

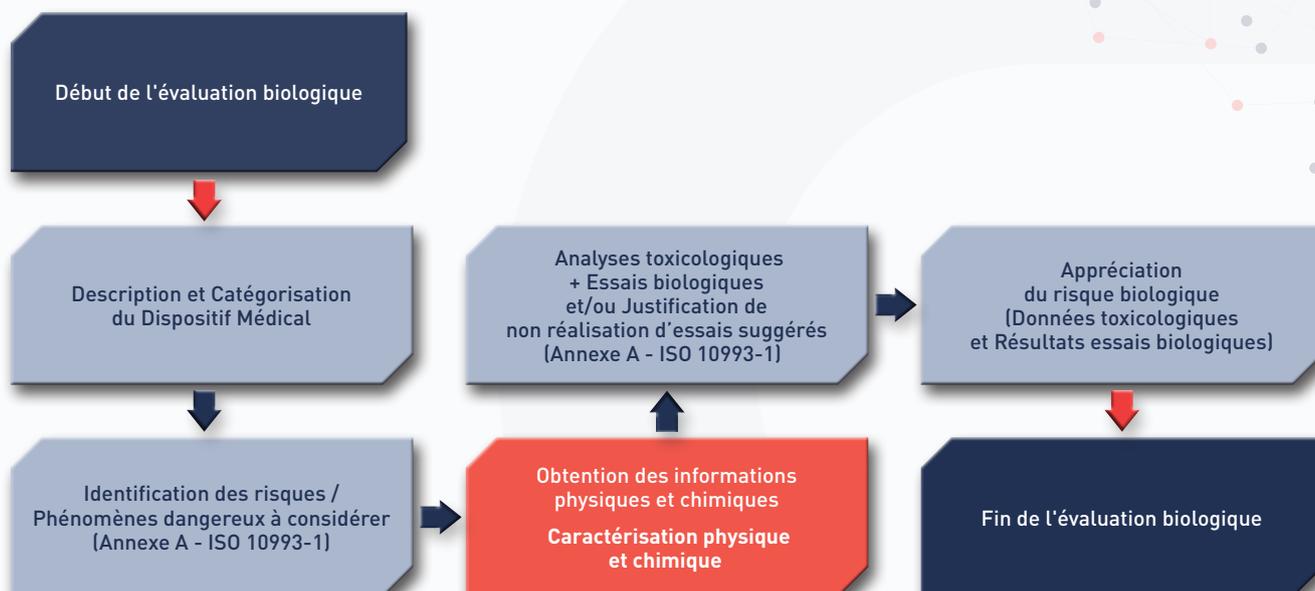
ÉVALUATION BIOLOGIQUE : LA CARACTÉRISATION CHIMIQUE SELON LA NORME EN ISO 10993-18:2020



Le dispositif médical a pour finalité d'apporter un bénéfice au patient, de façon directe ou indirecte, en permettant un diagnostic, un pronostic, un traitement, ou une atténuation (...) d'une maladie. Néanmoins, de par sa conception, sa fabrication, ou sa destination, il peut aussi présenter des problèmes de sécurité, notamment des risques biologiques chez l'homme lors de son utilisation, si aucune évaluation n'est menée. Aussi, dès qu'il existe un contact direct ou indirect avec le corps humain (patient et/ou utilisateur), l'évaluation biologique d'un dispositif médical est à mener afin d'évaluer la sécurité biologique du dispositif médical dans son utilisation clinique.

Parmi les différentes étapes de ce processus, **la caractérisation physique et chimique est la première étape cruciale dans le processus d'évaluation biologique.** Elle est à réaliser après la catégorisation du dispositif médical : à savoir l'établissement de la nature et de la durée du contact avec le corps.

LA CARACTÉRISATION DANS LE PROCESSUS D'ÉVALUATION BIOLOGIQUE



A QU'EST-CE QUE LA CARACTÉRISATION PHYSIQUE ET CHIMIQUE ?

L'étape de caractérisation physique et chimique consiste en l'obtention de toutes les informations sur les matériaux constitutifs du dispositif et sur les propriétés physico-chimiques associées. Elle permet d'établir le niveau de risque biologique du dispositif médical pour le patient et/ou l'utilisateur, puis de statuer si ce risque biologique est acceptable vis-à-vis de l'utilisation clinique du dispositif.

La caractérisation chimique est une des deux composantes de l'étape de caractérisation, l'autre étant la caractérisation physique.

Le processus et les exigences de la caractérisation chimique sont dictés par l'EN ISO 10993-18. Cette norme décrit les recommandations d'obtention des informations chimiques des matériaux constitutifs du dispositif, à savoir les informations sur l'identité de ces matériaux et la quantité de ces matériaux présents qui seront en contact avec le corps.

CARACTÉRISATION CHIMIQUE (EN ISO 10993-18)



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 caractérisation chimique à elle seule peut ne pas être suffisante pour établir 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 suffisante pour conclure à la sécurité biologique du dispositif médical.

B QUE FAUT-IL CONSIDÉRER DANS LE CADRE DE LA CARACTÉRISATION CHIMIQUE ?

Tous les matériaux présents dans le dispositif ou sur le dispositif qui rentreront en contact avec le corps doivent être considérés. Il s'agit, bien sûr, de la matière constitutive du matériau, mais

aussi de toute substance chimique ou tout matériau étant rentré en contact avec le matériau du dispositif et potentiellement toujours présent sur ou dans le matériau : additifs de fabrication, auxiliaires résiduels de fabrication/nettoyage (huile de fabrication, produit de nettoyage...), mais aussi les produits de dégradation, l'emballage en contact avec le dispositif et les potentiels relargables de cet emballage etc.

MATÉRIAUX ET SUBSTANCES CHIMIQUES À CONSIDÉRER DANS LE CADRE DE LA CARACTÉRISATION CHIMIQUE



Cela implique que le dispositif médical soit caractérisé, dans son état final, tel qu'il sera utilisé chez le patient.

Par conséquent la caractérisation est à mener sur le dispositif ayant subi toutes les étapes de fabrication et, si applicable, dans son emballage (en contact avec le dispositif).

De plus, si le dispositif médical est amené à évoluer durant sa vie d'utilisation clinique, **tous les états du dispositif doivent être évalués biologiquement.**

Par exemple :

- Un stent métallique recouvert d'un coating en polymère, dont le coating est relargé ou absorbé (en d'autres termes se sépare du dispositif) : l'évaluation biologique doit alors porter sur le stent avec et sans coating.
- Un ciment résorbable, dont la polymérisation est réalisée *in situ* : la caractérisation et par conséquent l'évaluation biologique, devront porter sur le ciment pré-polymérisé, polymérisé et sur le ciment qui se dégrade.
- À contrario, pour un ciment qui est préparé avant l'implantation par le chirurgien à partir de 2 composés, la caractérisation chimique doit porter sur le ciment préparé et tel qu'il est utilisé, et non sur les 2 substances prises individuellement qui ne représentent pas le ciment dans son utilisation.

C COMMENT OBTENIR LES INFORMATIONS CHIMIQUES SUR LE DISPOSITIF ?

Il existe 2 moyens pour obtenir ces informations :

- La **collecte** d'informations : quantité et identité des matériaux et produits chimiques **établies** ;
- La **génération** d'informations : quantité et identité des matériaux et produits chimiques **mesurées**.

■ 1 - La collecte d'informations

Les informations qualitatives et quantitatives sont à collecter au travers de sources documentaires pertinentes et auprès des intervenants appropriés de la chaîne de fabrication (exemple : les sous-traitants, les distributeurs de matière, les distributeurs

des auxiliaires de fabrication).

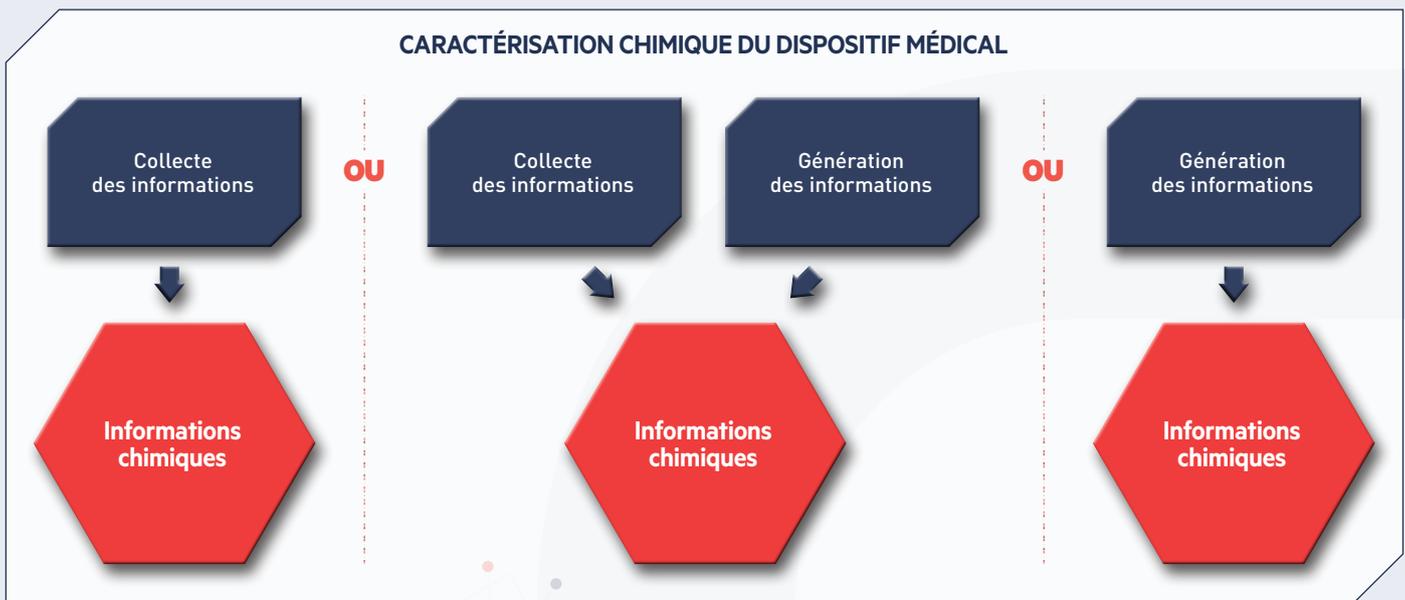
La collecte d'informations peut aussi être obtenue d'un autre dispositif médical dont l'équivalence biologique avec le dispositif sous-évaluation est établie.

■ 2 - La génération d'informations

La génération d'informations sera effectuée par l'intermédiaire d'analyses chimiques (exemple : par des analyses chimiques pour établir la composition du matériau ou par des analyses chimiques pour établir l'identité et la quantité des extractibles dans le cadre d'une étude par extraction).

La génération d'informations n'est pas nécessaire si la collecte a permis d'obtenir l'ensemble des informations chimiques requises sur le dispositif médical, incluant les résidus de substances liés au processus de fabrication.

CARACTÉRISATION CHIMIQUE DU DISPOSITIF MÉDICAL



C'est généralement l'étude par extraction qui est la plus répandue ou du moins, la plus rencontrée, pour établir la connaissance des extractibles et/ou relargables.

Souvent les fabricants de dispositifs médicaux connaissent l'identité et la quantité des matières premières constitutives de leur dispositif médical. Ce qui est peut-être moins connu ou moins aisé à obtenir par la collecte des informations ce sont les substances issues des processus de fabrication et possiblement relargués par le dispositif médical ou les composés possible-

ment relargués issus de la matière constitutive du dispositif médical.

L'extraction peut être simulée, exagérée ou exhaustive. La dernière méthode est généralement la plus appliquée. Cela ne veut pas dire, bien sûr, qu'elle est adaptée ou possible pour tous les types de dispositifs médicaux dans leur utilisation clinique ni qu'elle est obligatoire pour caractériser chimiquement le dispositif dans son utilisation clinique.

➔ Note : Caractérisation chimique ≠ étude par extraction exhaustive

Dans l'inconscient collectif, la caractérisation chimique est souvent synonyme d'étude par extraction exhaustive. Ceci n'est pas juste.

La caractérisation chimique peut être obtenue par la collecte d'informations et cela s'applique aussi aux auxiliaires de fabrication. Par ailleurs, dépendant du dispositif et de son emploi clinique, la génération d'informations peut être faite par des études d'extractibles en conditions exagérées ou simulées ou par des études de relargables ou autres analyses chimiques. Lorsque l'on caractérise chimiquement le dispositif médical, il convient de ne pas oublier de spécifier la voie utilisée, collecte et/ou génération des informations. Si la voie entreprise est celle de la génération, il est important de préciser par quelle analyse, ou quelles analyses successives, cette génération est faite (et les méthodes/conditions associées).

D QUELLE EST L'HYPOTHÈSE DE RELARGAGE CHIMIQUE LA PLUS DÉFAVORABLE DANS LE PROCESSUS DE CARACTÉRISATION CHIMIQUE ?

L'impact chimique potentiel le plus important d'un dispositif médical est à considérer dans le processus de caractérisation chimique. Il est atteint si la composition du dispositif était transférée dans son intégralité à l'individu potentiellement affecté pendant l'utilisation clinique. Par exemple, si un dispositif se dissolvait intégralement au cours de son utilisation chimique.

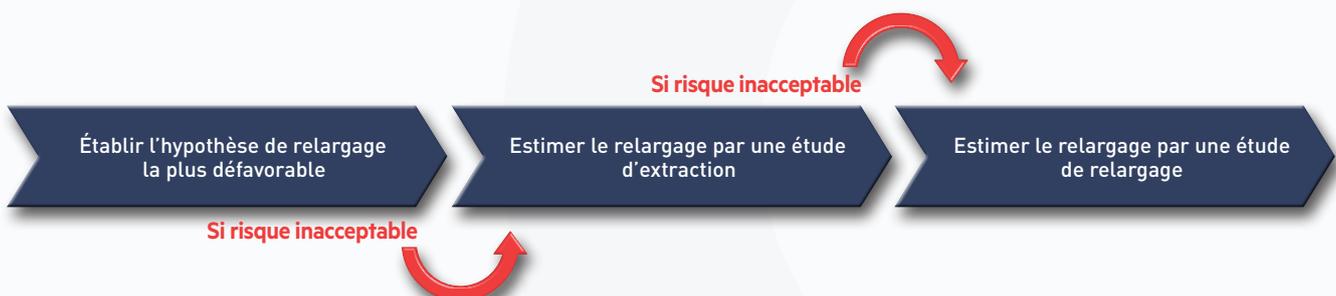
Il s'agit du postulat de base que le fabricant doit considérer en premier lieu.

- Si dans le cadre de cette hypothèse, l'exposition à la composition d'un dispositif médical dans son intégralité est établie comme étant acceptable, alors le processus de caractérisation chimique doit alors être considéré comme terminé. Une telle hypothèse est une approche worst-case, moins affinée, car excède les conditions d'utilisation clinique. Mais elle peut

permettre rapidement de démontrer l'innocuité du dispositif médical dans le cadre de ce postulat worst-case.

- Cependant, si l'exposition à la composition d'un dispositif médical dans son intégralité est établie comme étant inacceptable, à ce moment-là, des données supplémentaires doivent être collectées ou générées. Le fabricant rentre alors dans un processus progressif et au plus proche des conditions réelles d'utilisation clinique du dispositif médical. Il cherchera à établir le relargage au plus proche de la réalité. Cela peut être réalisé par la caractérisation d'extractibles suite à extraction exhaustive, exagérée ou simulée ou par une étude de relargables. De plus, les conditions d'extraction doivent être pensées pour obtenir une surestimation raisonnable du risque par rapport aux conditions d'utilisation clinique, sans pour autant créer des risques qui n'existeraient pas en conditions normales d'utilisation. Par exemple : l'utilisation d'un solvant ou d'une température qui viendrait détériorer le dispositif alors que cela ne se produirait pas en conditions réelles.

APPROCHE PROGRESSIVE DU PROCESSUS DE CARACTÉRISATION CHIMIQUE



➔ Note : Extraction exhaustive

Dans le cas d'une caractérisation des extractibles suite à une extraction en conditions exhaustives, le fabricant part sur l'hypothèse du relargage le plus défavorable en comparaison d'une caractérisation suite à extraction exagérée ou simulée. C'est-à-dire que l'ensemble des substances chimiques extraites dans des conditions worst-case seraient libérées / relarguées dans leur intégralité durant l'utilisation clinique du dispositif médical.

Si sur la base de la caractérisation des extractibles et de leurs données toxicologiques, le risque n'est pas acceptable ; il n'est pas possible que ce risque soit au final, classé comme acceptable, sur la base déclarative que les conditions considérées sont worst-case. À ce moment, des données supplémentaires doivent être collectées/générées.

E QUE SONT LE TTC ET L'AET ET À QUOI SERVENT-ILS ?

Le **TTC "Threshold of Toxicological Concern"** est le seuil de préoccupation toxicologique d'une substance chimique. Il s'agit du niveau d'exposition au-dessous duquel il n'y aurait pas de risque appréciable pour la santé humaine.

L'approche par TTC consiste à définir un seuil toxicologique applicable à un dispositif médical donné ou à un ensemble de substances, en fonction de l'exposition clinique et au travers d'une hypothèse worst-case, établissant ainsi une dose de produits relargables au-dessous de laquelle la quantité présente est considérée insuffisante pour induire de la toxicité, peu importe l'identité de la substance.

L'ensemble du contexte de l'approche TTC est défini dans l'ISO/TS 21726.

L'AET "Analytical Evaluation Threshold" est le seuil d'évaluation analytique, 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.

Ce concept de seuil est introduit dans la version 2020 de l'EN ISO 10993-18.

➔ Note : L'AET n'est pas applicable à toutes les substances !

- **Applicable** uniquement aux relargables et aux extractibles organiques
- **Non applicable** aux substances hautement toxiques = cohortes préoccupantes (ces cohortes sont exclues de l'approche TTC, car leur seule présence est considérée à risque pour le patient). Une liste non exhaustive des cohortes préoccupantes est donnée dans l'ISO/TS 21726.

Le TTC est un seuil de toxicité fondé sur la dose journalière d'une substance ; l'AET, quant à lui, est un seuil fondé sur la concentration.

Après une conversion appropriée du seuil de toxicité des substances les plus toxiques et la prise en compte de facteurs d'incertitude introduits par les appareils de mesures analytiques, la dose devient une concentration.

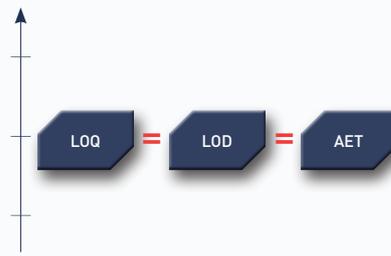
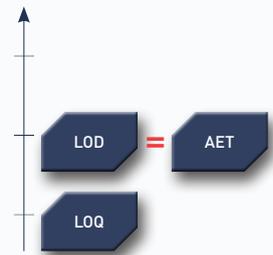
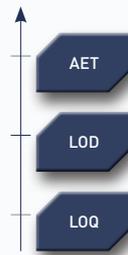
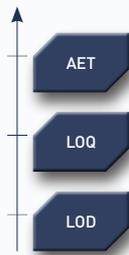
L'AET doit être défini et justifié avant de lancer les études analytiques prévues pour l'identification et la quantification des relargables ou extractibles, afin de s'assurer que les conditions d'extraction et les méthodes analytiques utilisées permettront d'obtenir des limites de détection et de quantification compatibles avec l'AET. En effet, il s'agit de bon sens, mais il est impératif de garder en tête que la précision de la méthode analytique attendue est à définir en fonction de l'AET, sous peine de ne pas identifier correctement ou de quantifier de manière impropre un extractible ou un relargable, alors qu'il doit être pris en compte dans l'évaluation du risque biologique.

En pratique, l'AET et les limites de la méthode analytique sont attendus comme suit :

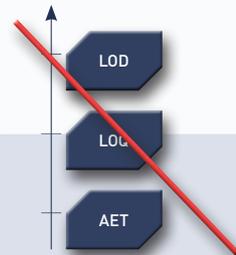
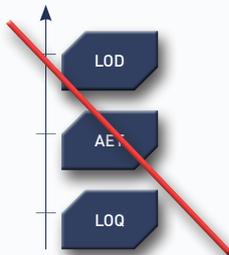
- La LOD (Limite de détection) de la méthode analytique doit être inférieure ou égale à l'AET ;
- La LOQ (Limite de quantification) de la méthode analytique doit être inférieure ou égale à l'AET.

Il convient que l'AET soit dérivé d'un seuil fondé sur la sécurité (tel que le TTC, ou TCL "Tolerable Contact Level") en se basant sur l'identité des matériaux ou substances susceptibles d'être présentes dans l'extrait. Cela afin d'être en capacité de fixer au mieux l'AET et de ne pas écarter l'analyse toxicologique de substances qui doivent faire l'objet d'une évaluation. Néanmoins, si la pratique ne le permet pas, un seuil analytique, telle que la limite de quantification (LOQ), peut être utilisée comme seuil défini moyennant justification.

L'AET ET LES LIMITES DE LA MÉTHODE ANALYTIQUE



Étude de criblage uniquement



➔ Note : Concept TTC (ISO/TS 21726)

Le seuil de préoccupation toxicologique TTC a été à l'origine développé pour les matériaux avec contact alimentaire et pour évaluer les risques des impuretés présentes à des niveaux très faibles et pour lesquelles des données sur ces impuretés n'étaient pas disponibles. Par la suite, il a été adapté aux impuretés présentes dans les produits pharmaceutiques. Il est désormais prévu que ce concept soit utilisé pour l'évaluation biologique des dispositifs médicaux.

Les valeurs TTC dans l'ISO/TS 21726 sont issues du guide ICH M7. Les seuils sont exprimés en $\mu\text{g}/\text{jour}$ et il en existe 4 différents en fonction de la durée de contact. Plus la durée de contact est importante, plus le seuil est bas. Ces valeurs sont données pour des impuretés avec potentiel mutagénique. Elles sont donc considérées comme conservatrices et donc applicables à des impuretés avec des effets cancérigènes et non cancérigènes.

Les valeurs TTC issues du guide ICH sont plus conservatrices que les seuils définis dans la classification de Cramer applicable pour les impuretés avec un potentiel non cancérigène.

F COMMENT ÉTABLIR UNE ÉQUIVALENCE BIOLOGIQUE ET À QUOI SERT-ELLE ?

La caractérisation chimique, comme évoqué précédemment, peut être établie sur la base d'informations collectées. Et cela peut être fait par la collecte d'informations chimiques sur un autre dispositif ou sur le dispositif d'une version antérieure dont l'utilisation clinique est établie. En revanche, cette voie sera appropriée, si et seulement si, une **équivalence biologique** existe entre les deux dispositifs.

À noter : il s'agit d'ailleurs de la première source de collecte d'informations qui est décrite comme à envisager dans le logigramme de la norme EN ISO 10993-18:2020.

À ce moment-là, l'équivalence doit être démontrée selon les principes d'appréciation d'équivalence définis dans l'EN ISO 10993-18:2020 dont les dispositions et exigences sont définies dans le chapitre 5.3 et l'Annexe C.

Il s'agit de la seule voie possible pour qu'un fabricant puisse utiliser ces informations chimiques et les appliquer au dispositif sous-évaluation.

L'équivalence porte sur :

- la configuration ;
- la composition ;
- la fabrication ;
- le traitement ;
- l'usage prévu.

L'équivalence doit être démontrée et justifiée sur les 5 aspects suivants :

- équivalence chimique ;
- équivalence physique ;
- équivalence des matériaux ;
- équivalence de contact ;
- équivalence biologique.

Attention : il convient aussi que les caractéristiques physiques, morphologiques et topographiques (voir l'ISO/TR 10993-19 et l'ISO/TR 10993-22 selon le cas) soient aussi considérées comme appropriées pour déterminer l'équivalence du matériau ; le seul volet chimique n'est pas suffisant.

Des différences peuvent exister entre le dispositif comparateur et le dispositif sous-évaluation. Celles-ci n'empêcheront pas la revendication d'équivalence biologique, sous couvert qu'il soit démontré et justifié de façon pertinente qu'elles n'impactent pas l'équivalence. Par exemple : les données d'un dispositif disponibles pour une exposition plus invasive à celle du dispositif sous-évaluation et pour une application comparable peuvent être utilisées et l'équivalence prononcée. Ou encore un dispositif dont la fabrication a été modifiée, et cette modification consiste en un changement d'auxiliaire de fabrication. Si les résidus de l'auxiliaire de fabrication modifié, présents sur le dispositif final, ont un profil toxicologique (quantité/qualité) qui n'est pas plus défavorable que celui du résidu qu'il remplace, alors l'équivalence peut être prononcée. Dans ce cas, l'équivalence sera basée sur la collecte d'informations ou la génération d'informations par analyse sur l'auxiliaire modifié et sa comparaison avec l'auxiliaire qu'il remplace. De même, les informations précises sur le profil toxicologique du nouvel auxiliaire devront être apportées et comparées au profil toxicologique de l'auxiliaire qu'il remplace.

Conclusion

La caractérisation chimique est une des étapes cruciales de l'évaluation biologique du dispositif. La bonne compréhension de ce processus de caractérisation, des méthodes, conditionnera les informations chimiques et par conséquent la juste évaluation des risques biologiques que présente le dispositif sous-évaluation.

Par exemple, une erreur dans la définition de l'AET, une mauvaise définition des conditions d'extraction, un seuil analytique trop élevé peut mettre en péril l'évaluation des données biologiques et ne pas permettre l'évaluation des risques biologiques réels.

De plus, une caractérisation du dispositif médical pertinente est donc essentielle pour établir sa sécurité biologique mais aura aussi l'intérêt d'établir rapidement, efficacement et à moindre coût l'évaluation biologique de futures générations de ce dispositif médical.

Pour aller plus loin

FORMATIONS

Évaluation biologique des dispositifs médicaux
SA21B | 2 jours | [PROGRAMME](#)

Microbiologie des dispositifs médicaux et travail en salle blanche
SA21A | 2 jours | [EN SAVOIR PLUS](#)

FICHE TECHNIQUE

[RÉSERVÉE AUX CLIENTS GMED]



Rapport d'évaluation biologique Éléments à fournir dans le cadre de l'évaluation

Cette Fiche technique permet aux fabricants de mener à bien une évaluation biologique de leurs dispositifs selon la norme ISO 10993-1 et de les guider dans la démonstration de leur démarche et des résultats obtenus dans ce cadre.

→ [DEMANDER LA FICHE TECHNIQUE AUPRÈS DE VOTRE CHEF DE PROJET CERTIFICATION DÉDIÉ](#)

GUIDE

Évaluation biologique des dispositifs médicaux selon
la norme ISO 10993-1



Les équipes de GMED ont rédigé ce document qui a pour objectif de guider les fabricants de dispositifs médicaux dans la démonstration de leur démarche et présentation de l'évaluation biologique selon la norme ISO 10993-1.

Ce guide, applicable à tous les dispositifs médicaux (quels que soient leur classe et leur type), rappelle les principes généraux, propose une méthodologie en 7 étapes correspondant à chaque section du rapport d'évaluation biologique GMED et expose les conditions de réévaluation du dossier d'évaluation biologique.

→ [EN SAVOIR PLUS](#)

Newsletter

Pour ne rien manquer de l'actualité de l'industrie des dispositifs médicaux

[S'inscrire](#)

→ SIÈGE SOCIAL

GMED SAS
1 rue Gaston Boissier
75015 PARIS • FRANCE
+33 (0)1 40 43 37 00
info@lne-gmed.com

→ BUREAU RÉGIONAL

GMED SAS
19 D rue de la Télématique
42000 SAINT-ETIENNE • FRANCE
+33 (0)4 77 10 11 11

→ FILIALE NORD-AMÉRICAINNE

GMED NORTH AMERICA, INC
6550 Rock Spring Drive - Suite # 280
BETHESDA, MD 20817 • USA
+1 (301) 495 0477
gmedna@lne-gmed.com