
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

Partie 3:
**Essais concernant la génotoxicité,
la cancérogénicité et la toxicité sur
la reproduction**

iTeh STANDARD REVIEW
(standards.iteh.ai)

Biological evaluation of medical devices —

Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f94bd21e-efb7-4cd7-9af7-966b8b39eaca/iso-10993-3-2003>



PDF – Exonération de responsabilité

Le présent fichier PDF peut contenir des polices de caractères intégrées. Conformément aux conditions de licence d'Adobe, ce fichier peut être imprimé ou visualisé, mais ne doit pas être modifié à moins que l'ordinateur employé à cet effet ne bénéficie d'une licence autorisant l'utilisation de ces polices et que celles-ci y soient installées. Lors du téléchargement de ce fichier, les parties concernées acceptent de fait la responsabilité de ne pas enfreindre les conditions de licence d'Adobe. Le Secrétariat central de l'ISO décline toute responsabilité en la matière.

Adobe est une marque déposée d'Adobe Systems Incorporated.

Les détails relatifs aux produits logiciels utilisés pour la création du présent fichier PDF sont disponibles dans la rubrique General Info du fichier; les paramètres de création PDF ont été optimisés pour l'impression. Toutes les mesures ont été prises pour garantir l'exploitation de ce fichier par les comités membres de l'ISO. Dans le cas peu probable où surviendrait un problème d'utilisation, veuillez en informer le Secrétariat central à l'adresse donnée ci-dessous.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-3:2003](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f94bd21e-efb7-4cd7-9af7-966b8b39eaea/iso-10993-3-2003)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f94bd21e-efb7-4cd7-9af7-966b8b39eaea/iso-10993-3-2003>

© ISO 2003

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, 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'ISO à l'adresse ci-après ou du comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax. + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.org
Web www.iso.org

Version française parue en 2004

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	iv
Introduction	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	2
4 Essais de génotoxicité	3
4.1 Généralités	3
4.2 Stratégie d'essai	3
4.3 Préparation des échantillons	4
4.4 Méthodes d'essai	4
4.4.1 Essais de génotoxicité in vitro	4
4.4.2 Essai de génotoxicité in vivo	4
5 Essais de cancérogénicité	5
5.1 Généralités	5
5.2 Stratégie d'essai	5
5.3 Préparation des échantillons	5
5.4 Méthodes d'essai	6
6 Essais concernant la toxicité sur la reproduction et le développement	6
6.1 Généralités	6
6.2 Stratégie d'essai	6
6.3 Préparation des échantillons	7
6.4 Méthodes d'essai	7
7 Rapport d'essai	7
Annexe A (informative) Système d'essai de transformation cellulaire	8
Annexe B (informative) Justification des systèmes d'essai	9
Annexe C (informative) Rôle des études de cancérogénicité par implantation	11
Bibliographie	13

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 Normes internationales sont rédigées conformément aux règles données dans les Directives ISO/CEI, Partie 2.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les Normes internationales. 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.

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.

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

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition (ISO 10993-3:1992), qui a fait l'objet d'une révision technique.

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

- *Partie 1: Évaluation et 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 in vitro*
- *Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*
- *Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*
- *Partie 8: Sélection et qualification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques*
- *Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*
- *Partie 10: Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée*
- *Partie 11: Essais de toxicité systémique*
- *Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*

- *Partie 13: Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères*
- *Partie 14: Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques*
- *Partie 15: Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages*
- *Partie 16: Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables*
- *Partie 17: Établissement des limites admissibles des substances relargables*
- *Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*

Des parties ultérieures concerneront les autres aspects pertinents des essais biologiques.

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-3:2003](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f94bd21e-efb7-4cd7-9af7-966b8b39eaea/iso-10993-3-2003)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f94bd21e-efb7-4cd7-9af7-966b8b39eaea/iso-10993-3-2003>

Introduction

La base de l'évaluation biologique des dispositifs médicaux est souvent empirique et guidée par les conditions requises pour la sécurité des personnes. Le risque d'effets graves et irréversibles, tels que le cancer ou des anomalies de deuxième génération, est une préoccupation publique importante. La fourniture de dispositifs médicaux sûrs implique que de tels risques soient réduits autant que possible. L'évaluation des risques mutagènes, cancérigènes et sur la reproduction est une composante essentielle du contrôle de ces risques. Toutes les méthodes d'évaluation de la génotoxicité, de la cancérigénicité 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 aspects importants concernant la taille et la préparation des échantillons d'essais, la connaissance scientifique des étapes de la maladie et la validation des essais peuvent être cités en tant que limitations des méthodes disponibles. Par exemple, la signification biologique de la cancérogenèse à l'état solide est peu connue. On s'attend à ce 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 la présente partie de l'ISO 10993 a été élaborée, les méthodes d'essai proposées étaient les plus acceptables. Des alternatives scientifiquement raisonnables aux essais proposés peuvent être acceptables dans la mesure où elles abordent les aspects adéquats de l'évaluation de la sécurité.

Lors de la sélection des essais nécessaires à l'évaluation d'un dispositif médical particulier, rien n'est plus pertinent qu'une évaluation minutieuse des utilisations prévues chez l'homme et des interactions potentielles du dispositif médical avec les différents systèmes biologiques. Ces considérations sont particulièrement importantes dans des domaines tels que la toxicité sur la reproduction et le développement.

La présente partie de l'ISO 10993 présente des méthodes d'essai pour la détection de risques biologiques spécifiques et des stratégies pour le choix des essais. Le cas échéant, qui contribueront à l'identification des risques. Des essais ne sont pas toujours nécessaires ou utiles dans l'identification des risques mais, lorsque cela est approprié, il est important d'obtenir une sensibilité d'essai maximale. La plupart des essais inclus dans la présente partie de l'ISO 10993 font référence aux Lignes Directrices pour les essais des produits chimiques, rédigées par l'Organisation pour la coopération et le développement économique (OCDE).

L'interprétation des résultats et leurs implications sur les effets sur la santé humaine dépasse le domaine d'application de la présente partie de l'ISO 10993. Étant donné la multiplicité des résultats possibles et l'importance de certains facteurs tels que le degré d'exposition, les différences interspèces et les considérations mécaniques ou physiques, l'évaluation du risque doit être effectuée au cas par cas.

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 spécifie des stratégies pour l'identification des risques et des essais sur les dispositifs médicaux pour les aspects biologiques suivants:

- génotoxicité,
- cancérogénicité, et
- toxicité sur la reproduction et le développement.

La présente partie de l'ISO 10993 est applicable pour l'évaluation d'un dispositif médical dont le risque potentiel de génotoxicité, de cancérogénicité ou de toxicité sur la reproduction a été identifié.

NOTE Des instructions relatives au choix des essais sont données dans l'ISO 10993-1.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f94bd21e-efb7-4cd7-9af7-966b8b39eaea/iso-10993-3-2003>

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application 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 10993-1:1997, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais*

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

ISO 10993-6:1994, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*

ISO 10993-12:2002, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*

ISO 10993-18, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*

OCDE 414 ¹⁾, *Étude de la toxicité pour le développement prénatal*

OCDE 415, *Étude de toxicité pour la reproduction sur une génération*

1) Organisation pour la coopération et le développement économique.

OCDE 416, *Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations*

OCDE 421, *Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement*

OCDE 451, *Études de cancérogénèse*

OCDE 453, *Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse*

OCDE 471, *Essai de mutation réverse sur des bactéries*

OCDE 473, *Essai d'aberration chromosomique in vitro chez les mammifères*

OCDE 476, *Essai in vitro de mutation génique sur des cellules de mammifères*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 10993-1, l'ISO 10993-12 ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1 essai de cancérogénicité
essai destiné à déterminer le potentiel tumorigène des dispositifs médicaux, des matériaux et/ou d'extraits à l'aide d'expositions uniques ou répétées durant la majeure partie de la vie des animaux d'expérimentation

NOTE Ces essais peuvent être conçus pour étudier à la fois la toxicité chronique et la tumorigénicité dans une seule étude expérimentale. Lorsque la toxicité chronique et la cancérogénicité sont évaluées dans une seule étude, il convient de définir soigneusement le schéma de l'étude et, plus particulièrement, le choix de la dose. Cela permettra de s'assurer que la mortalité prématurée provenant de la toxicité chronique/cumulative ne compromet pas l'évaluation statistique des animaux qui survivent jusqu'à la fin de l'étude programmée (c'est-à-dire la durée de vie normale).

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f94bd21e-efb7-4cd7-9af7-966b8b39eaea/iso-10993-3-2003>

3.2 dispositif médical émetteur d'énergie
dispositif destiné à exercer un effet thérapeutique ou diagnostique par émission de radiations électromagnétiques, ioniques ou ultrasoniques

NOTE Cela n'inclut pas les dispositifs médicaux qui délivrent un simple courant électrique, tels que les électrocautères, les stimulateurs cardiaques ou les stimulateurs électriques fonctionnels.

3.3 essai de génotoxicité
essai qui utilise des cellules de mammifères ou de non-mammifères, des bactéries, des levures ou des champignons afin de déterminer si des mutations géniques, des changements de structure chromosomique ou d'autres altérations de l'ADN ou des gènes sont causés par les échantillons d'essai

NOTE Ces essais peuvent inclure des animaux entiers.

3.4 dose maximale tolérable
DMT
dose maximale qu'un animal de laboratoire peut tolérer sans effet physique indésirable

3.5 essai de toxicité sur la reproduction et le développement
essai destiné à évaluer les effets potentiels des échantillons d'essai sur la fonction de reproduction, la morphologie embryonnaire (tératogénèse) et le développement prénatal et postnatal précoce

4 Essais de génotoxicité

4.1 Généralités

Avant de prendre la décision de réaliser un essai de génotoxicité, il faut prendre en compte l'ISO 10993-1 et la caractérisation chimique des matériaux (ISO 10993-18). La justification d'un programme d'essai, tenant compte de tous les facteurs appropriés, doit être documentée.

L'ISO 10993-1 indique les circonstances dans lesquelles le potentiel de génotoxicité est un risque pertinent à prendre en considération dans une évaluation d'ensemble de la sûreté biologique (voir l'ISO 10993-1:1997, Tableau 1). Toutefois, les essais concernant la génotoxicité ne sont pas nécessaires pour les dispositifs médicaux et leurs composants fabriqués uniquement dans des matériaux dont l'absence de génotoxicité est connue. Les essais concernant la génotoxicité sont indiqués si l'examen de la composition des matériaux révèle une présence possible dans le dispositif médical final de composés qui peuvent interagir avec le matériau génétique ou lorsque la composition chimique du dispositif médical est inconnue. Dans de telles circonstances, il convient d'évaluer le potentiel génotoxique des composants chimiques suspects, en gardant à l'esprit le potentiel de synergie, de préférence afin de réaliser les essais de génotoxicité sur le matériau ou le dispositif médical dans son ensemble.

Lorsque la génotoxicité d'un dispositif médical nécessite une évaluation expérimentale, une série d'essais in vitro doit être pratiquée. Cette série doit comporter soit deux essais si 4.2.1.2, qui utilise l'essai du lymphome de souris intégrant la détermination du nombre et de la taille des colonies, est appliqué, ou trois essais si 4.2.1.1 est appliqué. Lorsque des essais sont effectués, au moins deux essais, examinant différents critères, doivent utiliser des cellules de mammifères.

4.2 Stratégie d'essai

iTech STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

4.2.1 Les essais de génotoxicité doivent être effectués sur la base d'une décision initiale d'essai conformément à l'Option 1 (4.2.1.1) ou l'Option 2 (4.2.1.2).

[ISO 10993-3:2003](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f94bd21e-efb7-4cd7-9af7-966b8b39eaea/iso-10993-3-2003)

4.2.1.1 Option 1

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f94bd21e-efb7-4cd7-9af7-966b8b39eaea/iso-10993-3-2003>

- a) un essai de mutation réverse sur des bactéries (OCDE 471); et
- b) un essai de mutation génique sur des cellules de mammifères (OCDE 476); et
- c) un essai d'aberration chromosomique sur des cellules de mammifères (OCDE 473).

4.2.1.2 Option 2

- a) un essai de mutation réverse sur des bactéries (OCDE 471); et
- b) un essai de mutation génique sur des cellules de mammifères (OCDE 476), et plus spécifiquement un essai sur le lymphome de souris intégrant la détermination du nombre et de la taille des colonies afin de couvrir les deux critères (clastogénicité et mutations géniques).

4.2.2 Si les résultats de tous les essais in vitro effectués conformément à 4.2.1 sont négatifs, des essais de génotoxicité supplémentaires ne sont généralement pas justifiés et il convient de ne pas les effectuer, afin d'éviter tout recours superflu aux animaux.

Des essais in vivo doivent être effectués selon l'ISO 10993-2.

4.2.3 Si l'un quelconque des essais in vitro est positif, des essais de mutagénicité in vivo doivent être effectués (voir 4.2.4) ou il doit être supposé que le composé est mutagène.

4.2.4 Tout essai in vivo doit être choisi sur la base du critère le plus approprié identifié par les essais in vitro. Une tentative doit être faite pour démontrer que la substance d'essai a atteint l'organe cible. Si cela ne peut pas être démontré, un second essai in vivo dans un autre organe cible peut être requis pour vérifier l'absence de génotoxicité in vivo.

Les essais in vivo couramment utilisés sont

- a) le test de micronoyaux sur les érythrocytes de rongeurs (OCDE 474); ou
- b) l'analyse de la métaphase dans la moelle osseuse de rongeur (OCDE 475); ou
- c) l'essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur des hépatocytes de mammifères (OCDE 486).

Le choix du système d'essai le plus approprié doit être justifié et documenté.

4.2.5 Si d'autres systèmes d'essai in vivo pour étudier la génotoxicité sont utilisés afin d'obtenir des informations supplémentaires, la justification de cette décision doit être démontrée et documentée.

4.3 Préparation des échantillons

4.3.1 Lorsque des essais de génotoxicité sont conduits sur le matériau ou un dispositif médical dans son ensemble, la préparation des échantillons doit être conforme à l'ISO 10993-12. Les essais doivent être effectués sur des extraits, des extraits concentrés ou des composés chimiques individuels du matériau/dispositif médical. La concentration d'essai la plus élevée doit être conforme aux lignes directrices de l'OCDE. Si des conditions d'extraction exagérées sont utilisées, il faut veiller à ce que cela ne modifie pas les caractéristiques chimiques.

4.3.2 Un solvant approprié doit être choisi sur la base de sa compatibilité avec le système d'essai et sa capacité à maximiser l'extraction du matériau ou du dispositif médical. La justification du choix du solvant doit être documentée.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f94bd21e-efb7-4cd7-9af7->

4.3.3 Le cas échéant, deux agents d'extraction appropriés doivent être utilisés, le premier étant un solvant polaire, le second un solvant non polaire ou un liquide adapté à la nature et l'utilisation du dispositif médical, tous deux étant compatibles avec le système d'essai.

4.4 Méthodes d'essai

4.4.1 Essais de génotoxicité in vitro

Les méthodes d'essai concernant les essais de génotoxicité in vitro doivent être choisies parmi les lignes directrices OCDE concernant les essais des produits chimiques.

Les méthodes d'essai préférées sont les suivantes: OCDE 471, OCDE 473, OCDE 476, OCDE 479 et OCDE 482. Il peut être nécessaire de tenir compte du fait que, dans la conception et le choix des essais, plusieurs matériaux ou substances peuvent influencer sur l'essai, par exemple les antibiotiques et les antiseptiques. Si c'est le cas, la justification de la décision doit être documentée.

4.4.2 Essai de génotoxicité in vivo

Les méthodes d'essai pour la génotoxicité in vivo doivent être choisies parmi les lignes directrices OCDE concernant les essais des produits chimiques.

Les méthodes d'essai préférées sont les suivantes: OCDE 474, OCDE 475, OCDE 478, OCDE 483, OCDE 484, OCDE 485 et OCDE 486.

NOTE Des systèmes d'essai sur des animaux transgéniques ont été récemment développés pour les essais de génotoxicité. Ces essais peuvent s'avérer utiles pour les essais de dispositifs médicaux, mais leur utilisation n'a pas encore été validée au moment de la publication de la présente partie de l'ISO 10993. Des références relatives à ces systèmes d'essai sont données dans la bibliographie relative aux animaux transgéniques.

5 Essais de cancérogénicité

5.1 Généralités

Avant de prendre la décision de réaliser un essai de cancérogénicité, il faut prendre en compte l'ISO 10993-1 et l'ISO 10993-18. La décision de réaliser un essai doit être justifiée sur la base d'une évaluation du risque de cancérogenèse lié à l'utilisation du dispositif médical. Les essais de cancérogénicité ne doivent pas être effectués lorsque les risques peuvent être évalués ou gérés de manière adéquate sans générer de nouvelles données d'essai de cancérogénicité.

NOTE Il existe des systèmes de transformation cellulaire in vitro appropriés qui peuvent être utilisés pour le dépistage de la cancérogénicité. Les essais de transformation cellulaire n'ont jusqu'à présent pas été décrits dans des Normes internationales. Des informations complémentaires sur les systèmes d'essai de transformation cellulaire sont données dans l'Annexe A.

5.2 Stratégie d'essai

5.2.1 En l'absence d'éléments excluant les risques cancérogènes, les situations dans lesquelles la nécessité des essais de cancérogénicité doit être considérée peuvent concerner:

- a) les matériaux résorbables et les dispositifs médicaux pour lesquels le temps de résorption est supérieur à 30 jours, sauf s'il existe des données significatives et appropriées sur l'utilisation ou l'exposition chez l'homme;
- b) les matériaux et les dispositifs médicaux introduits dans le corps et/ou ses cavités avec un contact permanent ou cumulé supérieur à 30 jours, sauf s'il existe un historique significatif et approprié de l'utilisation chez l'homme.

Les essais de cancérogénicité de matériaux génotoxiques ne sont pas scientifiquement justifiés. Pour les matériaux génotoxiques, un risque cancérogène doit être supposé et géré en conséquence.

5.2.2 Lorsque, conformément à l'ISO 10993-1, une toxicité chronique et la cancérogénicité ont été considérées et qu'il a été établi que les essais sont nécessaires, les essais doivent être réalisés conformément à l'OCDE 453, si possible.

5.2.3 Lorsque, conformément à l'ISO 10993-1, seule une étude de la cancérogénicité est considérée et qu'il a été établi que les essais sont nécessaires, les essais doivent être réalisés conformément à l'OCDE 451.

5.2.4 Une espèce animale est suffisante pour soumettre à essai des dispositifs médicaux. Le choix de l'espèce doit être justifié et documenté.

NOTE Des essais sur des animaux transgéniques ont été récemment développés pour les essais de cancérogénicité, mais ils n'ont pas encore été validés pour les dispositifs médicaux au moment de la publication de la présente partie de l'ISO 10993. Des références de systèmes d'essai sont données dans la bibliographie relative aux essais sur les animaux transgéniques en tant qu'alternatives aux essais de cancérogénicité basés sur la longévité.

5.3 Préparation des échantillons

La préparation des échantillons doit être conforme à l'ISO 10993-12. Dans la mesure du possible, le dispositif médical doit être soumis à essai sous une forme représentative dans son état «prêt à l'emploi».