

ÉVALUATION BIOLOGIQUE DES CHEMINS DE GAZ DANS LES DISPOSITIFS MÉDICAUX



La série ISO 10993 cadre l'évaluation biologique de tous les dispositifs médicaux (DM) entrant en contact direct ou indirect avec le corps du patient. Mais pour de nombreux DM, l'évaluation biologique ne s'arrête pas là.

En effet, les DM comportant un système à transport de gaz dont l'utilisation prévue implique une inhalation du gaz par le patient, ou un risque que le gaz y circulant soit inhalé par ce dernier, doivent suivre un traitement particulier pour leur évaluation biologique. Sont notamment concernés les ventilateurs d'urgence, les appareils de réanimation, les tubes respiratoires, les nébuliseurs, les inhalateurs, mais aussi les embouts buccaux ou nasaux, les masques, les équipements médicaux de protection respiratoire individuelle, etc.

Cette newsletter vous présente les grandes lignes de la méthodologie d'évaluation du risque biologique des chemins de gaz cadrée par la série ISO 18562 révisée en 2024.

Qu'est-ce qu'un chemin de gaz ?

L'ISO 18562-1:2024 §3.11 définit un chemin de gaz par les « surfaces intérieures, sur lesquelles s'écoulent les gaz ou les liquides pouvant être inspirés » dans un dispositif médical. Un chemin de gaz est « délimité par les orifices par lesquels les gaz ou les liquides entrent dans le dispositif médical ou l'accessoire » et peut inclure notamment l'interface patient, ou les surfaces intérieures des enveloppes en contact avec les gaz ou les liquides pouvant être inspirés, ou encore certaines surfaces du chemin expiratoire.

A LE CADRE NORMATIF

La série des normes ISO 18562 s'applique aux chemins de gaz respiratoires utilisés dans les dispositifs médicaux. L'ISO 10993-1:2018 y fait référence pour les dispositifs à transport de gaz avec contact indirect avec le patient, pour déterminer le type approprié d'évaluation du risque biologique.

L'attention du lecteur est portée sur le fait que :

- L'ISO 18562-1 se substitue à l'ISO 10993-1 quand il s'agit de caractériser et d'évaluer la sécurité biologique des chemins de gaz quand les gaz sont destinés à ou susceptibles d'être inhalés par les patients ;
- En revanche, l'ISO 10993-1 est bien applicable à toutes les parties du dispositif médical entrant en contact direct avec le patient. Par exemple, dans le cas d'un embout buccal ou nasal ou d'un masque, dont il conviendra au fabricant d'évaluer les risques biologiques séparément du chemin de gaz.

L'évaluation biologique d'un dispositif médical incluant un chemin de gaz peut donc impliquer une double approche d'évaluation avec plus ou moins d'étapes. Ces dernières seront à intégrer dans un plan d'évaluation des risques biologiques structuré et cliniquement pertinent, au sein d'un processus de gestion du risque, conformément à l'ISO 14971.

B ISO 18562-1 ET ISO 10993-1 : CE QUI LES RASSEMBLE

- Une approche basée sur les risques, combinant la collecte et l'évaluation de données existantes avec le cas échéant, la réalisation d'essais, pour mener à bien l'analyse des risques toxicologiques auxquels se voit exposé le patient et statuer finalement sur la sécurité biologique du dispositif médical ;
- Des étapes similaires :
 - 1) Présentation détaillée du DM et/ou du chemin de gaz (composants, matières premières, caractéristiques, usage clinique revendiqué, population cible, durée de vie prévue, processus de fabrication, processus de traitement ou

retraitement si applicable, conditionnement, conditions de stockage, vieillissement, etc.) ;

- 2) Catégorisation du DM et/ou du chemin de gaz tenant compte de sa durée d'utilisation et de son usage clinique normal revendiqué ;
- 3) Identification des paramètres biologiques tenant compte de la catégorisation précédemment définie et des conditions d'exposition du patient aux constituants du dispositif ou autres contaminants potentiels ;
- 4) Collecte des données existantes, revue de la littérature, prise en compte si disponibles, de données post-marché et/ou de résultats d'essais réalisés précédemment sur le dispositif ou sur dispositif(s) représentatif(s) du dispositif sous évaluation... ;
- 5) Analyse des données et des lacunes de données, pour statuer sur l'acceptabilité de tous les risques associés aux paramètres biologiques identifiés ;
- 6) Définition et réalisation d'un programme d'essais physico-chimiques pour obtenir des données complémentaires afin de caractériser pertinemment le DM ou le chemin de gaz ;
- 7) Évaluation toxicologique pour toutes les substances auxquelles le patient pourrait être exposé et conclusion sur l'acceptabilité de chaque risque ;
- 8) Définition et réalisation d'un programme d'essais biologiques, si les données ou résultats de l'évaluation toxicologique ne sont pas suffisants pour conclure à l'acceptabilité de certains risques ;
- 9) Compilation de toutes les données collectées et générées et analyse des risques globale ;
- 10) Conclusion finale sur la sécurité biologique du dispositif médical et sur le bénéfice de son utilisation pour le patient ;
- 11) Réévaluation en cas de modification du dispositif médical ou de nouvelles données impactant l'évaluation précédente.

- Les exigences concernant la réalisation d'analyses chimiques en première intention, avant tout essai biologique et la limitation des essais sur animaux si des alternatives existent ;
- Si des extractions chimiques sont à réaliser (extraction en phase aqueuse des surfaces internes en contact avec le gaz par exemple), si des résultats toxicologiques sont à interpréter (calcul d'une dose tolérable ou d'une marge de sécurité), ou si des essais biologiques s'avèrent nécessaires d'être réalisés pour un chemin de gaz (évaluation des effets de cytotoxicité, d'irritation, de sensibilisation, identification de produits de dégradation...), les recommandations de la série des normes ISO 10993 restent pertinentes.

C SÉRIE ISO 18652, SES SPÉCIFICITÉS

La série ISO 18652 ajoute des exigences à la série ISO 10993 afin de mieux comprendre les risques engendrés par les chemins de gaz et de simplifier leur évaluation biologique en fournissant des méthodes d'essais appropriées et des consignes d'évaluations toxicologiques basées sur les données d'inhalation.

La série ISO 18652 comprend 4 parties :

- **Partie 1 : Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque**
→ Stratégie générale de l'évaluation biologique des chemins de gaz et instructions pour déterminer les doses tolérables inhalées (bases de l'évaluation toxicologique) et pour interpréter les résultats.
- **Partie 2 : Essais concernant les émissions de matières particulaires**
→ Analyse des particules contenues dans les gaz traversant le dispositif et définition des limites acceptables selon leurs tailles et leurs dimensions.
- **Partie 3 : Essais concernant les émissions de substances organiques volatiles**
→ Détection et caractérisation des substances organiques volatiles qui peuvent être libérées par le chemin de gaz puis inhalées par le patient.
- **Partie 4 : Essais concernant les relargables dans le condensat**
→ Évaluation du condensat (gouttes, films d'eau, liquides) formé dans le chemin de gaz et pouvant contenir des contaminants et être acheminé jusqu'au patient et s'y introduire par inhalation ou ingestion.

D SÉRIE ISO 18652, SES NOUVEAUTÉS

→ 1. Évolutions 2024 de la norme

Les normes ISO 18562:2024 comprennent des révisions majeures par rapport aux versions de 2017. Ces évolutions ont notamment permis de :

- **Ajouter des termes, en préciser d'autres, et clarifier la méthodologie générale d'évaluation ;**
- **Élargir les typologies de patients à des groupes plus vulnérables et redéfinir leurs critères, ce qui invite le fabricant à davantage se questionner sur la population clinique cible de son dispositif médical, afin de **considérer précautionneusement les paramètres** (volume d'air respiré par défaut, poids du patient, etc.) **pouvant influencer le calcul de la dose admissible à laquelle le patient peut être exposé ;****
- **Gagner en pertinence avec l'introduction du concept d'inhalation par laquelle les composés (particules, condensats...) peuvent entrer en contact avec le patient et l'élargissement de la gamme des**

substances volatiles organiques testées. La norme n'encourage plus à tester seulement les substances potentiellement dangereuses courantes, mais, de façon semblable à la pratique de l'ISO 10993-18, **la recommandation est de dépister un maximum de substances et de les quantifier en vue d'en calculer une dose d'inhalation estimée et de la comparer à une dose d'exposition tolérable ou à un seuil de préoccupation toxicologique (SPT alias TTC, cf. ISO 18562-1:2024 §3.36 ou ISO/TS 21726:2019) ;**

- **Réécrire l'évaluation des condensats recommandant de prendre en compte le risque d'irritation en plus de la cytotoxicité et de la sensibilité, et permettant d'avoir une approche plus proche de l'utilisation clinique :** imiter au mieux l'utilisation clinique en laboratoire pour générer le maximum de condensat puis le tester pour détecter et quantifier les composés organiques semi-volatils et non volatils présents, ainsi que les composés inorganiques ;
- **Étendre les essais de la norme ISO 18562-2 aux émissions de composés organiques semi-volatils et très volatils alors que la version précédente portait sur l'émission des composés organiques volatils uniquement (la distinction est faite via le point d'ébullition du composé à pression atmosphérique) ;**
- **Donner des consignes, des ajustements et des valeurs de seuils de préoccupation toxicologique adaptées à une exposition par inhalation et à la typologie du patient ciblé par le dispositif médical.**

Toutes ces mises à jour visent à **mieux aligner l'évaluation biologique des dispositifs médicaux sur leur utilisation clinique.** Les tableaux de valeurs et les arbres de décision constituent une aide précieuse pour l'évaluation étape par étape.

→ 2. Comment procéder avec une étude basée sur la version 2017 ?

L'avancée de l'état de l'art invite à se questionner régulièrement sur l'acceptabilité du risque biologique précédemment conclue pour un dispositif médical donné pour la continuité de sa mise sur le marché.

La démonstration de conformité à une nouvelle version de norme implique :

- Une analyse d'écart(s) et d'impact(s) entre l'ancienne norme et la version révisée ;
- Puis, une justification de l'adéquation de l'évaluation biologique historique ;
- Ou, un plan d'actions pour réviser l'appréciation du risque et conclure à nouveau sur son acceptabilité au regard du bénéfice clinique.

De même, toute modification d'un dispositif médical (incluant sa conception, sa fabrication, son utilisation etc.) implique de réexaminer son appréciation du risque ainsi que sa balance au regard du bénéfice clinique.

La conduite de nouveaux essais n'est pas attendue systématiquement. Elle sera à justifier sur la base de l'analyse approfondie des risques pertinents à partir des données existantes.

→ 3. Durée et fréquence d'utilisation et exposition tolérable, que dit la norme ?

La définition des phénomènes biologiques susceptibles d'atteindre le patient par le chemin de gaz et l'étendue de l'évaluation des risques dépendent de la durée et de la fréquence d'utilisation, et des conditions d'exposition du patient.

L'ISO 18562-1:2024 §3.37 définit l' « exposition tolérable » comme le « niveau d'exposition à un constituant en dessous duquel il n'y aurait pas de risque appréciable pour la santé humaine si des données toxicologiques sont disponibles pour ce constituant ».

Cette quantité, aussi appelée « dose permise attribuée au patient » est spécifique à chaque typologie de patient car s'exprimant en g/j pour le patient, elle dépend d'une masse corporelle donnée et s'obtient en multipliant cette masse par la « dose tolérable » du constituant, c'est-à-dire « l'estimation de l'exposition journalière » exprimée en g/kg/j de ce constituant « considérée comme sans danger appréciable pour la santé » (cf. ISO 18562-1:2024 § 3.38 ou ISO 10993-17:2023 §3.26).

Le principe de durée de contact n'est pas aligné entre l'ISO 18562 et l'ISO 10993.

Selon l'ISO 18562, la « durée prévue d'utilisation » pour un patient

est la durée d'exposition du patient au DM d'origine ainsi qu'à ses remplacements, et non la durée d'utilisation d'un DM individuel. Et la durée totale ou « période d'exposition totale » est définie par l'ISO 18562-1:2024 §3.39 comme le nombre de jours calendaires « entre la première et la dernière utilisation d'un DM ou d'un accessoire ou d'un remplacement de ces derniers, que le DM ou l'accessoire soit ou non utilisé tous les jours et quelle que soit la durée d'exposition quotidienne ».

Ainsi, prenons garde à la durée d'utilisation de certains consommables, composants ou accessoires ; la fréquence à laquelle ils seront remplacés influencera l'exposition du patient et l'évaluation des risques du chemin de gaz.

La révision 2024 introduit « l'utilisation peu fréquente »* du DM (cf. ISO 18562-1 §3.13) qui permettrait d'éviter une catégorisation très conservatrice : la durée totale d'exposition ne serait alors pas le nombre de jours entre la première et la dernière utilisation, mais la durée d'une utilisation spécifique, ramenée à 24h minimum. Une démonstration pertinente sera néanmoins attendue pour justifier qu'il n'y a aucun risque que les substances libérées (relargables) par le dispositif médical s'accumulent entre chaque utilisation et puissent ainsi être délivrées au patient de façon cumulée.

Conclusion

L'évaluation biologique d'un dispositif médical avec chemin de gaz implique d'avoir une compréhension claire et globale du dispositif médical et de son utilisation clinique. Ceci, afin d'être en mesure de définir un plan d'évaluation pertinent et de déterminer si des essais seront à réaliser ou non pour mener à bien l'évaluation du chemin de gaz.

Si des essais sont vraiment nécessaires pour le chemin des gaz, les normes ISO 18562-2, ISO 18562-3, ISO 18562-4 sont à suivre rigoureusement et les tests sont à réaliser selon des conditions et des critères cliniquement pertinents.

Pour l'évaluation toxicologique, la méthodologie ISO 10993-17 est applicable, avec prise en compte des caractéristiques spécifiques du chemin de gaz, qui diffèrent des autres parties du dispositif : l'Exposition Tolérable d'une substance libérée par le chemin de gaz ou présente dans un condensat, devra se baser sur une valeur de point de départ (POD) ou d'exposition tolérable de la littérature pertinente pour l'inhalation ou sur une valeur de seuil de préoccupation toxicologique présentée dans la norme ISO 18562-1, pertinente pour le patient cible et la durée d'utilisation.

Et si des essais biologiques devaient être réalisés, il conviendra d'appliquer les recommandations des normes spécifiques de la série ISO 10993.

Pour aller plus loin,
consultez la page suivante



*Cette notion pourrait bien voir son apparition dans la future version révisée de l'ISO 10993-1 actuellement en cours d'écriture.



Pour aller plus loin

FORMATIONS

Réaliser une évaluation biologique des dispositifs médicaux
SA21B | 2 jours | Paris

→ [CONSULTER LE PROGRAMME ET S'INSCRIRE](#)

Gérer les risques appliqués aux dispositifs médicaux selon la
norme ISO 14971
SA02 | 2 jours | Paris ou Classe virtuelle

→ [CONSULTER LE PROGRAMME ET S'INSCRIRE](#)

Appliquer les exigences du Règlement européen 2017/745 relatif
aux dispositifs médicaux
SA56 | 2 jours | Paris ou Classe virtuelle

→ [CONSULTER LE PROGRAMME ET S'INSCRIRE](#)

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
Paris, France
+33 (0)1 40 43 37 00
info@lne-gmed.com

BUREAU RÉGIONAL

GMED
Saint-Etienne, France
+33 (0)4 77 10 11 11

FILIALE AMÉRICAINE

GMED North America
Rockville, USA
+1 (301) 495 0477
info@lne-gmed.com

FILIALE ASIATIQUE

GMED Asia
Kowloon, Hong Kong
+(852) 2624 1402
info@lne-gmed.com