

---

---

## Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

### Partie 3:

Essais concernant la génotoxicité, la  
cancérogénicité et la toxicité sur la  
reproduction

[ISO 10993-3:1992](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c24ee3e5-56a6-41bc-a3e5-62854196e72/iso-10993-3-1992)

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c24ee3e5-56a6-41bc-a3e5-](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c24ee3e5-56a6-41bc-a3e5-62854196e72/iso-10993-3-1992)

[62854196e72/iso-10993-3-1992](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c24ee3e5-56a6-41bc-a3e5-62854196e72/iso-10993-3-1992)  
*Biological evaluation of medical devices —*

*Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity*



## Sommaire

	Page
1 Domaine d'application .....	1
2 Références normatives .....	1
3 Définitions .....	2
4 Essais de génotoxicité .....	2
5 Essais de cancérogénicité .....	3
6 Essais concernant la toxicité sur la reproduction .....	4

## Annexe

A Bibliographie .....	6
-----------------------	---

# iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-3:1992](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c24ee3e5-56a6-41bc-a3e5-628544196e72/iso-10993-3-1992)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c24ee3e5-56a6-41bc-a3e5-628544196e72/iso-10993-3-1992>

© ISO 1992

Droits de reproduction réservés. 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 et les microfilms, sans l'accord écrit de l'éditeur.

Organisation internationale de normalisation  
Case Postale 56 • CH-1211 Genève 20 • Suisse  
Version française tirée en 1993

Imprimé en Suisse

## 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 (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

La Norme internationale ISO 10993-3 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

L'ISO 10993 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*:

- *Partie 1: Lignes directrices pour le choix des essais*
- *Partie 2: Exigences concernant la protection des animaux*
- *Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction*
- *Partie 4: Choix des essais concernant les interactions avec le sang*
- *Partie 5: Essais concernant la cytotoxicité — Méthodes in vitro*
- *Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*
- *Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*
- *Partie 8: Examens cliniques*
- *Partie 9: Dégradation des matériaux relative à l'évaluation biologique*
- *Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation*
- *Partie 11: Essais de toxicité générale*
- *Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*

Des parties ultérieures concerneront d'autres aspects des essais biologiques.

L'annexe A de la présente partie de l'ISO 10993 est donnée uniquement à titre d'information.

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

ISO 10993-3:1992

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c24ee3e5-56a6-41bc-a3e5-628544196e72/iso-10993-3-1992>

## Introduction

La base de l'évaluation de la biocompatibilité des dispositifs médicaux est souvent empirique et guidée par les conditions requises pour la sécurité des personnes. Toutes les méthodes d'évaluation de la génotoxicité, de la cancérogénicité ou de la toxicité sur la reproduction ne sont pas développées de façon égale et leur validité n'est pas établie de façon suffisante pour les essais des dispositifs médicaux.

Des résultats significatifs dans la taille et la préparation des échantillons d'essai, dans la connaissance scientifique des étapes de la maladie et de la validation des essais peuvent être cités comme limites des méthodes disponibles. Par exemple, la signification de la carcinogénèse due à l'état solide est très peu comprise. On s'attend que l'évolution scientifique et les progrès médicaux en cours changent notre compréhension et notre approche de ces méthodes d'essai importantes de la toxicité. Au moment où ce document a été élaboré, les méthodes d'essai proposées étaient les plus acceptables. Les propositions scientifiques de méthodes alternatives seront acceptables dans la mesure où elles abordent les aspects adéquats de l'évaluation de la sécurité.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/24e3e5-56af-41bc-a3e5-638544196e72/iso-10993-3-1992>

Au cours de la sélection des essais nécessaires à l'évaluation d'un dispositif particulier, il n'y a pas d'équivalent à une estimation soignée des utilisations attendues dans le domaine humain et des interactions potentielles de ce dispositif avec les différents systèmes biologiques. Ces considérations sont particulièrement importantes dans le domaine de la toxicité sur la reproduction et le développement.

La présente partie de l'ISO 10993 présente des méthodes d'essai pour la détection des risques biologiques spécifiques et, de ce fait, nécessite une sensibilité d'essai maximale. L'interprétation des résultats et les implications sur les effets sur la santé humaine sont hors du domaine d'application de la présente partie de l'ISO 10993. Étant donné la multiplicité des résultats possibles et l'importance de certains facteurs, comme la durée de l'expérimentation, les différences interspèce et les considérations mécaniques ou physiques, l'évaluation du risque sera effectuée au cas par cas.

Page blanche

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

ISO 10993-3:1992

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c24ee3e5-56a6-41bc-a3e5-628544196e72/iso-10993-3-1992>

# Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

## Partie 3:

## Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction

### 1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 prescrit des essais pour les aspects biologiques suivants:

- génotoxicité,
- cancérogénicité, et
- toxicité sur la reproduction et au cours du développement.

Ces aspects concernent l'évaluation biologique de certaines catégories de dispositifs médicaux (voir note 1). Les lignes directrices pour le choix des essais sont données dans l'ISO 10993-1. Lorsque le besoin d'évaluer le potentiel de génotoxicité, de cancérogénicité ou de toxicité sur la reproduction a été identifié, il convient que cette évaluation soit effectuée conformément à la présente partie de l'ISO 10993.

La plupart des essais inclus dans la présente partie de l'ISO 10993 se réfèrent aux lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. La référence à ces essais est désignée par les termes «lignes directrices OCDE» suivis par le numéro de l'essai approprié. Au cours des évaluations, ces essais seront accomplis conformément aux guides OCDE en cours de validité.

NOTE 1 Le terme «dispositif» correspond à la définition donnée dans l'ISO 10993-1 et couvre les matériaux, ainsi que les matériaux et dispositifs dentaires. La définition est conforme à la norme CEN.

### 2 Références normatives

Les normes suivantes contiennent des dispositions qui, par suite de la référence qui en est faite, consti-

tuent des dispositions valables pour la présente partie de l'ISO 10993. Au moment de la publication les éditions indiquées étaient en vigueur. Toute norme est sujette à révision et les parties prenantes des accords fondés sur la présente partie de l'ISO 10993 sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer les éditions les plus récentes des normes indiquées ci-après. Les membres de la CEI et de l'ISO possèdent le registre des Normes internationales en vigueur à un moment donné.

ISO 10993-1:1992, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Lignes directrices pour le choix des essais.*

ISO 10993-2:1992, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 2: Exigences concernant la protection des animaux.*

**Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Essais sélectionnés:**

#### — Essais de génotoxicité in vitro

- 471 *Toxicologie génétique: Essai de «reverse mutation» sur Salmonella typhimurium*
- 472 *Toxicologie génétique: Essai de «reverse mutation» sur Escherichia coli*
- 473 *Toxicologie génétique: Essai cytogénétique in vitro sur les mammifères*
- 476 *Toxicologie génétique: Essais in vitro de mutation génétique sur des cellules de mammifères*
- 479 *Toxicologie génétique: Essais in vitro d'échange de chromatides-sœurs sur cellules de mammifère*

- 480 *Toxicologie génétique: Saccharomyces cerevisiae, essai de mutation génique*
- 481 *Toxicologie génétique: Saccharomyces cerevisiae, essai de recombinaison mitotique*
- 482 *Toxicologie génétique: Lésion et réparation d'ADN — Synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules de mammifères in vitro*

— **Essais de génotoxicité in vivo**

- 474 *Toxicologie génétique: Essai du micronucléus*
- 475 *Toxicologie génétique: Essai cytogénétique in vivo sur moëlle osseuse de mammifères — Analyse chromosomique*
- 478 *Toxicologie génétique: Essai de mutation létale dominante chez le rongeur*
- 483 *Toxicologie génétique: Essai cytogénétique sur cellules germinales de mammifère*
- 484 *Toxicologie génétique: Spot test chez la souris*
- 485 *Toxicologie génétique: Essai de translocation héréditaire chez la souris*

— **Essais de carcinogénéité**

- 451 *Études de cancérogénèse*
- 453 *Études combinées de toxicité chronique/cancérogénèse*

— **Essais de toxicité sur la reproduction**

- 414 *Tératogénèse*
- 415 *Étude de toxicité pour la reproduction sur une génération*

Commission des Communautés européennes. *Réglementation des médicaments dans la Communauté européenne. Volume 3: Notes explicatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain.* 1989, ISBN 92-825-9620-6.

**3 Définitions**

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, les définitions données dans l'ISO 10993-1 et les définitions suivantes s'appliquent.

**3.1 essai de génotoxicité:** Essai qui met en pratique des cellules, bactéries, levures ou champignons de mammifères ou de non-mammifères afin de déterminer si des mutations génétiques, des changements de structure chromosomique ou d'autres altérations de l'ADN ou des gènes se produisent sous l'effet des matériaux, des dispositifs et/ou des extraits de matériaux.

NOTE 2 Des essais sur des animaux peuvent aussi aborder ces points finaux.

**3.2 essai de cancérogénéité:** Essai destiné à déterminer le potentiel tumoral des dispositifs, des matériaux et/ou d'extraits à l'aide d'expositions uniques ou répétées sur une partie de la vie des animaux d'expérience.

NOTE 3 Ces essais peuvent être conçus pour étudier à la fois la toxicité chronique et l'oncogénéité en une seule étude expérimentale.

**3.3 essais concernant la toxicité sur la reproduction et le développement:** Essais destinés à évaluer les effets potentiels des dispositifs, des matériaux et/ou des extraits sur la fonction de reproduction, le développement embryonnaire (tératogénèse) et le développement prénatal et postnatal.

**3.4 dose maximale implantable (DMI):** Quantité maximale (dose) d'un matériau implantable qu'un animal d'expérience peut tolérer sans effet physique ou mécanique défavorable.

NOTE 4 Afin d'éviter une mortalité animale inutile sur des essais à long terme, des essais préliminaires pourront être nécessaires.

**3.5 dispositif émetteur d'énergie:** Dispositif destiné à exercer un effet thérapeutique ou diagnostique par émission de radiations électromagnétiques, ioniques ou ultrasoniques.

NOTE 5 Ceci n'inclut pas les dispositifs qui délivrent un simple courant électrique: électrocautères, stimulateurs cardiaques ou stimulateurs fonctionnels.

**4 Essais de génotoxicité**

**4.1 Généralités**

Lorsque la toxicité génétique d'un dispositif médical nécessite une évaluation expérimentale, une série d'essais in vitro doivent être pratiqués. Cette série doit comporter au moins trois essais. Il convient qu'au moins deux de ces essais utilisent, de préférence, des cellules de mammifères comme cible. Il convient que les essais couvrent, de préférence, les trois niveaux d'effets génotoxiques (effets sur l'ADN, les mutations génétiques et les aberrations chromosomiques).

NOTE 6 En tout premier lieu, les lignes directrices OCDE 471 et 473 ont prouvé leur utilité, complétées, le cas échéant par la ligne directrice OCDE 476.

Les essais in vivo sur animaux doivent seulement être conduits conformément à l'ISO 10993-2:1992, paragraphe 4.1.

La génotoxicité des dispositifs médicaux doit être essayée conformément aux prescriptions de l'ISO 10993-1. Cela ne s'applique pas aux dispositifs qui sont fabriqués uniquement en matériaux connus pour leur absence de génotoxicité, lorsque, en outre, tous les composants principaux des extraits peuvent être identifiés par des méthodes analytiques adaptées et qu'ils ne montrent aucune toxicité génétique (voir aussi le tableau 1 de l'ISO 10993-1:1992).

## 4.2 Préparation des échantillons

Avant tout(e) extraction ou essai, chaque matériau ou dispositif doit être dans son état d'utilisation (c'est-à-dire à l'état de produit fini). Les essais doivent être accomplis soit sur des extraits, soit sur le matériau dissous dans un milieu approprié.

Si nécessaire, deux formes appropriées d'extraction doivent être utilisées, l'une avec un milieu physiologique, la seconde avec un solvant comme le diméthylsulfoxyde (DMSO) qui est raisonnablement compatible avec le système d'essais.

**AVERTISSEMENT — Le DMSO est connu pour être cytotoxique dans les systèmes d'essais sélectionnés à des concentrations supérieures à 5 g/l dans un solvant aqueux.**

La plus large surface possible par volume d'extractant (exprimée en centimètres carrés par millilitre) doit être utilisée.

Les matériaux et dispositifs qui sont durcis in situ doivent être essayés dans leur état avant et après durcissement.

L'extraction doit être effectuée dans des récipients clos avec une hauteur libre minimale.

Pour garantir la comparaison des résultats, il convient que la température d'extraction soit, de préférence, de 37 °C et que le temps d'extraction soit d'au moins 24 h.

Lorsqu'un relargage (une extraction) de type biphasique est attendu(e), on doit en tenir compte.

NOTE 7 Un guide général concernant la préparation des échantillons est en cours d'élaboration (ISO 10993-12; voir page iii) et peut modifier ou se substituer partiellement à cette section traitant de la préparation des échantillons.

## 4.3 Méthodes d'essai

### 4.3.1 Génotoxicité in vitro

Les méthodes d'essai doivent normalement être choisies parmi les lignes directrices OCDE 471, 472, 473, 476, 479, 480, 481 et 482.

NOTE 8 Certains dispositifs incorporent des substances conçues pour avoir un effet sur les cellules (par exemple les antibiotiques et antiseptiques qui sont conçus pour avoir un effet sur les cellules).

### 4.3.2 Génotoxicité in vivo

Si une génotoxicité potentielle est indiquée scientifiquement ou par les résultats in vitro, des essais de génotoxicité in vivo doivent être conduits. Les méthodes d'essai doivent normalement être choisies parmi les lignes directrices OCDE 474, 475, 478, 483, 484 et 485.

NOTE 9 Des systèmes d'essais sur animaux transgéniques sont en voie de développement dans le cadre des essais de génotoxicité. Ces essais peuvent se confirmer utiles pour les essais d'implantation, mais leur utilisation n'a pas encore été validée au moment de la publication de la présente Norme internationale. Des références de systèmes d'essais utilisant des animaux transgéniques sont données en A.1.

## 5 Essais de cancérogénicité

### 5.1 Généralités

Les essais de cancérogénicité doivent être entrepris suivant les indications de l'ISO 10993-1.

Les situations provoquant le besoin d'essais de cancérogénicité peuvent être parmi les suivantes:

- matériaux et dispositifs résorbables, à moins qu'il n'existe des données significatives et adéquates sur l'utilisation et le contact dans le domaine humain;
- des matériaux et des dispositifs pour lesquels des résultats positifs ont été obtenus lors d'essais de toxicité génétique sur des souches de cellules de mammifères;
- des matériaux et des dispositifs introduits dans le corps et/ou ses cavités avec une durée de contact, permanente ou cumulée, d'au moins 30 jours, à l'exception de ceux qui possèdent un dossier d'utilisation humaine adéquat et significatif.

Dans le cas où les essais de cancérogénicité sont requis et qu'aucun effet n'est apparu au cours des essais de génotoxicité, des essais cliniques peuvent être effectués en même temps que les essais de cancérogénicité.

Lorsque l'implantation ne représente pas la voie la plus appropriée de contact, il convient de prendre en compte des alternatives scientifiquement justifiées.