
**Évaluation biologique
cardiovasculaire des dispositifs
médicaux — Directives pour les
implants absorbables**

*Cardiovascular biological evaluation of medical devices — Guidance
for absorbable implants*

Sample Document

get full document from standards.iteh.ai



Numéro de référence
ISO/TR 37137:2014(F)

© ISO 2014

Sample Document

get full document from standards.iteh.ai



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2014

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
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
1 Domaine d'application.....	1
2 Termes et définitions.....	1
3 Considérations générales.....	1
4 Considérations relatives à la stérilisation.....	3
5 Considérations relatives aux produits combinés associant un médicament au dispositif.....	3
6 Liste des parties et description des questions relatives aux produits absorbables en supplément des parties pertinentes de la série ISO 10993 «Évaluation biologique des dispositifs médicaux».....	4
6.1 ISO 10993-1:2009, Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque.....	4
6.2 ISO 10993-2:2006, Exigences relatives à la protection des animaux.....	4
6.3 ISO 10993-3:2003, Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction.....	4
6.4 ISO 10993-4:2002, Choix des essais pour les interactions avec le sang.....	5
6.5 ISO 10993-5:2009, Essais concernant la cytotoxicité in vitro.....	6
6.6 ISO 10993-6:2007, Essais concernant les effets locaux après implantation.....	7
6.7 ISO 10993-7:2008, Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.....	9
6.8 ISO 10993-9:2009, Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation.....	9
6.9 ISO 10993-10:2010, Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée.....	9
6.10 ISO 10993-11:2006, Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 11: Essais de toxicité systémique.....	10
6.11 ISO 10993-12:2012, Préparation des échantillons et matériaux de référence.....	10
6.12 ISO 10993-13:2010, Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères.....	14
6.13 ISO 10993-14:2001, Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques.....	14
6.14 ISO 10993-15:2000, Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages.....	14
6.15 ISO 10993-16:2010, Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables.....	14
6.16 ISO 10993-17:2002, Établissement des limites admissibles des substances relargables..	14
6.17 ISO 10993-18:2005, Caractérisation chimique des matériaux.....	14
6.18 ISO/TS 10993-19:2006, Caractérisations physicochimique, morphologique et topographique des matériaux.....	15
6.19 ISO/TS 10993-20:2006, Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux.....	15
Annexe A (informative) Nomenclature des termes absorber, dégrader et des termes associés.....	16
Bibliographie.....	17

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 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. 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 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'OMC concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir le lien suivant: Avant-propos — Informations supplémentaires.

Les comités chargés de l'élaboration du présent document sont: le comité ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux* et le comité technique ISO/TC 150, *Implants chirurgicaux*, sous-comité SC 2, *Implants cardiovasculaires et circuits extra-corporels*.

La présente version française de l'ISO/TR 37137:2014 correspond à la version anglaise corrigée du 2014-07-01.

Évaluation biologique cardiovasculaire des dispositifs médicaux — Directives pour les implants absorbables

1 Domaine d'application

Le présent Rapport Technique a pour objectif de fournir des recommandations provisoires, pour chaque Partie, sur les adaptations potentielles aux diverses méthodes d'essai incluses dans la série 10993, afin de prendre en compte la libération intentionnelle de composants solubles ou de produits de dégradation issus de dispositifs médicaux absorbables. Le contenu du présent document a vocation à clarifier et à présenter des approches potentiellement acceptables dont le but est de réduire la probabilité des résultats erronés ou équivoques dus à la nature du matériau absorbable. Il convient de considérer toutes les suggestions comme préliminaires et sujettes à modification; les dispositions finales sont mises en œuvre moyennant la modification directe des parties pertinentes de l'ISO 10993. Ainsi, l'adoption provisoire de l'une des adaptations décrites, quelle qu'elle soit, doit être accompagnée d'une justification écrite.

2 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

2.1 absorber

<biomatériaux>, action d'un matériau ou d'une substance exogène (étrangère) qui traverse des cellules et/ou un tissu, ou est assimilé(e) par ces derniers au cours du temps

2.2

produit de dégradation

<sous-produit> tout résultat intermédiaire ou final issu de la décomposition physique, métabolique et/ou chimique d'un matériau ou d'une substance

2.3

dégrader

décomposer un matériau ou une substance de manière physique, métabolique et/ou chimique

2.4

relargable

substances qui peuvent être libérées d'un dispositif médical ou d'un matériau pendant l'utilisation clinique

Note 1 à l'article: Dans les dispositifs absorbables, les substances relargables peuvent être libérées par le produit brut de fabrication, ou générées et libérées à la suite de leur dégradation (autrement dit, il peut s'agir de produits de dégradation).

[SOURCE: ISO 10993-12:2012, 3.10 modifié – La note 1 à l'article a été ajoutée.]

3 Considérations générales

L'évaluation biologique est l'estimation de la capacité d'un dispositif, d'un composant du dispositif ou d'un matériau à être présent dans l'organisme sans créer d'impact systémique ni d'effet local défavorable sur les cellules et/ou les tissus environnants. Pour mener l'évaluation biologique d'un matériau absorbable, il

convient de se conformer à l'ISO 10993-1:2009 et aux autres parties pertinentes (voir l'ISO 10993-1:2009, Tableau A.1).

NOTE 1 L'ISO/TR 15499 propose des recommandations générales sur l'évaluation des dispositifs, dans le respect de la série ISO 10993/.

Par définition, les matériaux absorbables polymériques, céramiques ou métalliques génèrent naturellement des produits de dégradation de masse molaire relativement faible dans des conditions *in vivo*. La présence relativement élevée de ces mêmes produits dans les milieux de culture peut avoir un impact sur les résultats de certains essais de biocompatibilité. Par exemple: dans de rares cas, si la vitesse de dégradation d'un matériau absorbable est suffisamment élevée, les fortes concentrations d'un ou de plusieurs des produits prévus pourraient altérer le pH et/ou l'osmolalité d'un système d'essai *in vitro*. En raison des conditions d'homéostasie *in vivo*, il peut être considéré acceptable, lors de l'évaluation des matériaux intentionnellement dégradables (autrement dit, absorbables), d'ajuster, si nécessaire, le pH et/ou l'osmolalité de la solution d'essai *in vitro*, pour amener la culture cellulaire à une certaine plage physiologique – à condition d'apporter la preuve documentée que ce(s) facteur(s) est (sont) potentiellement à l'origine d'un résultat non concluant et que l'essai réalisé après l'ajustement dans une certaine plage physiologique entraîne un résultat acceptable. Cet ajustement du pH (avec un acide tampon ou une base tampon appropriés) et/ou de l'osmolalité (par dilution) destiné à se rapprocher davantage de l'environnement *in vivo* aide à atténuer la présence des produits de dégradation attendus, ce qui permet d'évaluer fonctionnellement la solution d'essai pour d'autres effets.

Tout ajustement du pH ou de l'osmolalité doit être justifié. Si un résultat défavorable est obtenu dans des conditions d'essai standards, il convient d'examiner le type de cellules, les milieux cellulaires, les conditions de culture et les produits de dégradation pour déterminer la valeur d'ajustement de l'osmolalité à utiliser, le cas échéant. Par exemple: dans le cas d'alliages de magnésium évalués avec des cellules humaines de type ostéoblaste, il peut s'avérer inadéquat de diluer le milieu cellulaire à moins de 105 % de l'osmolalité normale.

NOTE 2 Valeur minimale de 105 % issue de l'analyse des résultats expérimentaux obtenus suite à l'extraction d'échantillons de magnésium et d'alliage de magnésium (de 10993 à 12); voir la référence [23].

Afin de traiter directement ces questions ainsi que d'autres interrogations d'ordre méthodologique relatives aux matériaux absorbables, l'[Article 6](#) présente une liste récapitulative des précautions à prendre lors des essais pour chaque partie pertinente de l'ISO 10993. Il convient de considérer toutes les suggestions comme préliminaires et sujettes à modification; les dispositions finales sont mises en œuvre moyennant la modification directe des parties pertinentes de l'ISO 10993. Ainsi, l'adoption provisoire de l'une des adaptations décrites, quelle qu'elle soit, doit être accompagnée d'une justification écrite. Dans toute justification, il convient de considérer à la fois les effets locaux et les effets systémiques, étant donné que les fluctuations du pH local et de l'osmolalité pourraient entraîner des toxicités pertinentes sur le plan clinique.

Des produits de dégradation peuvent être libérés dans les milieux/tissus ou résider dans l'implant en cours de dégradation. Il convient de caractériser les produits de dégradation libérés (par exemple: en termes d'identité chimique, de quantité et de toxicité) générés soit avant l'utilisation du produit (autrement dit, durant sa fabrication ou sa conservation), soit pendant la dégradation. L'identification des produits de dégradation peut résulter d'analyses chimiques de l'implant ou d'une analyse théorique. Les données de la littérature sur les implants fabriqués à partir de matériaux absorbables ayant un historique clinique en site d'application spécifique (par exemple: les PGA), peuvent aider à identifier les produits de dégradation attendus et les toxicités potentielles – s'il est possible de démontrer l'équivalence des processus de fabrication. Une évaluation du risque toxicologique à l'aide d'informations issues des analyses chimiques des produits de dégradation au cours du temps peut, conjointement à des données de toxicité issues de la littérature, suffire à éviter la réalisation des essais de biocompatibilité aux différents stades de dégradation du matériau (soit pendant stockage du dispositif, soit lors de son utilisation clinique).

NOTE 3 Des recommandations relatives à l'identification et à l'évaluation des produits de dégradation chimique et des substances relargables sont disponibles dans l'ISO 10993-9 et dans l'ISO 10993-17.

Puisque les matériaux absorbables sont destinés à se dégrader, il existe un risque de génération de matière particulaire transitoire lors de la dégradation du dispositif. Bien qu'il soit nécessaire de comprendre l'impact clinique potentiel de cette dégradation, l'évaluation séparée de la biocompatibilité de ces particules absorbables peut être évitée, si celles-ci sont à la fois produites et absorbées à une vitesse similaire à celle d'autres matériaux de composition chimique identique dont la sécurité d'utilisation clinique en site d'application spécifique est reconnue. Cependant, la composition chimique et la granulométrie pourraient affecter les réponses biologiques; par conséquent, des informations et/ou des essais supplémentaires peuvent être nécessaires pour confirmer un degré d'équivalence suffisant et justifier ainsi l'omission de la totalité des essais de biocompatibilité. L'Annexe A de l'ISO 10993-9:2009 contient des recommandations qui permettent de définir s'il est nécessaire ou non d'identifier et/ou de quantifier les particules.

4 Considérations relatives à la stérilisation

Alors que l'évaluation biologique peut être conduite sur tout composant à toute étape du processus de fabrication, l'évaluation du produit fini doit être conduite sur des dispositifs finis et stérilisés ou sur des échantillons représentatifs du dispositif final. Il convient de conduire les évaluations après stérilisation finale, à un seuil qui respecte ou dépasse l'exposition commerciale anticipée. Alors que l'augmentation des durées et des intensités de stérilisation est généralement considérée comme garante d'une évaluation plus rigoureuse, il convient d'être vigilant lorsque la stérilisation est conduite dans des conditions plus critiques (autrement dit, utilisant une dose d'irradiation supérieure) pouvant générer des sous-produits chimiques différents et plus nombreux. Si le produit stérilisé final n'est pas utilisé pour réaliser les essais, une justification doit être fournie comprenant:

- a) une description de toutes les différences de fabrication entre l'article d'essai et le dispositif stérilisé final;
- b) des données qui démontrent que toutes les différences entre l'article d'essai et le dispositif final n'ont aucun impact sur leurs propriétés chimiques ni sur la cinétique de dégradation.

NOTE En présence de différences significatives entre l'article d'essai et le dispositif final (par exemple: au niveau des propriétés de surface ou de la géométrie du dispositif lors des essais d'hémocompatibilité), certains critères d'évaluation de l'essai peuvent être affectés. Si tel est le cas, l'utilisation d'un article d'essai ne peut pas être représentative d'un dispositif final.

5 Considérations relatives aux produits combinés associant un médicament au dispositif

Dans le cas de dispositifs incluant un ingrédient pharmaceutique actif (IPA), la présence de cet ingrédient peut affecter la réponse biologique. Ainsi, il convient d'envisager des essais distincts pour le produit fini comportant l'IPA et pour le dispositif exempt de tout ingrédient pharmaceutique. En outre, il est recommandé de comprendre l'interaction potentielle entre le(s) ingrédient(s) pharmaceutique(s) et le(s) composant(s) initial(-aux) de fabrication ou absorbable(s) en cours de dégradation, et d'évaluer l'impact de cette interaction sur la biocompatibilité du dispositif et sur l'ingrédient pharmaceutique lui-même.

Tout ajustement du pH ou de l'osmolalité doit être justifié. Si un résultat défavorable est obtenu dans des conditions d'essai standards, il convient d'examiner le type de cellules, les milieux cellulaires, les conditions de culture et les produits de dégradation pour déterminer la valeur d'ajustement de l'osmolalité à utiliser, le cas échéant. Par exemple: dans le cas d'alliages de magnésium évalués avec des cellules humaines de type ostéoblaste, il peut s'avérer inadéquat de diluer le milieu cellulaire à moins de 105 % de l'osmolalité normale.

NOTE 1 Valeur minimale de 105 % issue de l'analyse des résultats expérimentaux obtenus suite à l'extraction d'échantillons de magnésium et d'alliage de magnésium (de 10993 à 12); voir la référence [23].

NOTE 2 L'ISO/TS 12417, élaborée pour les dispositifs médicaux vasculaires, propose des recommandations supplémentaires concernant l'évaluation des produits combinés associant un médicament au dispositif.