

---

---

**Évaluation biologique des dispositifs  
médicaux —**

Partie 10:  
**Essais d'irritation et de sensibilisation  
cutanée**

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
*Biological evaluation of medical devices —*  
*Part 10: Tests for irritation and skin sensitization*  
**(standards.iteh.ai)**

ISO 10993-10:2010

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/1086f6b3-8606-4c50-831e-65b88cb78ab2/iso-10993-10-2010>



**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 10993-10:2010

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/1086f6b3-8606-4c50-831e-65b88cb78ab2/iso-10993-10-2010>



**DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT**

© ISO 2010

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](mailto:copyright@iso.org)  
Web [www.iso.org](http://www.iso.org)

Publié en Suisse

## Sommaire

Page

Avant-propos .....	iv
Introduction.....	vi
<b>1</b> <b>Domaine d'application .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b> <b>Références normatives .....</b>	<b>1</b>
<b>3</b> <b>Termes et définitions .....</b>	<b>2</b>
<b>4</b> <b>Principes généraux — Approche par étapes.....</b>	<b>4</b>
<b>5</b> <b>Considérations préalables aux essais .....</b>	<b>5</b>
<b>5.1</b> <b>Généralités .....</b>	<b>5</b>
<b>5.2</b> <b>Types de matériaux .....</b>	<b>5</b>
<b>5.3</b> <b>Informations sur la composition chimique.....</b>	<b>6</b>
<b>6</b> <b>Essais d'irritation.....</b>	<b>6</b>
<b>6.1</b> <b>Essais d'irritation in vitro .....</b>	<b>6</b>
<b>6.2</b> <b>Essais d'irritation in vivo — Facteurs à prendre en considération lors de la conception et du choix des essais in vivo .....</b>	<b>7</b>
<b>6.3</b> <b>Essai d'irritation chez l'animal .....</b>	<b>8</b>
<b>6.4</b> <b>Essai de réactivité intracutanée (intradermique) chez l'animal.....</b>	<b>12</b>
<b>6.5</b> <b>Essai d'irritation de la peau humaine.....</b>	<b>15</b>
<b>7</b> <b>Essais de sensibilisation de la peau .....</b>	<b>16</b>
<b>7.1</b> <b>Choix des méthodes d'essai .....</b>	<b>16</b>
<b>7.2</b> <b>Essai local sur le ganglion lymphatique chez la souris (LLNA).....</b>	<b>16</b>
<b>7.3</b> <b>Essais sur cobaye pour la détection d'une sensibilisation de la peau.....</b>	<b>19</b>
<b>7.4</b> <b>Facteurs importants permettant d'influencer l'issue de l'essai.....</b>	<b>20</b>
<b>7.5</b> <b>Essai de maximalisation sur cobaye (GPMT).....</b>	<b>21</b>
<b>7.6</b> <b>Essai sous système occlusif (Essai de Buehler) .....</b>	<b>24</b>
<b>8</b> <b>Facteurs clés pour l'interprétation des résultats d'essai.....</b>	<b>27</b>
<b>Annexe A (normative) Préparation des matériaux pour les essais d'irritation/de sensibilisation.....</b>	<b>28</b>
<b>Annexe B (normative) Essais d'irritation particuliers .....</b>	<b>30</b>
<b>Annexe C (normative) Essai d'irritation de la peau sur l'Homme .....</b>	<b>46</b>
<b>Annexe D (informative) Essai d'irritation de la peau in vitro.....</b>	<b>50</b>
<b>Annexe E (informative) Méthode de préparation d'extraits à partir de matériaux d'essai polymériques .....</b>	<b>56</b>
<b>Annexe F (informative) Informations générales.....</b>	<b>59</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>63</b>

## 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 10993-10 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

Cette troisième édition annule et remplace la deuxième édition (ISO 10993-10:2002), 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 au sein d'un processus de gestion du risque*
- *Partie 2: Exigences relatives à la protection des animaux*
- *Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction*
- *Partie 4: Choix des essais pour 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 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*
- *Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée*
- *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*
- *Partie 19: Caractérisations physicochimique, morphologique et topographique des matériaux*  
[Spécification technique]
- *Partie 20: Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux*  
[Spécification technique]

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

[ISO 10993-10:2010](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/1086f6b3-8606-4c50-831e-65b88cb78ab2/iso-10993-10-2010)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/1086f6b3-8606-4c50-831e-65b88cb78ab2/iso-10993-10-2010>

## 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 ou une sensibilisation de la peau.

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 humains 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 d'aider à prévoir la réaction chez l'Homme. Plus récemment, des essais in vitro ainsi que des essais sur l'être humain ont été introduits comme compléments ou 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 conçu 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.

Ces études sont destinées à être menées en recourant aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) 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.

La présente partie de l'ISO 10993 est destinée à être utilisée par des professionnels, dûment qualifiés sur la base d'une formation théorique et pratique, qui sont capables d'interpréter ses exigences et de juger des résultats de l'évaluation pour chaque dispositif médical, en tenant compte de tous les facteurs pertinents pour le dispositif, de son utilisation prévue et des connaissances actuelles du dispositif médical fournies par l'analyse de la littérature scientifique et par une expérience clinique antérieure.

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.

La présente partie de l'ISO 10993 est fondée sur de nombreuses normes et directives, y compris 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.

# Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

## Partie 10:

## Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée

### 1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 décrit le mode opératoire pour l'évaluation du potentiel des dispositifs médicaux et de leurs matériaux constitutifs à provoquer une irritation et une sensibilisation de la peau.

La présente partie de l'ISO 10993 comprend

- a) des considérations préalablement aux essais relatives à l'irritation, y compris des méthodes *in silico* et *in vitro* d'exposition dermique,
- b) des informations détaillées relatives aux procédures d'essai *in vivo* (irritation et sensibilisation), 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 décrit plusieurs essais d'irritation spéciaux pour l'application de dispositifs médicaux dans des zones autres que la peau.

### 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 10993-1:2009, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO 10993-2, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 2: Exigences relatives à 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 du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 10993-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

**3.1 allergène**  
sensibilisant  
substance ou matériau capable d'induire une réaction d'hypersensibilité spécifique lors d'un contact répété avec cette substance/ce matériau

**3.2 blanc**  
excipient d'extraction ne contenant pas le matériau d'essai, contenu dans un récipient identique à celui contenant le matériau d'essai et soumis à des conditions identiques à celles auxquelles est soumis le matériau d'essai au cours de son extraction

NOTE Le but du témoin blanc est d'évaluer les effets de confusion possibles dus au récipient d'extraction, à l'excipient et au processus d'extraction.

**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 dose**  
**dosage**  
quantité d'échantillon d'essai administrée (par exemple masse, volume) exprimée par unité de poids ou de surface du corps

NOTE Les termes sont souvent utilisés de manière interchangeable (plus communément dosage).

**3.5 érythème**  
rougissement de la peau ou d'une muqueuse

**3.6 escarre**  
croûte ou lividité de la peau

**3.7 extrait**  
liquide ou suspension résultant de l'exposition d'un matériau d'essai ou d'un matériau témoin à un solvant dans des conditions contrôlées

**3.8****induction**

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

**3.9****irritant**

agent provoquant une irritation

**3.10****irritation**

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

NOTE L'irritation de la peau est une réaction réversible et se caractérise principalement par un érythème (rougeur) de la peau.

**3.11****nécrose**

mort de cellules en raison directe de modifications irréversibles provoquées par une blessure ou une maladie

NOTE Il convient d'être conscient qu'il y aura une régénération des tissus aboutissant soit à une restauration fonctionnelle totale, soit à la formation d'une cicatrice.

**3.12****témoin négatif**

matériau ou substance bien caractérisé(e) qui, soumis(e) à essai conformément à un mode opératoire spécifique, démontre l'aptitude du mode opératoire à conduire à une réponse reproductible, judicieusement négative, inactive ou minimale vis-à-vis d'un système d'essai particulier

NOTE Dans la pratique, les témoins négatifs comprennent les blancs, les excipients/solvants et les matériaux de référence.

**3.13****œdème**

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

**3.14****témoin positif**

matériau ou substance bien caractérisé(e), qui, soumis(e) à essai conformément à une méthode d'essai spécifique, démontre l'aptitude du système d'essai à conduire à une réponse reproductible, judicieusement positive ou réactive vis-à-vis du système d'essai particulier

**3.15****corrosion de la peau**

production de lésions irréversibles de la peau, sous forme de nécrose visible sur l'épiderme et dans le derme, en réaction à l'application d'un échantillon d'essai

EXEMPLE L'action d'un composant/produit chimique/échantillon d'essai provoquant une **ulcération** (3.19) de la peau.

**3.16****sensibilisation cutanée**

dermatite allergique de contact

réaction cutanée à médiateurs immunologiques à une substance

NOTE Chez l'homme, les réactions peuvent être caractérisées par un prurit, un érythème, un œdème, des papules, des vésicules, des bulles ou une combinaison de ceux-ci. Pour d'autres espèces, les réactions peuvent être différentes et seuls l'érythème et l'œdème peuvent être visibles.

### 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**

matériau, dispositif, partie de dispositif, composant, extrait ou partie de celui-ci qui est soumis à des essais biologiques ou chimiques ou à une évaluation

### 3.19

#### **ulcération**

plaie ouverte correspondant à une perte de tissus superficiels

### 3.20

#### **excipient**

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

## 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 déceler une irritation de la peau et d'une muqueuse, et une sensibilisation cutanée potentielle. Ces essais ne permettent généralement pas de prédire les autres types d'effets indésirables. Pour les dispositifs médicaux utilisés comme implants ou dispositifs de communication externes, l'approche de l'application par des essais intradermiques est plus pertinente et, de fait, les essais intracutanés tels que décrits en 6.4 doivent être utilisés pour la détection des irritations.

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, incluant 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, incluant 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) conformément à l'ISO 10993-2, des essais in vitro, doivent être envisagés de préférence aux essais in vivo qu'ils sont destinés à remplacer, chaque fois que de nouveaux essais in vitro sont validés scientifiquement et deviennent raisonnablement disponibles en pratique. Pour l'évaluation de l'irritation et de la corrosion de la peau, il existe des solutions de remplacement in vitro, tandis qu'il n'existe actuellement aucun essai in vitro validé et accepté à l'échelle internationale permettant de détecter les sensibilisants;
- d) des essais in vivo sur les animaux: pour garantir la reproductibilité et la sensibilité, le laboratoire d'essai doit réaliser un essai d'irritation et de sensibilisation de la peau sur une substance témoin positive afin de valider le système d'essai et de démontrer une réaction positive. Cependant, pour les essais de sensibilisation chez le cobaye, lorsque la cohérence a été démontrée sur une période de six mois ou plus, il n'est pas nécessaire d'inclure un témoin positif dans chaque essai, mais il est permis d'en réaliser à des intervalles réguliers qui ne doivent pas dépasser six mois;

NOTE 1 Pour l'instant, la sensibilisation ne peut être déterminée que par des essais in vivo. Cela peut être accompli en utilisant l'essai local sur le ganglion lymphatique (LLNA) sur des souris, l'essai sous système occlusif sur des cobayes ou l'essai de maximalisation sur cobaye (GPMT). Pour les produits chimiques simples, l'essai LLNA est actuellement l'essai préféré pour déterminer le potentiel de sensibilisation. Voir Références [69] [88] [90].

NOTE 2 Les essais in vivo sur l'animal sont appropriés lorsque les matériaux d'essais ne peuvent pas être caractérisés et les évaluations du risque ne peuvent pas être entreprises en utilisant les informations obtenues par les moyens indiqués en a), b) et c).

NOTE 3 Pour les essais de sensibilisation chez le cobaye, dix animaux sont normalement utilisés pour le témoin positif, une fois tous les six mois. Il est possible de réduire le nombre de cobayes si la fréquence d'essai avec une substance témoin positive est supérieure à une fois tous les six mois. Il convient d'utiliser au moins cinq animaux d'essai avec une substance positive et cinq animaux témoins.

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.

Les études cliniques conformes à l'ISO 14155-1, à l'ISO 14155-2 et aux principes éthiques ne doivent pas être réalisées avant que les résultats des autres évaluations de a) à d) ne soient connus.

## 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 exigences données dans l'ISO 10993-1:2009, Article 5, ainsi que ce qui suit, s'appliquent.

Les échantillons non stériles doivent être examinés par une investigation topique uniquement, car la possibilité d'une contamination microbienne de l'échantillon est susceptible de nuire à l'interprétation finale des essais. Lorsque la stérilité d'un échantillon d'essai ne peut être garantie alors que l'échantillon est encore considéré comme non contaminé, l'administration intradermique peut être justifiée.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/1086f6b3-8606-4c50-831e-65b88cb78ab2/iso-10993-10-2010>

### 5.2 Types de matériaux

#### 5.2.1 Considérations préliminaires

Il faut tenir compte du fait que, pendant la fabrication et l'assemblage des dispositifs médicaux, des composants chimiques supplémentaires peuvent être utilisés comme intermédiaires de fabrication, par exemple des lubrifiants ou des agents de démoulage. 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/le risque que constituent ces composants pour la santé dépend des caractéristiques d'élimination ou de dégradation des produits finis. Ces composants doivent être pris en compte pour leur activité potentielle d'irritation/de sensibilisation.

#### 5.2.2 Céramiques, métaux et alliages

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

#### 5.2.3 Polymères

Ces matériaux ont normalement une composition chimique plus complexe que celle des matériaux définis en 5.2.2. Un certain nombre de produits réactionnels/impuretés/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 obtenues. 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 transformateurs et les fabricants de composants.

En l'absence de toute donnée sur la composition, une étude documentaire est recommandée pour 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.

La composition chimique des produits finalisés doit être déterminée conformément à l'ISO 10993-18.

NOTE La composition des céramiques, des métaux et des alliages peut être spécifiée conformément à des normes ISO ou à des normes ASTM (American Society for Testing Materials) 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 ainsi qu'aux fabricants de composants afin de s'assurer que les intermédiaires de fabrication sont également identifiés. S'ils sont accessibles, les fichiers sur le matériau détenus par les autorités réglementaires représentent une autre source de données.

## 6 Essais d'irritation

### 6.1 Essais d'irritation in vitro

Les méthodes d'essai in vitro, l'essai de résistance électrique transcutanée du rat (TER) et les essais du modèle de peau humaine ont été validés et acceptés internationalement comme des essais de remplacement aux essais sur la corrosivité des produits chimiques sur la peau (Lignes directrices 430<sup>[9]</sup> et 431<sup>[10]</sup> de l'OCDE). Des organisations nationales et internationales continuent de mettre au point et de valider des essais in vitro sur l'irritabilité de la peau, parallèlement à la recherche de méthodes alternatives; d'autres ont développé des méthodes permettant de quantifier les réactions des animaux et de l'homme afin de mieux définir les limites de techniques non invasives (voir F.1).

NOTE En 2007, le comité scientifique consultatif de l'ECVAM (ESAC) a évalué le processus de validation d'un modèle de peau humaine in vitro pour la détermination de l'irritation de la peau par des produits chimiques. Voir Référence [101]. L'utilisation de modèles de peau humaine in vitro pour évaluer le potentiel des produits chimiques à induire une irritation de la peau est décrite dans l'Annexe D.

L'essai in vitro pour l'irritation de la peau a jusqu'ici été validé uniquement pour des produits chimiques purs et non pour des extraits de dispositifs médicaux. Afin d'appliquer ces essais à la détermination du potentiel d'irritation des dispositifs médicaux, une validation plus approfondie de ce domaine spécifique est essentielle.

## 6.2 Essais d'irritation in vivo — 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;
- 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 F.

Tandis qu'une souplesse en ce qui concerne le protocole précis suivi 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 modes 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  $\leq 2,0$  ou  $\geq 11,5$ , le matériau doit être considéré comme irritant et des essais supplémentaires 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.

Dans les cas exceptionnels où une caractérisation/évaluation plus approfondie du risque est nécessaire, il pourrait s'avérer nécessaire de soumettre à essai des matériaux qui sont des irritants ou ont un pH situé à l'extérieur de la plage susmentionnée. Ces cas doivent être justifiés et documentés.

### 6.3 Essai d'irritation 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.

La sensibilité de l'essai doit être démontrée. Cela peut être réalisé en incluant un témoin positif dans l'essai. Cependant, l'utilisation d'un témoin positif pour confirmer la sensibilité ne se justifie que si le laboratoire d'essai n'a pas produit de résultats positifs au cours des six mois précédents en utilisant la méthode d'essai.

NOTE Un témoin positif approprié est le laurylsulfate de sodium (SLS).

#### 6.3.3 Les animaux et leur hébergement

Trois lapins albinos monosouches, adultes, jeunes et sains, des deux sexes et pesant au moins 2 kg doivent être utilisés. Dans les cas où l'irritation est prévisible, la réalisation d'un essai sur un seul animal doit être envisagée en premier lieu. 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, lors de l'essai avec au moins trois animaux, la réaction est équivoque, des essais complémentaires doivent être envisagés. (standards.iteh.ai)

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

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/1086f6b3-8606-4c50-831e-308300000000/iso-10993-10:2010>  
**Tableau 1 — Système de classification des réactions de la peau**

Réaction	Score d'irritation
<b>Formation d'érythème et d'escarre</b>	
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 classification de l'érythème	4
<b>Formation d'œdème</b>	
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 se prolongeant au-delà de la zone d'exposition)	4
<b>Résultat maximal possible pour l'irritation</b>	<b>8</b>
Toute autre modification préjudiciable observée sur les zones de peau concernées doit être notée et rapportée.	

### 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. Au cours des 4 h à 24 h précédant l'essai, la fourrure est généralement tondue sur le dos des animaux, 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 6.3.4.2.1, 6.3.4.2.2 ou en 6.3.4.2.3, sur une période maximale de 21 jours.

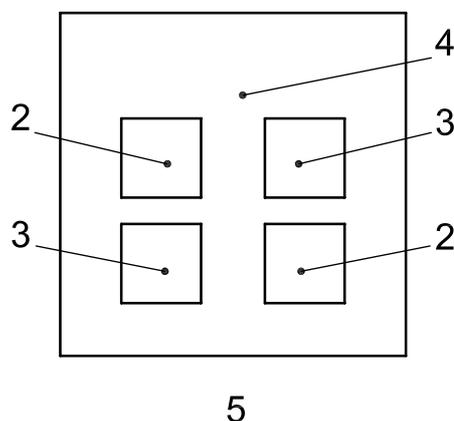
#### 6.3.4.2 Application de l'échantillon d'essai

##### 6.3.4.2.1 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 de les humidifier. 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 résidus de 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.

ISO 10993-10:2010  
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/1086f6b3-8606-4c50-831e-65b88cb78ab2/iso-10993-10-2010>



#### Légende

- 1 extrémité crânienne
- 2 zone d'essai
- 3 site témoin
- 4 région dorsale tondue
- 5 extrémité caudale

Figure 1 — Positionnement des sites d'application cutanée