NORME INTERNATIONALE

ISO 10993-4

Troisième édition
2017-04

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 4: Choix des essais pour les interactions avec le sang

Biological evaluation of medical devices —
Part 4: Selection of tests for interactions with blood

Numéro de référence
ISO 10993-4:2017(F)

© ISO 2017



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 ..... **iv**

Introduction ..... **vi**

1 Domaine d'application **1**

2 Références normatives **1**

3 Termes et definitions **1**

4 Abréviations **4**

5 Types de dispositifs en contact avec le sang (selon la classification de l'ISO 10993-1) **5**
5.1 Dispositifs sans aucun contact avec le sang 5
5.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur 5
5.2.1 Généralités 5
5.2.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur qui sont en contact indirect avec le sang circulant 6
5.2.3 Dispositifs communiquant avec l'extérieur qui sont en contact direct avec le sang circulant 6
5.3 Dispositifs implantés 6

6 Caractérisation des interactions avec le sang **7**
6.1 Exigences générales 7
6.2 Catégories d'essais et d'interactions avec le sang 13
6.2.1 Essais recommandés pour les interactions entre les dispositifs et le sang 13
6.2.2 Dispositifs sans aucun contact 14
6.2.3 Dispositifs communiquant avec l'extérieur et dispositifs implantés 14
6.2.4 Limites 14
6.3 Types d'essais 15
6.3.1 Essais *in vitro* 15
6.3.2 Essais *ex vivo* 15
6.3.3 Essais *in vivo* 15

Annexe A (informative) **Évaluation préclinique des dispositifs et prothèses cardio-vasculaires** **17**

Annexe B (informative) **Essais de laboratoire recommandés — Principes, base scientifique et interprétation** **23**

Annexe C (informative) **Thrombose — Méthodes d'essai *in vivo*** **36**

Annexe D (informative) **Hématologie/hémolyse — Méthodes d'essai — Évaluation des propriétés hémolytiques de dispositifs médicaux et de matériaux de dispositifs médicaux** **43**

Annexe E (informative) **Complément — Méthodes d'essai** **50**

Annexe F (informative) **Essais de laboratoire peu courants** **54**

Annexe G (informative) **Essais non recommandés** **58**

Bibliographie **60**

© ISO 2017 – Tous droits réservés

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

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

Cette troisième édition annule et remplace la deuxième édition (ISO 10993-4:2002), qui a fait l'objet d'une révision technique.

Elle incorpore également l'Amendement ISO 10993-4:2002/Amd.1:2006.

Les modifications apportées sont les suivantes:

a) certaines définitions ont été révisées et de nouvelles définitions ont été ajoutées;

b) les Tableaux 1 et 2 ont été regroupés dans un nouveau Tableau 1 dont les catégories d'essais et les en-têtes ont été réorganisés pour mettre l'accent sur les essais d'hémolyse induite par des matériaux et induite mécaniquement et sur les essais *in vitro* et *in vivo* d'évaluation du risque de thrombose, et inclure ces essais;

c) les Tableaux 3 et 4 ont été regroupés dans un nouveau Tableau 2 qui présente une liste simplifiée d'essais conseillés et très couramment utilisés;

d) l'Annexe B a été mise à jour de manière à ne couvrir que les essais les plus couramment utilisés pour évaluer les interactions avec le sang;

e) l'Annexe C a été ajoutée pour couvrir la question de la thrombose et des méthodes d'essai *in vivo*;

f) l'Annexe D, qui correspondait à l'Annexe C dans l'édition précédente, a été mise à jour et comprend désormais des informations supplémentaires sur l'hémolyse induite mécaniquement;

 © ISO 2017 – Tous droits réservés

g) l'Annexe E a été ajoutée pour couvrir la question des essais du complément et des meilleures pratiques concernant les méthodes d'essai;

h) les Annexes F et G ont été ajoutées pour présenter respectivement les essais peu utilisés pour évaluer les interactions avec le sang et les essais qui ne sont pas recommandés pour l'évaluation préclinique des interactions des dispositifs médicaux avec le sang. La plupart de ces méthodes étaient précédemment présentées à l'Annexe B;

i) de légères retouches linguistiques ont été apportées dans l'ensemble du document révisé;

j) la Bibliographie a été réorganisée par sujets d'intérêt communs et a été actualisée par l'ajout de références supplémentaires et la mise à jour des références existantes.

© ISO 2017 – Tous droits réservés

Introduction

Lors du choix et de la conception des méthodes d'essai relatives aux interactions des dispositifs médicaux avec le sang, il convient de prendre en considération la conception du dispositif, les matériaux, l'utilité clinique, l'environnement d'utilisation et le bénéfice du risque. Ce niveau de spécificité ne peut être couvert que dans des normes verticales.

La source initiale sur laquelle s'est appuyée l'élaboration du présent document est la publication *Guidelines for blood/material interactions*, Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute[14], chapitres 9 et 10. Cette publication a été révisée par la suite[15].

© ISO 2017 – Tous droits réservés

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 4:
Choix des essais pour les interactions avec le sang

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie des exigences générales pour l'évaluation des interactions des dispositifs médicaux avec le sang.

Il décrit les éléments suivants:

a) une classification des dispositifs médicaux destinés à être en contact avec le sang lors de leur utilisation, classification fondée sur l'utilisation prévue et la durée du contact définies dans l'ISO 10993-1;

b) les principes fondamentaux qui gouvernent l'évaluation de l'interaction des dispositifs avec le sang;

c) la justification du choix des essais retenus selon les catégories, ainsi que les principes et la base scientifique de ces essais.

Les exigences détaillées pour les essais ne peuvent pas être spécifiées en raison de limites de connaissance et de précision des essais relatifs à l'évaluation des interactions des dispositifs avec le sang. Le présent document décrit l'évaluation biologique en termes généraux et il se peut qu'il ne fournisse pas nécessairement des préconisations suffisantes concernant les méthodes d'essai relatives à un dispositif spécifique.

Les modifications apportées au présent document ne signifient pas que les essais réalisés selon les versions précédentes sont invalides. Pour les dispositifs commercialisés dont l'utilisation clinique sûre est établie, il n'est pas recommandé de réaliser des essais supplémentaires selon la présente révision.

2 Références normatives

Les documents suivants cités dans le texte constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 10993-1, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO 10993-12, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*

3 Termes et definitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés de l'ISO 10993-1 et de l'ISO 10993-12, 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:

— IEC Electropedia: disponible à l'adresse http://www.electropedia.org/.

© ISO 2017 – Tous droits réservés

— ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse http://www.iso.org/obp.

3.1
anticoagulant
agent destiné à empêcher ou à retarder la coagulation du sang

EXEMPLE Héparine, acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA), citrate de sodium.

3.2
interaction sang/dispositif
interaction entre le sang ou un composant du sang et un dispositif

3.3
coagulation
phénomène résultant de l'activation de la cascade des facteurs de la coagulation

Note 1 à l'article: Les facteurs intervenant dans cette cascade de coagulation et dans les systèmes fibrinolytiques peuvent être analysés après exposition aux dispositifs *in vitro* ou *in vivo*.

3.4
système du complément
partie du système immunitaire naturel constituée de plus de 30 protéines plasmatiques différentes, y compris des enzymes, des cofacteurs et des récepteurs cellulaires pouvant favoriser l'apparition d'une thrombose

Note 1 à l'article: Les molécules effectrices produites à partir des composants du complément peuvent intervenir dans les phénomènes d'inflammation, de phagocytose et de lyse cellulaire. L'activation du complément liée à l'immunotoxicité, à l'hypersensibilité et à la génération d'anaphylatoxines n'est pas couverte dans le présent document (voir l'ISO/TR 10993-20).

Note 2 à l'article: Le présent document s'attache à traiter l'activation du complément, car celle-ci peut favoriser et accélérer l'hémolyse, l'activation plaquettaire et leucocytaire et la thrombose sur les surfaces des matériaux de dispositif (voir également l'Annexe E relative à l'activation du complément).

3.5
contact direct avec le sang
terme employé lorsque le dispositif ou un matériau du dispositif entre en contact physique avec le sang ou les éléments sanguins

3.6
embolisation
processus par lequel un thrombus sanguin, ou un corps étranger, transporté dans le courant sanguin, peut rester bloqué et empêcher l'irrigation sanguine en aval

3.7
système d'essai *ex vivo*
terme qui s'applique à un système d'essai dirigeant le sang d'un sujet humain ou d'un animal d'essai directement vers un système d'essai situé à l'extérieur du corps

Note 1 à l'article: Si l'on utilise un modèle animal, le sang peut retourner directement à l'animal (recirculation) ou être récupéré dans des tubes à essai à des fins d'évaluation (passage unique). Dans les deux cas, le système d'essai se trouve à l'extérieur du corps.

3.8
hématologie
étude du sang, comprenant la quantification des composants cellulaires et plasmatiques du sang

3.9
hématocrite
rapport du volume d'érythrocytes sur le volume de sang total dans un échantillon donné

© ISO 2017 – Tous droits réservés

3.10
hémolyse
libération de l'hémoglobine des érythrocytes soit par destruction, soit parce que la membrane cellulaire est partiellement endommagée mais intacte

3.11
hémocompatible
<dispositif ou matériau de dispositif> pouvant entrer en contact avec le sang sans provoquer d'effets indésirables notables et cliniquement significatifs tels qu'une thrombose, une *hémolyse* (3.10), une activation des plaquettes, des leucocytes et du complément et/ou tout autre événement indésirable lié au sang

3.12
contact indirect avec le sang
nature des dispositifs qui sont en contact avec le circuit sanguin du patient en un seul point et qui servent de conduit pour la pénétration dans le système vasculaire

EXEMPLE Dispositifs d'administration d'agent médicamenteux ou de solution de nutrition parentérale.

3.13
dispositif comparateur ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché
LMCD
dispositif médical approuvé ou accepté, utilisé de longue date et d'innocuité reconnue, employé comme témoin de référence lors de l'évaluation de la sécurité *in vitro* ou *in vivo* d'un dispositif d'essai, de conception, de matériau(x) et d'utilisation clinique similaires

Note 1 à l'article: Il peut être nécessaire que le LMCD obtienne une autorisation de mise sur le marché dans la même région que celle de la demande d'homologation du dispositif d'essai.

3.14
aucun contact avec le sang
nature du contact du dispositif ou du matériau avec le corps du patient lorsque le dispositif ou le matériau potentiellement extrait n'est pas en contact direct ou indirect avec le sang

3.15
pression osmotique colloïdale
influence totale des protéines ou d'autres substances à poids moléculaire élevé sur l'activité osmotique du plasma

3.16
plaquettes
corps cellulaires sans noyau qui sont présents dans le sang et qui contribuent au processus de thrombose en adhérant aux surfaces, en libérant des facteurs et/ou en s'agrégeant pour former un clou hémostatique

3.17
enclin à l'adhésion des plaquettes
<matériau ou dispositif> ayant la tendance à laisser les *plaquettes* (3.16) adhérer à sa surface ou à favoriser leur adhésion

Note 1 à l'article: Cela est souvent caractérisé par rapport à un témoin négatif, un témoin positif et/ou un LMCD lors du contact avec le sang, du fait de ses propriétés de surface.

Note 2 à l'article: Le terme «enclin à l'adhésion des plaquettes» ne sous-entend pas nécessairement une activation des plaquettes: en d'autres termes, les plaquettes présentes sur une surface peuvent être activées ou ne pas l'être.

© ISO 2017 – Tous droits réservés

3.18
générateur de thrombine
<matériau ou dispositif> du fait de ses propriétés de surface, ayant la tendance à favoriser la formation de thrombine ou à présenter une formation de thrombine accrue

Note 1 à l'article: Cela est souvent caractérisé par rapport à un témoin négatif, un témoin positif et/ou un LMCD lors du contact avec le sang.

3.19
thrombogénique
<matériau ou dispositif> du fait de ses propriétés de surface, ayant la tendance à former un thrombus ou à favoriser sa formation

Note 1 à l'article: Cela est souvent caractérisé par rapport à un témoin négatif, un témoin positif et/ou un LMCD lors du contact avec le sang.

3.20
thrombo-embolisation
processus par lequel un *thrombus* (3.21) délogé est entraîné en aval, où il peut provoquer un blocage vasculaire ou une occlusion

3.21
thrombus
mélange coagulé de globules rouges, de *plaquettes* (3.16) agrégées, de fibrine et d'autres éléments cellulaires

3.22
thrombose
formation d'un *thrombus* (3.21) *in vivo*, *ex vivo* ou dans des conditions simulées *in vitro*, provoquée par l'activation du système de coagulation et des *plaquettes* (3.16) dans du sang total circulant

Note 1 à l'article: Une thrombose peut également survenir dans certaines zones d'un vaisseau sanguin ou d'un dispositif en cas de stase.

3.23
sang total
sang non fractionné provenant d'un donneur humain ou d'un animal d'essai

Note 1 à l'article: Le sang peut être anticoagulé (contenir par exemple du citrate de sodium ou de l'héparine comme anticoagulant) ou non.

4 Abréviations

Bb	fragment enzymatiquement actif de Facteur B produit par clivage (par le Facteur D) lors de l'activation de la voie alterne
β-TG	bêta-thromboglobuline
C4d	produit de dégradation de C4 suite à l'activation du complément par la voie classique
C3a, C5a	produits de dégradation du complément à partir de C3 et de C5
CH-50	quantité de complément requise pour lyser 50 % d'une suspension de globules rouges
D-dimère	produits de dégradation spécifique de la fibrine (fibrine réticulée par le facteur XIII) constitués de fragment dimère D
ELISA	dosage immunoenzymatique [enzyme-linked immunosorbent assay]
PDF	produits de dégradation de la fibrine/du fibrinogène

© ISO 2017 – Tous droits réservés