
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

Partie 10:
**Essais d'irritation et d'hypersensibilité
retardée**

iTeh STANDARD PREVIEW
*Biological evaluation of medical devices —
(standards.iteh.ai)*

Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity

[ISO 10993-10:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/5a2426c9-44c3-44fc-a394-7f049d9ee5d2/iso-10993-10-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/5a2426c9-44c3-44fc-a394-7f049d9ee5d2/iso-10993-10-2002>



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 10993-10:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/5a2426c9-44c3-44fc-a394-7f049d9ee5d2/iso-10993-10-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/5a2426c9-44c3-44fc-a394-7f049d9ee5d2/iso-10993-10-2002>

© ISO 2002

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.ch
Web www.iso.ch

Imprimé en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	iv
Introduction.....	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	2
4 Principes généraux, approche par étapes	4
5 Considérations préalables aux essais	4
5.1 Généralités	4
5.2 Types de matériaux	4
5.3 Informations sur la composition chimique	5
5.4 Caractérisation du matériau	5
6 Essais d'irritation	6
6.1 Essai d'irritation in vitro	6
6.2 Facteurs à prendre en considération lors de la conception et du choix des essais in vivo	6
6.3 Essai d'irritation cutanée chez l'Animal	7
6.4 Essai d'irritation de la peau sur l'Homme	11
7 Essais d'hypersensibilité retardée	15
7.1 Choix des essais	15
7.2 Choix des concentrations du matériau d'essai	15
7.3 Autres facteurs importants permettant d'influencer l'issue de l'essai	16
7.4 Essai d'hypersensibilité retardée par maximalisation	16
7.5 Essai avec système occlusif permettant de déterminer l'hypersensibilité retardée	20
8 Facteurs clés pour l'interprétation du résultat d'essai	22
Annexe A (normative) Préparation des matériaux pour les essais d'irritation/de sensibilisation	23
Annexe B (informative) Essais d'irritation supplémentaires	25
Annexe C (informative) Informations générales	44
Bibliographie	48

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 3.

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 de la présente partie de l'ISO 10993 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 10993-10 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 10993-10:1995), 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*:

- iTeh STANDARD PREVIEW**
(standards.iteh.ai)
- <https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/5a2426c9-44c3-44fc-a394-7f049d9ee5d2/iso-10993-10-2002>
- *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 systématique*
 - *Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*
 - *Partie 13: Identification et quantification des 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 solution relargables*
- *Partie 17 : Établissement des limites admissibles des substances relargables*
- *Partie 18 : Caractérisation chimique des matériaux*

Les parties qui suivront traiteront d'autres aspects significatifs des essais biologiques.

La présente partie de l'ISO 10993 est le résultat de l'harmonisation de nombreuses normes et directives, y compris la norme BS 5736, les lignes directrices de l'OCDE, la pharmacopée des États-Unis et la pharmacopée européenne. Elle vise à constituer le document de référence de base pour la sélection et la conduite des essais permettant d'évaluer les réactions d'irritation et de sensibilisation dermique se rapportant à la sécurité des matériaux et des dispositifs médicaux.

L'annexe A fait partie intégrante de la présente partie de l'ISO 10993. Les annexes B et C sont données uniquement à titre d'information.

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-10:2002](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/5a2426c9-44c3-44fc-a394-7f049d9ee5d2/iso-10993-10-2002)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/5a2426c9-44c3-44fc-a394-7f049d9ee5d2/iso-10993-10-2002>

Introduction

La présente partie de l'ISO 10993 évalue les risques éventuels dus au contact des produits chimiques libérés par des dispositifs médicaux pouvant provoquer une irritation de la peau et des muqueuses, une irritation des yeux et une sensibilité dermique retardée par contact.

Certains matériaux contenus dans ces dispositifs médicaux ont fait l'objet d'essais, et le risque d'irritation ou de sensibilisation de la peau ou des muqueuses qu'ils présentent a été documenté. D'autres matériaux et leurs constituants chimiques n'ont pas fait l'objet d'essais et peuvent induire des effets indésirables lorsque des tissus biologiques sont en contact avec ceux-ci. Il incombe au fabricant d'évaluer les effets indésirables potentiels de chaque dispositif avant de le commercialiser.

Traditionnellement, des essais sur les petits animaux sont effectués avant les essais sur l'être humain, afin de permettre de prévoir la réaction chez l'Homme. Plus récemment, des essais *in vitro* ainsi que des essais sur l'être humain ont été introduits comme des alternatives. Malgré les progrès réalisés et les efforts considérables déployés dans ce sens, l'examen des résultats suggère qu'à ce jour aucun essai *in vitro* satisfaisant n'a été réalisé pour écarter le besoin d'essais *in vivo*. Lorsque c'est possible, le recours préliminaire à des méthodes *in vitro* est encouragé dans le but d'orienter préalablement les essais sur les animaux. Afin de réduire le nombre d'animaux utilisés, la présente partie de l'ISO 10993 utilise une approche par étapes, avec examen et analyse des résultats d'essais à chaque stade. Des essais sur les animaux sont généralement nécessaires avant de réaliser des essais sur l'être humain.

Il est impératif de conduire ces études en recourant aux bonnes pratiques de laboratoire, et en conformité avec la réglementation relative au bien-être des animaux. L'analyse statistique de données est recommandée et il convient de l'utiliser chaque fois que cela s'avère nécessaire.

Les essais inclus dans la présente partie de l'ISO 10993 constituent des outils importants pour la mise au point de produits sûrs, à condition qu'ils soient réalisés et interprétés par un personnel entraîné.

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 10:

Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 décrit le mode opératoire visant à évaluer le potentiel des dispositifs médicaux et leurs matériaux constitutifs à provoquer de l'irritation et une hypersensibilité retardée.

La présente partie de l'ISO 10993 inclut:

- a) des considérations préalablement aux essais,
- b) des informations détaillées relatives à la procédure d'essai, et
- c) des facteurs clés pour l'interprétation des résultats.

Des instructions sont fournies dans l'annexe A en vue de la préparation des matériaux, notamment pour les essais précités.

L'annexe B donne les essais supplémentaires qui sont nécessaires pour des dispositifs utilisés spécifiquement de façon intradermique dans la zone oculaire et dans les sphères orales, rectales, péniennes et vaginales.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/5a2426c9-44c3-44fc-a394-7f049d9ee5d2/iso-10993-10-2002>

2 Références normatives

Les documents normatifs suivants contiennent des dispositions qui, par suite de la référence qui y est faite, constituent des dispositions valables pour la présente partie de l'ISO 10993. Pour les références datées, les amendements ultérieurs ou les révisions de ces publications ne s'appliquent pas. Toutefois, les parties prenantes aux accords fondés sur la présente partie de l'ISO 10993 sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer les éditions les plus récentes des documents normatifs indiqués ci-après. Pour les références non datées, la dernière édition du document normatif en référence s'applique. Les membres de l'ISO et de la CEI possèdent le registre des Normes internationales en vigueur.

ISO 10993-1:1997, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais*

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

ISO 10993-9, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*

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

ISO 10993-13, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 13: Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères*

ISO 10993-14, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 14: Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques*

ISO 10993-15, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 15: Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages*

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

ISO 14155-1, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Partie 1: Exigences générales*

ISO 14155-2, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Partie 2: Plans d'investigation clinique*

3 Termes et définitions

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10993, les termes et définitions donnés dans l'ISO 10993-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1

allergène

sensibilisant

substance/matériau capable d'induire une hypersensibilité spécifique telle que, lors d'expositions ultérieures à cette même substance/ce même matériau, des effets allergiques se produisent

3.2

témoin blanc

quantité de solvant traitée de la même manière que le solvant identique utilisé pour la préparation d'échantillons d'essai, mais sans contact avec le matériau d'essai, et qui est destiné à évaluer la réponse propre du solvant

3.3

application déclenchante

élucidation

processus suivant la phase d'induction au cours de laquelle on évalue les réponses immunologiques d'un individu résultant d'expositions répétées au matériau inducteur

3.4

corrosion

destruction lente de la texture ou de la substance d'un tissu

EXEMPLE L'action d'un irritant fort.

3.5

hypersensibilité retardée

introduction au niveau de lymphocytes T médiateurs spécifiques d'une mémoire immunologique vis-à-vis d'un allergène auquel un individu a été exposé, déclenchant une réaction d'hypersensibilité retardée après un nouveau contact avec l'allergène

3.6

dose

quantité à administrer au système d'essai en une fois

3.7

érythème

rougissement de la peau ou d'une muqueuse

3.8

escarre

croûte ou lividité de la peau

3.9**induction**

processus aboutissant à une réactivité de la réponse immunitaire d'un individu à un matériau spécifique

3.10**irritant**

agent provoquant une irritation

3.11**irritation**

réaction inflammatoire non spécifique localisée à une application unique, répétée ou continue d'une substance/d'un matériau

3.12**nécrose**

mort d'une ou de plusieurs cellules, ou d'une partie d'un tissu ou d'un organe, provoquant des lésions irréversibles

3.13**témoin négatif**

matériau ou substance qui, soumis à essai conformément au mode opératoire décrit, démontre l'aptitude du processus opératoire à conduire à une réponse reproductible, négative, inactive ou conforme à la connaissance vis-à-vis d'un système d'essai particulier

3.14**œdème**

gonflement dû à l'infiltration anormale de fluide dans les tissus

3.15**témoin positif**

matériau ou substance qui, soumis à essai conformément au mode opératoire décrit, démontre l'aptitude du processus opératoire à conduire à une réponse reproductible, positive ou réactive vis-à-vis du système d'essai particulier

3.16**solvant**

matériau ou substance utilisé pour humidifier, diluer, mettre en suspension, extraire ou dissoudre le matériau d'essai

EXEMPLES Produit chimique, excipient, milieu, etc.

3.17**matériau d'essai**

matériau, dispositif, partie ou composant de dispositif qui est échantillonné pour la conduite d'essais biologiques ou chimiques

3.18**échantillon d'essai**

extrait ou partie du matériau d'essai qui est soumis(e) à des essais biologiques ou chimiques

3.19**ulcération**

plaie ouverte correspondant à une perte de tissus superficiels

4 Principes généraux, approche par étapes

Les méthodes disponibles pour les essais d'irritation et de sensibilisation ont été mises au point spécifiquement afin de détecter une irritation de la peau et une sensibilisation potentielle. Ces essais ne permettent généralement pas de prédire les autres types d'effets indésirables.

La présente partie de l'ISO 10993 préconise une approche qui peut être composée d'une ou de plusieurs étapes prenant en compte les critères suivants:

- a) la caractérisation du matériau d'essai, devant inclure une caractérisation chimique et l'analyse de l'échantillon d'essai conformément aux principes généraux décrits dans l'ISO 10993-9, l'ISO 10993-13, l'ISO 10993-14, l'ISO 10993-15 et l'ISO 10993-18;
- b) la revue de la littérature, devant inclure l'évaluation des caractéristiques chimiques et physiques, ainsi que des informations sur les risques d'irritation et de sensibilisation de chaque composant du matériau d'essai, ainsi que des produits chimiques et des matériaux structurellement associés;
- c) les essais *in vitro*, devant être envisagés de préférence aux essais *in vivo* qu'ils sont destinés à remplacer, chaque fois que de nouvelles méthodes *in vitro* apparaissent et sont validées. Il n'existe actuellement aucune méthode d'essai *in vitro* validée (en dehors de tests d'orientation simples) permettant de détecter les substances irritantes ou les sensibilisants;
- d) les essais sur les animaux *in vivo*;

NOTE Des études *in vivo* sur les animaux sont nécessaires pour tester des matériaux qui n'ont pas déjà été classés comme des irritants graves ou des sensibilisants puissants au cours des étapes a) ou b). Les matériaux qui ne présentent pas de risque d'irritation dermique aiguë lors d'une seule exposition peuvent faire l'objet d'une évaluation plus approfondie par exposition répétée.

Au moins tous les six mois, le laboratoire d'essai doit réaliser un essai de sensibilisation de la peau sur une référence [7] afin de valider le système d'essai et de démontrer une réaction positive.

- e) les essais non invasifs sur l'être humain/les essais cliniques.

Si le matériau se révèle ne pas être un irritant, un sensibilisant ou une substance toxique chez l'animal, des études d'irritation cutanée peuvent être envisagées pour l'être humain.

5 Considérations préalables aux essais

5.1 Généralités

Il est important de souligner que les considérations préalables aux essais peuvent amener à conclure que les essais d'irritation et/ou de sensibilisation ne sont pas nécessaires.

Les prescriptions données dans l'article 5 de l'ISO 10993-1, ainsi que les articles suivants s'appliquent.

5.2 Types de matériaux

5.2.1 Considérations initiales

L'utilisation de composants chimiques supplémentaires comme intermédiaires de fabrication ou de l'assemblage de dispositifs médicaux, par exemple les lubrifiants ou les agents de démoulage, devra être prise en considération. En plus des composants chimiques du matériau initial et des intermédiaires de fabrication, des résidus d'adhésif/ de solvant provenant de l'assemblage et également des résidus de stérilisation ou des produits résultant de réactions lors du procédé de stérilisation peuvent être présents dans un produit fini. Le danger/risque que constituent ces composants pour la santé dépend des caractéristiques d'élimination ou de dégradation des produits finis.

5.2.2 Céramiques, métaux et alliages

Ces matériaux sont normalement moins complexes que les polymères et les matériaux d'origine biologique en terme de nombre de composants chimiques.

5.2.3 Polymères

Ces matériaux ont normalement une composition chimique plus complexe que celle des matériaux définis en 5.2.1. Un certain nombre d'additifs peut être présent et la complétude de la polymérisation peut varier.

5.2.4 Matériaux d'origine biologique

Ces matériaux ont par essence une composition complexe. Ils contiennent souvent des résidus de procédé, par exemple des agents de réticulation et des agents antimicrobiens. Les matériaux d'origine biologique peuvent varier d'un échantillon à l'autre.

Les méthodes de la présente partie de l'ISO 10993 n'ont pas été conçues pour tester des matériaux d'origine biologique et peuvent donc être inappropriées. Par exemple les essais de la présente partie de l'ISO 10993 ne prennent pas en considération la sensibilisation croisée.

5.3 Informations sur la composition chimique

5.3.1 Généralités

Des données qualitatives complètes sur les composants chimiques du matériau doivent être établies. Lorsque cela s'avère pertinent pour la connaissance du risque biologique, les données quantitatives doivent également être données. Si des données quantitatives ne sont pas obtenues, la justification doit être documentée et établie.

5.3.2 Sources de données existantes

Lorsque cela est possible, les informations relatives à la composition qualitative et quantitative doivent être obtenues auprès du fournisseur du matériau d'origine.

Pour les polymères, cette étape requiert souvent l'accès à des informations confidentielles et il convient de prendre des mesures appropriées pour le transfert et l'utilisation de telles informations.

Les informations qualitatives sur les additifs de fabrication supplémentaires (par exemple les produits de démoulage) doivent également être obtenues auprès des membres appropriés de la chaîne de fabrication, incluant les formateurs et les fabricants de composants.

En l'absence de toute donnée sur la composition, une étude documentaire est recommandée, afin d'établir la nature probable du matériau de départ et de tout additif afin d'aider au choix des méthodes d'analyse les plus appropriées pour le matériau concerné.

NOTE La composition des céramiques, des métaux et des alliages peut être conforme à la norme ISO ou ASTM (American Society for Testing Materials) relative aux matériaux et/ou peut être spécifiée par l'utilisateur. Toutefois, afin d'obtenir des détails complets sur la composition qualitative et quantitative, il peut être nécessaire de les demander au fournisseur ou au fabricant du matériau de départ et également aux fabricants de composants afin de s'assurer que les intermédiaires de fabrication soient également identifiés. S'ils sont accessibles, les fichiers sur le matériau détenus par les autorités réglementaires représentent une autre source de données.

5.4 Caractérisation du matériau

Lorsque des détails sur la composition ne sont pas disponibles ou que seules des informations qualitatives sont disponibles ou que l'on peut s'attendre à l'apparition de substances nouvelles ou inconnues lors du procédé de fabrication, il peut être nécessaire d'entreprendre l'analyse du matériau.

Des méthodes d'analyse adaptées au matériau à examiner doivent être utilisées. Toutes les techniques analytiques doivent être justifiées, validées et faire l'objet d'un rapport et, s'il n'est pas déjà connu, le pH du matériau (solutions chimiques) doit, si possible être mesuré avant tout essai in vivo ou in vitro. Les analyses chimiques (qualitatives et quantitatives) des extraits peuvent fournir des informations utiles. Dans ce contexte, il convient d'insister sur le fait que les analyses chimiques de l'extrait peuvent fournir des résultats qui rendent les essais d'irritation et de sensibilisation inutiles, car les informations sur le potentiel d'irritation et de sensibilisation des composants présents dans la solution extrait peuvent être déjà disponibles.

6 Essais d'irritation

6.1 Essai d'irritation in vitro

Deux méthodes d'essai in vitro, l'essai de résistance électrique transcutanée du rat (TER) et l'essai EPISKIN ont été validés internationalement comme des essais de remplacement aux essais sur la corrosivité des produits chimiques sur la peau. Toutefois, il n'existe actuellement pas de méthodes validées permettant d'évaluer l'irritabilité de la peau.

Des organisations nationales et internationales continuent de mettre au point et de valider des essais in vitro sur l'irritabilité de la peau et, parallèlement à la recherche de méthodes alternatives, d'autres développements des méthodes permettant de quantifier les réactions des animaux et de l'homme, afin de mieux définir les limites de techniques non invasives. Voir C.1.

6.2 Facteurs à prendre en considération lors de la conception et du choix des essais in vivo

Il est possible de réaliser les essais d'irritation des dispositifs médicaux avec le produit fini et/ou des extraits de celui-ci.

Les facteurs affectant les résultats des études d'irritation incluent:

- a) la nature du dispositif utilisé dans l'essai sous système occlusif;
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/5a2426c9-44c3-44fc-a394-7f049d9ee5d2/iso-10993-10-2002>
- b) la dose du matériau d'essai;
- c) la méthode d'application du matériau d'essai;
- d) le niveau d'occlusion;
- e) le site d'application;
- f) la durée d'exposition et le nombre d'expositions;
- g) les techniques utilisées pour évaluer l'essai.

Des informations complémentaires d'ordre général figurent dans l'annexe C.

Tandis qu'une souplesse accrue permet au chercheur d'améliorer la sensibilité de l'essai pour simuler les conditions d'utilisation et d'exposition pour la population, l'uniformité des procédés opératoires contribue à la reproductibilité des résultats des essais effectués avec des matériaux différents et réalisés par des laboratoires différents.

Des dispositions ont été incluses dans les modes opératoires d'essai pour l'évaluation des dispositifs et des matériaux dont l'exposition est répétée et/ou prolongée. L'étude doit être conçue de manière à exagérer le contact prévu (temps et/ou concentration) en situation clinique. On doit en tenir compte lors de l'interprétation des résultats.

Si le pH de l'échantillon d'essai est inférieur ou égal à 2 ou supérieur ou égal à 11,5, le matériau en question doit être déclaré irritant et des essais complémentaires sont superflus. Cependant, les résultats des expériences suggèrent que l'acidité et l'alcalinité du matériau d'essai ne sont pas les seuls facteurs à prendre en considération pour juger de la capacité d'un matériau à affecter gravement la santé. La concentration du matériau d'essai, la durée de contact et de nombreuses autres caractéristiques physiques et chimiques sont également importantes.

NOTE Pour les produits destinés à être utilisés en grandes quantités sur peau normale ou altérée, aucun risque sérieux n'est généralement accepté; cependant, malgré leur tendance à irriter, un grand nombre de produits sont tout à fait acceptables, en raison des avantages qui leur sont inhérents ou de l'activité biologique prévue.

6.3 Essai d'irritation cutanée chez l'Animal

6.3.1 Principe

On évalue, sur un modèle animal approprié, le risque potentiel d'irritation cutanée susceptible d'être présenté par un matériau d'essai.

Le lapin est l'animal d'essai préféré.

6.3.2 Matériau d'essai

Si le matériau d'essai est un solide ou un liquide, il doit être préparé conformément à l'annexe A.

Afin de démontrer la sensibilité de l'essai, il est conseillé d'inclure, en complément du témoin négatif, un témoin positif pour chaque animal. Comme il y a deux zones d'essai et deux zones témoins sur chaque animal, il est donc possible d'appliquer au maximum deux matériaux d'essai avec les matériaux témoins, pour autant que l'on utilise les mêmes excipients.

6.3.3 Les animaux et leur hébergement

On utilisera des lapins albinos, adultes, sains et jeunes, des deux sexes et de même race pesant au moins 2 kg.

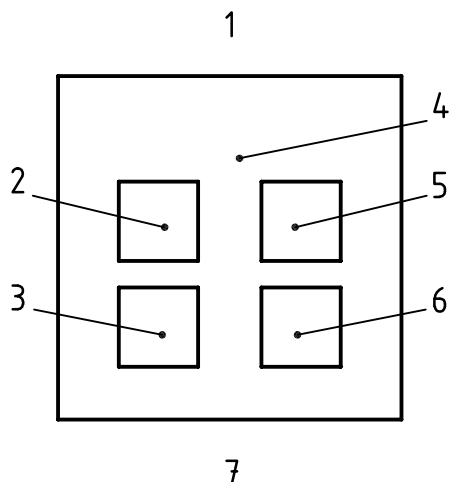
Les animaux doivent être acclimatés et soignés conformément à l'ISO 10993-2.

Dans les cas où l'irritation est prévisible, la réalisation d'un essai sur un seul animal doit être envisagée. Sauf si une réaction positive bien définie a été observée [résultat supérieur à 2 soit pour l'érythème, soit pour l'œdème (voir Tableau 1)], au moins deux animaux supplémentaires doivent être utilisés. Si aucune réaction n'est attendue, il est possible de réaliser des essais initiaux avec trois animaux. Si, lors de l'essai avec au moins trois animaux, la réaction est équivoque, des essais complémentaires doivent être envisagés.

6.3.4 Mode opératoire d'essai

6.3.4.1 Préparation des animaux

L'état de la peau est un facteur déterminant. Utiliser uniquement des animaux dont la peau est intacte et saine. La fourrure est généralement tondue sur le dos des animaux 24 h à 4 h avant l'essai sur une distance suffisante des deux côtés de l'épine dorsale pour permettre l'application et l'observation de toutes les zones d'essai (environ 10 cm × 15 cm). La fourrure peut être tondue à nouveau afin de faciliter l'observation et/ou de prévoir des expositions répétées. Il est possible d'utiliser un dépilatoire, si le technicien a reçu la formation adéquate et si le procédé a été validé par le laboratoire d'essai. Si une exposition répétée est nécessaire, suivre le mode opératoire décrit en 6.3.4.2, 6.3.4.3 ou en 6.3.4.4, sur une période maximale de 21 jours.



Légende

- | | |
|-------------------------|---------------------|
| 1 Extrémité crânienne | 5 Site témoin |
| 2 Site d'essai | 6 Site d'essai |
| 3 Site témoin | 7 Extrémité caudale |
| 4 Région dorsale tondue | |

Figure 1 — Positionnement des sites d'application cutanée

6.3.4.2 Application de poudre ou de liquide

Appliquer 0,5 g ou 0,5 ml du matériau d'essai directement sur chaque zone d'essai de la peau selon les indications de la Figure 1. Pour les matériaux solides et hydrophobes, il n'est pas nécessaire d'humidifier l'article. Si le matériau est une poudre, il convient qu'elle soit légèrement humidifiée avec de l'eau ou un autre solvant approprié avant l'application (voir annexe A).

Couvrir les sites d'application à l'aide d'un pansement non occlusif de 2,5 cm × 2,5 cm (par exemple un patch de gaze absorbante) puis envelopper le site d'application d'un bandage (semi-occlusif ou occlusif) qui doit être maintenu pendant au moins 4 h. À la fin de cette période de contact, enlever les pansements et repérer la position des zones avec de l'encre indélébile. Éliminer les excédents du matériau d'essai par une méthode appropriée, telle que lavage à l'eau tiède ou avec tout autre solvant approprié non irritant et sécher soigneusement.

6.3.4.3 Application d'extraits et d'excipients d'extraction

Appliquer l'extrait ou les extraits appropriés sur les patches de gaze absorbante de 2,5 cm × 2,5 cm. Utiliser un volume suffisant pour saturer la gaze; généralement 0,5 ml par patch. Appliquer un patch de gaze sur chaque côté de l'animal selon les indications de la Figure 1. Appliquer un patch de gaze témoin humidifié avec l'excipient d'extraction comme indiqué sur la Figure 1.

Envelopper les sites d'application à l'aide d'un bandage (semi-occlusif ou occlusif) qui doit être maintenu pendant au moins 4 h. À la fin de cette période de contact, enlever les pansements et repérer la position des zones avec de l'encre indélébile. Éliminer les excédents du matériau d'essai par les moyens appropriés, tels que lavage à l'eau tiède ou avec tout autre solvant approprié non irritant et sécher soigneusement.

6.3.4.4 Application d'un solide

Appliquer les échantillons du matériau d'essai directement sur chacun des côtés pour chacun des lapins selon les indications de la Figure 1. De la même manière, appliquer les échantillons témoins sur chaque lapin. Lorsque des solides (qui peuvent être pulvérisés, si nécessaire) sont soumis à essai, le matériau d'essai doit être suffisamment humidifié avec de l'eau ou, suivant le cas, avec un autre solvant, pour assurer un bon contact avec la peau (voir annexe A). En cas d'utilisation de solvants, l'effet propre du solvant vis-à-vis de l'irritation de la peau due au matériau d'essai doit être pris en considération.

Couvrir les sites d'application à l'aide de pansements non occlusifs de 2,5 cm × 2,5 cm (par exemple un patch de gaze) puis envelopper les sites d'application d'un bandage (semi-occlusif ou occlusif) qui doit être maintenu pendant au moins 4 h. À la fin de la période de contact, enlever les pansements et repérer la position des zones à l'aide d'encre indélébile. Éliminer les résidus du matériau d'essai par une méthode appropriée, telle qu'un lavage à l'eau tiède ou avec tout autre solvant approprié non irritant et sécher soigneusement.

6.3.5 Observation des animaux

6.3.5.1 Généralités

Pour visualiser les réactions de la peau, il est recommandé d'utiliser un éclairage naturel ou artificiel en spectre continu. Décrire et classer les réactions d'érythème et d'œdème de la peau selon le système de classification indiqué dans le Tableau 1 pour chaque site d'application et à chaque intervalle de temps et rappeler les résultats dans le rapport d'essai.

NOTE Dans certains cas, il peut être utile de procéder à des explorations histologiques ou non invasives pour évaluer les réactions de la peau.

6.3.5.2 Essais par application unique

Pour les essais comprenant une seule exposition, noter l'aspect de chaque site d'application à 1 h, 24 h, 48 h et 72 h après l'enlèvement des patches. La période d'observation peut être prolongée en cas de lésions persistantes, afin de déterminer s'il s'agit de lésions réversibles ou irréversibles, mais elle ne doit pas dépasser 14 jours.

Tableau 1 — Système de classification des réactions de la peau

Réaction (standards.iteh.ai)	Score d'irritation primaire
Érythème et formation d'escarre ISO 10993-10:2002	
Pas d'érythème	0
Érythème très léger (à peine perceptible)	1
Érythème bien défini	2
Érythème modéré	3
Érythème grave (couleur rouge betterave) à formation d'escarre empêchant la gradation de l'érythème	4
Formation d'œdème	
Pas d'œdème	0
Œdème très léger (à peine perceptible)	1
Œdème bien défini (bords de la zone bien délimités par un gonflement net)	2
Œdème modéré (gonflement d'environ 1 mm)	3
Œdème grave (gonflement de plus de 1 mm débordant de la zone d'exposition)	4
Résultat total possible pour l'irritation	8
Toute autre modification indésirable observée sur les zones de peau concernées doit être notée et rapportée.	