



UN CONSULTANT A VOTRE SERVICE :

VALIDATIONS DE PROCÉDÉS

AUDITS

DOSSIERS RÉGLEMENTAIRES

LOBBYING NORMATIF

FORMATION

Aurélien BIGNON
Consultant
PhD, Expert D.M.



Tel : +33 (0)6 79 82 08 22
a.bignon@biom-advice.com
www.biom-advice.com

Évaluation biologique des dispositifs médicaux orthopédiques selon l'ISO 10993-1 : Quelle relation avec la validation du nettoyage ?

Note d'analyse normative, Septembre 2014

Les fabricants de dispositifs médicaux (DM) doivent réaliser une évaluation biologique selon l'ISO 10993-1, norme harmonisée de la Directive 93/42. Il n'aura échappé à personne que la démarche, telle que présentée dans la version 2009 de la norme, est plus une analyse de risque, qu'une liste de tests à réaliser. Le titre de la norme a d'ailleurs été modifié puisqu'il est passé de : « Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 1 : Évaluation et essais » à « ... Partie 1 : Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque ». Il en résulte que cette démarche doit être documentée et ne doit pas se résumer à une analyse bibliographique ni même à une collection de tests (il faut noter d'ailleurs que la démarche vise entre autre à limiter autant que possible les essais sur animaux).

L'évaluation biologique doit généralement intégrer les données disponibles (normes, bibliographie, essais déjà réalisés...), des essais de caractérisation chimique, des essais *in vitro* ou *in vivo*.

Pour les dispositifs médicaux orthopédiques dont les matériaux ne sont pas innovants, le nettoyage est souvent un point clé à considérer. Le présent document explicite les différentes étapes de la démarche d'évaluation biologique appliquée au cas de ces dispositifs médicaux orthopédiques.

Les matériaux utilisés

Les dispositifs médicaux orthopédiques, qu'ils soient des implants ou des instruments, sont généralement constitués de matériaux dont la composition est normée et dont la

biocompatibilité est établie depuis de nombreuse année : TA6V, aciers inoxydables, Crome-Cobalt, UHMWPE, PEEK, etc... Pour les instruments, il n'existe pas forcément de norme pour les différents polymères qui peuvent être utilisés mais la plupart des fabricants de matière première ont réalisé les essais minimum de biocompatibilité indiqués dans le tableau A.1 l'ISO 10993-1 (2009) pour un contact limité, (< 24h) : cytotoxicité, sensibilisation, irritation et réaction intradermique.

Il est donc généralement possible de se baser sur les normes ou les données des fabricants de matière pour documenter la biocompatibilité des matériaux utilisés.

Les procédés de mise en forme

Les procédés de mise en forme sont généralement des procédés classiques d'usage qui en eux même sont peu susceptibles de modifier les caractéristiques chimiques des matériaux. Cependant, les huiles de coupe, pâtes de polissage et traitement de surface peuvent laisser des résidus relargables toxiques. Le recul clinique sur des DM similaires ayant un procédé de fabrication similaire est un moyen de preuve qui peut être utilisé lors de l'évaluation biologique. Cependant, en pratique, les huiles de coupe, pâtes de polissage et produits de traitement de surface ont des compositions très variées et il est rarement possible de pouvoir se baser sur les données de sécurité des dispositifs médicaux concurrents similaires lorsque les acteurs de sa fabrication sont différents de ceux de notre produit.

Le nettoyage

Une opération de nettoyage peut éliminer une grande partie des pollutions introduites en surface du DM par les opérations de fabrication. Cependant l'élimination n'est jamais totale. De plus, les produits et procédés de nettoyage eux-mêmes peuvent polluer la surface du DM. Ce procédé clé doit donc être validé afin de démontrer que :

- Les polluants des étapes précédentes de fabrication sont éliminés ;
- Que les polluants apportés par le procédé de nettoyage sont à des taux acceptables ;
- Que les températures de nettoyage / séchage ne dégradent pas les matériaux (surtout les polymères) ;
- Que le procédé de nettoyage est défini, documenté et sous contrôle.

La norme NF S 94-091 « Implants chirurgicaux Exigences de validation pour le procédé de nettoyage des implants orthopédiques avant conditionnement final » de 2013 peut être un bon guide pour la réalisation de cette validation.

À noter qu'un projet de nouvelle norme internationale proposé par BioM ADVICE vient d'être mis au programme de l'ISO/TC150. Il s'agit du projet ISO 19227 dont le titre prévu est « Nettoyage des implants et instruments orthopédiques - Exigences générales ». Le vide qui existait au niveau de l'ISO sur ce sujet devrait donc être comblé d'ici 3 à 4 ans.

Le conditionnement et la stérilisation

La stérilisation, quelle que soit la méthode, a généralement peu d'impact sur les matériaux métalliques et céramique. Une analyse des risques est cependant nécessaire pour le documenter.

Pour les polymères, l'impact peut par contre être significatif et générer des monomères non biocompatibles. Les matériaux de conditionnement étant en polymère, l'impact de la stérilisation doit être analysé. Une phrase du fabricant du composant de conditionnement sur la fiche technique disant que le composant est compatible avec la stérilisation de type « X » ne

suffit pas : le dossier d'évaluation biologique devra contenir la preuve de cette résistance, par exemple un test de cytotoxicité après stérilisation en condition critique. Une partie spécifique du dossier d'évaluation biologique doit traiter de l'impact de la stérilisation.

Caractérisation chimique selon l'ISO 10993-18 et l'ISO10993-17

Il résulte de ce qui précède que la caractérisation chimique demandée dans la démarche d'évaluation biologique peut rarement se faire de manière bibliographique. Une caractérisation chimique selon l'ISO 10993-18 « ... Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux » est alors nécessaire pour quantifier les résidus relargables minéraux et organiques (provenant des huiles de coupes, pâtes de polissages, liquides de nettoyage, relargués par les polymères...). Les essais qui peuvent être réalisés incluent : ICP, GC/MS, FTIR... et doivent être réalisés sur produit fini, conditionné et stérilisé, afin d'être représentatif du produit final.

Les taux de polluants relargables mesurés doivent ensuite être analysés en fonction des limites de toxicité présentes dans la littérature. Il faut également tenir compte des effets biologiques des combinaisons de polluants de nature similaire ou différente. Cette démarche est présentée dans l'ISO 10993-17 « ... - Partie 17 : Établissement des limites admissibles des substances relargables ».

Pourquoi faire une validation de nettoyage si l'on doit aussi faire une caractérisation chimique selon l'ISO 10993-18 ?

La validation du nettoyage demande de réaliser de nombreux essais dans différentes configurations critiques (qualifications opérationnelle, QO) ou répétés dans le temps (qualification de performances, QP), afin de démontrer que le procédé est efficace et reproductible. Du fait des coûts des tests de caractérisation chimique « fine » selon l'ISO 10993-18, ces tests ne peuvent être réalisés de manière répétée. Les nombreux essais de validation de nettoyage doivent être

Évaluation biologique des dispositifs médicaux orthopédiques selon l'ISO 10993-1:

Quelle relation avec la validation du nettoyage ?

Note d'analyse normative,
Septembre 2014

réalisés avec des tests plus simples, moins coûteux, moins discriminants mais sensibles à un large spectre de polluant tels que ceux recommandés dans la norme NF S94-091 (COT, HCT, cytotoxicité...). La validation du nettoyage permet de s'assurer que le procédé est sous contrôle avant de réaliser les essais selon l'ISO10993-18 et d'éviter autant que possible des résultats inattendus lors de ces essais.

Avant de réaliser les essais caractérisation chimique selon l'ISO 10993-18, il est important :

- 1) D'avoir défini la / les étapes de fabrication (un changement de sous-traitant peut remettre en cause tous les essais) ;

- 2) De s'être assuré que le processus de fabrication est sous contrôle et donc qu'il ne va pas dériver dans le temps (=> validation des procédés, en particulier du nettoyage) ;
- 3) D'avoir défini les familles de produits en fonction des matériaux et polluants pouvant être présents.

Tests de biocompatibilité

Dans la démarche proposée dans l'ISO 10993-1, les tests de biocompatibilité ne sont à réaliser qu'en dernier ressort lorsque la caractérisation chimique n'a pas permis de lever les différents risques liés aux matériaux et substances relargables. Il faut alors se référer à la liste des tests du tableau A.1 de la norme.

La démarche proposée ici est donc la suivante :

| | |
|---|---|
| Définition & maîtrise du process | <ol style="list-style-type: none">1) Analyse du process => identification des familles de produit en fonction des matériaux et polluants potentiels2) Validation du nettoyage par famille3) Validation du conditionnement et de la stérilisation |
| Évaluation biologique | <ol style="list-style-type: none">4) Caractérisation chimique fine selon l'ISO 10993-185) Analyse des taux de résidus relargables selon l'ISO 10993-176) Si des risques sont identifiés : tests de biocompatibilité7) Établissement du rapport d'évaluation biologique |

LES PRESTATIONS BioM ADVICE

BioM ADVICE peut vous aider à réaliser les différentes étapes de la démarche :

- ✓ Analyse de votre process, définition des familles
- ✓ Validations de nettoyage, conditionnement et stérilisation
- ✓ Mise en relation avec les laboratoires de test et suivi des essais
- ✓ Interprétation des résultats d'analyse chimique selon l'ISO 10993-17
- ✓ Établissement du dossier d'évaluation biologique selon l'ISO 10993-1

Contact :

Aurélien BIGNON

a.bignon@biom-advice.com

+33 (0)6 79 82 08 22