. Si des essais sont jugés nécessaires, il convient de les effectuer sur le produit réel et/ou sur tout nanomatériau pouvant entrer en contact avec les patients.

5 Caractérisation des nanomatériaux

5.1 Généralités

La connaissance des propriétés physicochimiques des nanomatériaux est essentielle à la compréhension de leur comportement dans les systèmes biologiques. La caractérisation physicochimique est indispensable pour l'identification d'un nanomatériau spécifique. La caractérisation des propriétés physicochimiques des nanomatériaux/nano-éléments incorporés dans un dispositif et/ou créés par la dégradation, l'usure ou un traitement mécanique du dispositif constitue donc une étape stratégique de l'évaluation biologique. Une caractérisation physicochimique peut également se révéler utile pour sélectionner de nouveaux nanomatériaux potentiellement adaptés à une utilisation dans un dispositif médical pour une application envisagée. En outre, il est nécessaire d'établir une caractérisation appropriée afin de déterminer ou confirmer les spécifications d'un nanomatériau dans un milieu défini et dans des conditions définies.

La caractérisation physicochimique aborde trois questions essentielles concernant un nanomatériau utilisé dans ou libéré par un dispositif médical.

— **Composition chimique:** de quoi est-il constitué?