
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

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

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

Biological evaluation of medical devices —

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

ISO 10993-3:2014

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2d40bc6e-83d0-40dd-a491-
bf7a25ab1a3b/iso-10993-3-2014](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2d40bc6e-83d0-40dd-a491-bf7a25ab1a3b/iso-10993-3-2014)



iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-3:2014

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2d40bc6e-83d0-40dd-a491-bf7a25ab1a3b/iso-10993-3-2014>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2014

Droits de reproduction réservés. Sauf indication contraire, 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, l'affichage sur l'internet ou sur un Intranet, sans autorisation écrite préalable. Les demandes d'autorisation peuvent être adressées à l'ISO à l'adresse ci-après ou au 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

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 Exigences applicables aux stratégies d'essais	2
4.1 Généralités.....	2
4.2 Exigences supplémentaires applicables aux essais de cancérogénicité.....	3
4.3 Exigences supplémentaires applicables aux essais de toxicité sur la reproduction.....	4
5 Essais de génotoxicité	4
5.1 Généralités.....	4
5.2 Stratégie d'essai.....	4
5.3 Préparation des échantillons.....	7
6 Essais de cancérogénicité	7
6.1 Généralités.....	7
6.2 Stratégie d'évaluation.....	8
6.3 Préparation des échantillons.....	9
6.4 Méthodes d'essai.....	9
7 Essais concernant la toxicité sur la reproduction et le développement	10
7.1 Généralités.....	10
7.2 Stratégie d'essai.....	10
7.3 Préparation des échantillons.....	11
7.4 Méthodes d'essai.....	11
8 Rapport d'essai	12
Annexe A (informative) Lignes directrices pour le choix d'un mode opératoire de préparation des échantillons pour essai appropriés pour les essais de génotoxicité	13
Annexe B (informative) Logigramme relatif à l'évaluation de suivi	23
Annexe C (informative) Justification des systèmes d'essai	24
Annexe D (informative) Systèmes d'essai de transformation cellulaire	26
Annexe E (normative) Prise en compte des études de cancérogénicité effectuées en tant qu'études d'implantation	27
Annexe F (informative) Essais d'embryotoxicité <i>in vitro</i>	28
Bibliographie	30

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 (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

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. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou dans la liste des déclarations de brevets reçues par l'ISO (voir www.iso.org/patents).

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Le comité chargé de l'élaboration du présent document est l'ISO/TC 194.

Cette troisième édition de l'ISO 10993-3 annule et remplace la deuxième édition (ISO 10993-3:2003), qui a fait l'objet d'une révision technique.

Les principales modifications techniques sont les suivantes:

- a) modification de la stratégie d'essai à laquelle s'ajoutent un essai *in vivo* et une évaluation de suivi;
- b) ajout d'une nouvelle [Annexe A](#) «Lignes directrices pour le choix d'un mode opératoire de préparation des échantillons pour essai appropriée pour les essais de génotoxicité»;
- c) ajout d'un autre essai *in vitro* et *in vivo* pour évaluer le potentiel génotoxique de dispositifs médicaux;
- d) ajout d'une nouvelle [Annexe B](#) «Logigramme relatif à l'évaluation de suivi»;
- e) Modification du titre de l'[Annexe E](#) par «Prise en compte des études de cancérogénicité effectuées en tant qu'études d'implantation» et de sa portée (normative);
- f) ajout d'une nouvelle [Annexe F](#) «Essais d'embryotoxicité *in vitro*».

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 concernant 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]*

iTech STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

La partie suivante est en cours de préparation:

- *Partie 33: Complément à l'ISO 10993-3:— Lignes directrices relatives aux essais d'évaluation de la génotoxicité [Rapport technique]*

Les définitions suivantes s'appliquent afin de comprendre comment mettre en œuvre une Norme internationale ISO et d'autres documents normatifs ISO (TS, PAS, IWA):

- «doit» indique une exigence;
- «il convient que» indique une recommandation;
- «il est admis que» sert à indiquer que quelque chose est autorisé;
- «il est possible que» indique que quelque chose est possible, par exemple, qu'un organisme ou un individu peut faire quelque chose.

Le paragraphe 3.3.1 des Directives ISO/IEC, Partie 2 (sixième édition, 2011) définit une exigence comme une «expression dans le contenu d'un document véhiculant des critères à remplir si la conformité avec le document doit être requise sans écart possible».

Le paragraphe 3.3.2 des Directives ISO/IEC, Partie 2 (sixième édition, 2011) définit une recommandation comme une «expression dans le contenu d'un document véhiculant que, parmi plusieurs possibilités, une seule est recommandée comme étant particulièrement appropriée, sans mentionner ou exclure les autres, ou qu'une certaine ligne de conduite est préférable mais pas forcément requise, ou que (sous une forme négative) une certaine possibilité ou ligne de conduite est déconseillée mais pas interdite».

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, cancérogènes et sur la reproduction est une composante essentielle du contrôle de ces risques. Toutes les méthodes d'évaluation de la génotoxicité, de la cancérogénicité ou de la toxicité sur la reproduction ne sont pas développées de façon égale et leur validité n'est pas établie de façon suffisante pour les essais des dispositifs médicaux.

Des aspects importants concernant la taille et la préparation des échantillons pour essai, 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 améliorent notre compréhension et notre approche de ces effets toxicologiques importants. Au moment où le présent document a été élaboré, 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 pour gérer les risques toxicologiques associés à l'exposition aux matériaux des dispositifs médicaux mais, lorsque cela est approprié, il est important d'obtenir une sensibilité d'essai maximale.

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 les stratégies pour l'estimation des risques, le choix des essais d'identification des risques et la gestion des risques, en fonction du risque d'apparition des effets biologiques potentiellement irréversibles suivants résultant de l'exposition à des dispositifs médicaux:

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

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

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

2 Références normatives

ISO 10993-3:2014

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2d40bc6e-83d0-40dd-a491-1f7e25e11865/iso-10993-3-2014>

Les documents ci-après, dans leur intégralité ou non, sont des références normatives indispensables à 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, *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 concernant la protection des animaux*

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

ISO 10993-12, *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, *Etude de la toxicité pour le développement prénatal*

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

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

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

OCDE 451, *Etudes de cancérogénèse*

OCDE 453, *Etudes 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*

OCDE 487, *Essai in vitro de micronoyaux sur cellules de mammifères*

3 Termes et définitions

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

3.1

essai de cancérogénicité

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

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 1 à l'article: 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, des champignons ou des animaux afin de déterminer si des mutations géniques, des changements de structure chromosomique ou d'autres lésions de l'ADN ou des gènes sont causés par les échantillons pour essai

3.4

dose maximale tolérable

DMT

dose maximale qu'un animal de laboratoire peut tolérer sans effet indésirable

3.5

essai de toxicité sur la reproduction et le développement

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

3.6

préparation des échantillons pour essai

matériaux résiduels, extractibles, relargables ou biodégradables de dispositifs qui sont remis en suspension dans un excipient compatible avec le système d'essai

4 Exigences applicables aux stratégies d'essais

4.1 Généralités

L'ISO 10993-1 indique les circonstances dans lesquelles le potentiel de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la reproduction constitue un risque pertinent à prendre en compte dans une évaluation de sécurité biologique globale. Les essais de recherche de ces risques doivent être justifiés par une évaluation des risques. Pour déterminer si les essais de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité

sur la reproduction du dispositif sont garantis, une évaluation du risque doit prendre en compte les facteurs suivants:

- analyse des constituants chimiques du ou des matériaux du dispositif, notamment des résidus du processus de fabrication et des produits de dégradation ou des métabolites, pour identifier les causes des problèmes d'après les relations structure/activité ou la démonstration antérieure de toxicité dans la classe chimique;
- bases mécanistiques de la réaction toxique à l'étude, le cas échéant;
- informations existantes pertinentes relatives à l'évaluation de la génotoxicité, de la cancérogénicité et de la toxicité sur la reproduction du dispositif médical;
- degré d'utilisation antérieure de matériaux comparables dans des applications pertinentes;
- prise en compte des résidus du dispositif fini final en fonction de leur degré de caractérisation et de leur activité biologique potentielle (par exemple, relations structure/activité ou démonstration antérieure de résultats pertinents).
- voie d'exposition;
- population de patients;
- degré et durée d'exposition localisée (au niveau du site d'implantation ou de l'utilisation) et systémique;
- impact anticipé des résultats des essais (ou absence d'essais) sur les décisions de gestion des risques; et
- modifications du type ou de la quantité de résidus auxquels le patient sera exposé, soit par une exposition de l'exposition au dispositif soit par une augmentation de la taille du dispositif par rapport à un dispositif équivalent.

Les outils d'évaluation des risques couramment utilisés (par exemple, SPT (seuil de préoccupation toxicologique)) peuvent être utiles pour évaluer ces facteurs.

Lorsqu'une analyse de la composition des matériaux du dispositif révèle la présence de constituants chimiques préoccupants mais pour lesquels les données de toxicité sont inadéquates, il faut envisager de soumettre à essai chaque produit chimique. Chaque produit chimique doit être soumis à essai en priorité par rapport aux matériaux ou extraits composés, ce qui améliorerait l'estimation du risque. Lorsque des essais sont indiqués pour un matériau de dispositif, ils doivent être conduits sur le produit final (y compris la stérilisation le cas échéant), des échantillons représentatifs des produits finaux ou des matériaux traités de la même manière que le produit final (y compris la stérilisation, le cas échéant). La décision d'effectuer des essais et la nature de l'échantillon pour essai doivent être justifiées et documentées.

Les essais peuvent être garantis pour les états supplémentaires du dispositif tels que des débris d'usure provenant du dispositif ou des matériaux qui durcissent *in situ* (par exemple, ciments, adhésifs et mélanges de prépolymères) sauf si l'évaluation des risques toxicologiques ne détermine aucune cause pour le problème venant des états supplémentaires du dispositif/matériau. Pour des lignes directrices sur les dispositifs de durcissement *in situ*, voir l'ISO 10993-12.

4.2 Exigences supplémentaires applicables aux essais de cancérogénicité

Pour les essais de cancérogénicité, outre le paragraphe 4.1, les facteurs suivants doivent être pris en compte:

- caractéristiques physiques (par exemple, taille et forme des particules, tailles des pores, continuité de la surface, état de la surface, épaisseur du dispositif);
- résultats des études de génotoxicité, d'implantation et d'autres études.

4.3 Exigences supplémentaires applicables aux essais de toxicité sur la reproduction

Pour les essais sur la reproduction, outre le paragraphe 4.1, la durée totale de contact direct ou la durée cumulée de contact indirect avec le tissu de l'appareil reproducteur, l'embryon/le fœtus ou les cellules germinales doivent être prises en compte.

Il convient que les informations provenant de publications sur l'effet des matériaux du dispositif sur les organes reproducteurs mâles/femelles ou d'études subaiguës/chroniques sur l'histopathologie du système reproducteur soient également utilisées comme base avant d'effectuer des essais de toxicité sur la reproduction à grande échelle.

5 Essais de génotoxicité

5.1 Généralités

Avant de prendre la décision d'effectuer un essai de génotoxicité, l'ISO 10993-1 doit être prise en compte. La justification d'un programme d'essai, tenant compte de tous les facteurs pertinents spécifiés en 4.1 à 4.3, doit être motivée et documentée.

Les essais de génotoxicité sont conçus pour détecter les deux principales catégories de lésion génétique:

- les mutations géniques (mutations ponctuelles);
- la lésion chromosomique [aberrations structurelles telles que des translocations, des petites ou grandes délétions et insertions et des aberrations chromosomiques (aneuploïdie)].

5.2 Stratégie d'essai

(standards.iteh.ai)

5.2.1 Généralités

ISO 10993-3:2014

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2d40bc6e-83d0-40dd-a491-bf2516e21e01/iso-10993-3-2014>

Aucun essai n'est en mesure, à lui seul, de détecter tous les agents génotoxiques pertinents. Par conséquent, l'approche habituelle consiste à effectuer une batterie d'essais *in vitro* et également dans certaines circonstances des essais *in vivo*.

Des essais sur la mutation réverse sur des bactéries ont permis de détecter des modifications génétiques pertinentes générées par la majorité des cancérigènes génotoxiques détectés par des essais sur des rongeurs. Certaines catégories de génotoxines (par exemple les halogénoalcane) ne sont pas détectées.

Le potentiel des matériaux d'essai à générer des lésions de l'ADN dans les systèmes bactériens pourrait ne pas être déterminant pour leurs effets possibles sur les cellules eucaryotes, et par conséquent, des essais sur des systèmes cellulaires de mammifères doivent être effectués, sauf indication contraire. Plusieurs systèmes cellulaires de mammifères sont utilisés: certains servent à détecter les lésions chromosomiques macroscopiques (essais *in vitro* mettant en évidence les aberrations structurelles et chromosomiques), d'autres sont surtout utilisés pour rechercher les mutations géniques (essai de mutation HPRT) et un dernier permet de mettre en évidence les mutations géniques et les effets clastogènes [essai de kinase de thymidine (tk) du lymphome murin avec une détermination du nombre et de la taille des colonies]. Les essais *in vitro* pour les lésions chromosomiques et l'essai de kinase de thymidine (tk) du lymphome murin génèrent des résultats équivalents. Les résultats issus des deux essais ont un niveau de coïncidence relativement élevé pour les composants considérés comme génotoxiques mais qui génèrent des résultats négatifs pour l'essai de mutation réverse sur des bactéries. Par conséquent, l'essai d'aberration chromosomique et l'essai de kinase de thymidine (tk) du lymphome murin sont actuellement considérés comme tout aussi acceptables l'un que l'autre s'ils sont utilisés avec l'essai de mutation réverse sur des bactéries dans le cadre d'une batterie d'essais standard sur la génotoxicité.

5.2.2 Batterie d'essais

Lorsque des essais de génotoxicité sont effectués, la batterie d'essais doit inclure:

- a) un essai de mutations géniques dans les bactéries (OCDE 471) modifié pour les dispositifs médicaux de façon à pouvoir effectuer, par exemple, des essais avec des extraits de dispositifs, voir l'ISO/TR 10993-33:—, article 6, et soit
- b) un essai *in vitro* avec une évaluation cytogénétique des lésions chromosomiques de cellules de mammifères (OCDE 473) modifié pour les dispositifs médicaux, voir l'ISO/TR 10993-33:—, Article 7, soit
- c) un essai de kinase de thymidine du lymphome murin *in vitro* (OCDE 476) modifié pour les dispositifs médicaux, comprenant la détection de petites colonies (à croissance lente) et grandes colonies, voir l'ISO/TR 10993-33:—, Article 9, soit
- d) un essai *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères relatif aux lésions chromosomiques et au pouvoir aneugène (OCDE 487) modifié pour les dispositifs médicaux, voir l'ISO/TR 10993-33:—, Article 8.

Lorsque d'autres facteurs pertinents (par exemple, le mécanisme génotoxique et la pharmacocinétique) susceptibles d'influencer l'activité génotoxique d'un composé doivent être pris en compte, un essai *in vivo* peut être effectué s'il est justifié. Un essai *in vivo* sur les lésions chromosomiques dans les cellules hématopoïétiques de rongeurs peut être soit une analyse des aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse soit une analyse des micronoyaux dans la moelle osseuse ou les érythrocytes du sang périphérique [voir l'ISO/TR 10993-33:—, Article 10 (OCDE 474) ou l'ISO/TR 10993-33:—, Article 11 (OCDE 475)].

Le cas échéant, l'essai *in vivo* sur les lésions chromosomiques dans les cellules hématopoïétiques de rongeurs doit être effectué en utilisant deux extraits (voir l'ISO 10993-12 ou l'Annexe A). La voie d'application conseillée des véhicules polaires est la voie intraveineuse. La voie d'application conseillée des véhicules non polaires est la voie intrapéritonéale.

Un essai *in vivo* n'est pas nécessaire si l'utilisateur peut démontrer que les quantités de composés extractibles provenant du produit à soumettre à essai sont inférieures à la quantité de matériau qui induirait une réponse positive avec une génotoxine de micronoyau *in vivo* puissante et bien définie.

Un exemple est le cisplatine (n° CAS 15663-27-1), qui a présenté une réponse positive à 0,3 mg/kg, voir la Référence [35]

5.2.3 Évaluation de suivi

Si des essais de génotoxicité sont effectués conformément à 5.2.2 et si les résultats des deux essais *in vitro* sont négatifs, il est inutile de réaliser d'autres essais de génotoxicité sur des animaux.

Si l'un des essais est positif, le mode opératoire par étapes suivant est applicable (voir également l'Annexe B).

Étape 1: Identifier les facteurs parasites dans les résultats de la série initiale d'essais de génotoxicité, le cas échéant.

- a) Identification des facteurs parasites (par exemple, conditions non physiologiques, interaction du produit à soumettre à essai avec le milieu de culture, auto-oxydation et cytotoxicité).
- b) Identification des effets métaboliques (par exemple, nature du système métabolique exogène, nature du profil métabolique, métabolites uniques).
- c) Identification des impuretés par caractérisation chimique (c'est-à-dire, recherche de composants de matériaux ou essais analytiques).

Étape 2: Évaluer le poids de la preuve avec mécanisme et mode d'action à considérer.

- a) Mode d'action du réactif d'ADN direct contre mode d'action du réactif d'ADN non direct.
- b) Problèmes d'aneuploïdie et de polyploïdie. Un mécanisme d'aneuploïdie est-il impliqué ?

Étape 3: Point de décision.

Déterminer si l'extrait du dispositif médical ou si la substance chimique en question est une génotoxine et si:

- a) l'interprétation des résultats et l'analyse du poids de la preuve/mode d'action dans le cadre d'une évaluation des risques toxicologiques présentent un niveau de préoccupation faible/négligeable pour les patients respectant l'utilisation prévue; ou
- b) si l'interprétation des résultats et l'analyse du poids de la preuve/mode d'action dans le cadre d'une évaluation des risques toxicologiques suggèrent l'existence possible de risques pour les patients respectant l'utilisation prévue.

Si le résultat de détermination est a), aucun essai ni aucune évaluation supplémentaire n'est nécessaire.

Si la décision est b), passer alors à l'étape 4.

Étape 4: Gérer les risques.

Gérer les risques en supposant un risque génotoxique ou sélectionner les essais potentiels de suivi *in vitro* et/ou *in vivo* appropriés.

Étape 5: Sélectionner et effectuer des essais *in vitro* et/ou *in vivo* supplémentaires.

Un essai *in vivo* doit être choisi sur la base du critère le plus approprié identifié par les essais *in vitro*.

Les essais *in vivo* couramment utilisés sont: [ISO 10993-3:2014](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2d40bc6e-83d0-40dd-a491-bf7a25ab1a3b/iso-10993-3-2014)

- l'essai du micronoyau chez les rongeurs (OCDE 474),
- l'analyse des métaphases de la moelle osseuse de rongeurs (OCDE 475),
- les essais de mutagénicité chez des rongeurs transgéniques (OCDE 488).

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

NOTE Un projet de ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques par électrophorèse en gel de cellules simples alcalines de rongeurs (essai Comet) est en cours de développement pour les essais de génotoxicité. Cet essai pourrait s'avérer utile pour les essais de dispositifs médicaux, mais la ligne directrice de l'OCDE n'était pas encore publiée lors de la publication de la présente Norme internationale.¹⁾

Une tentative doit être faite pour démontrer que la substance d'essai a atteint l'organe cible. Pour l'essai du micronoyau chez les rongeurs ou pour l'analyse des métaphases dans la moelle osseuse de rongeurs, la biodisponibilité peut être prouvée via l'une des approches suivantes:

- quantification analytique de composants extraits particuliers dans le sang ou le sérum;
- cytotoxicité induite par l'extrait d'essai sur les cellules de moelle osseuse;
- voie d'administration par intraveineuse (pour les véhicules polaires).

Si l'exposition de l'organe cible ne peut pas être démontrée, un deuxième essai *in vivo* doit être effectué sur un autre organe cible pour vérifier l'absence de génotoxicité *in vivo*.

1) Projet de ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Essai *in vivo* Comet de cellules alcalines de mammifères, disponible à l'adresse: <http://www.oecd.org/>

Étape 6: Réinterpréter toutes les données accumulées et déterminer si le produit soumis à essai est génotoxique.

Dans certains cas, les essais *in vitro* positifs peuvent ne pas être pertinents. Il convient de prendre ce point en considération lors de la détermination de la pertinence globale des résultats *in vitro*. Cette liste n'est pas exhaustive mais est donnée à titre d'aide pour le processus de prise de décision.

- a) Seul l'un des deux essais *in vitro* originaux effectués présente un résultat positif:
- b) Une investigation *in vitro* supplémentaire utilisant les mêmes critères sur le mécanisme ne confirme pas le résultat positif:
- c) Des informations sur le mécanisme indiquent que les résultats *in vitro* positifs ne sont pas pertinents dans des situations *in vivo* (par exemple, cytotoxicité élevée, osmolalité, etc.);
- d) Les essais *in vivo* incluant la preuve que l'échantillon pour essai a atteint l'organe cible n'ont pas démontré d'effet génotoxique.

Le poids total des preuves et l'interprétation de l'ensemble des données doivent être documentés avec une conclusion finale. Dans certains cas, des essais propres au site ou propres au critère génétique peuvent être nécessaires. Dans la plupart des cas, ces essais ne comportent pas de protocoles reconnus internationalement.

5.3 Préparation des échantillons

À moins que l'échantillon puisse être dissous dans un solvant compatible avec le système d'essai, des solvants d'extraction appropriés doivent être choisis pour leur capacité à optimiser l'extraction du matériau ou du dispositif médical à un niveau tel que la concentration en résidus génotoxiques serait suffisante pour produire une réponse positive dans le système d'essai, mais sans dégrader le dispositif ou l'échantillon pour essai. Le ou les véhicules du système d'essai doivent être choisis sur la base de leur compatibilité avec le système d'essai de génotoxicité. Les essais doivent être effectués sur des solutions, suspensions (par exemple, Méthode A à l'[Annexe A](#)), extraits (par exemple, Méthode C à l'[Annexe A](#)) ou extraits concentrés (par exemple, Méthode B à l'[Annexe A](#)) du dispositif fini (y compris la stérilisation, le cas échéant), du matériau du dispositif, du composant du dispositif ou des produits chimiques individuels du dispositif.

Sauf indication contraire, il convient que les matériaux du dispositif incluent l'ensemble de la formulation finale et du traitement. Il n'est généralement pas approprié d'effectuer des essais sur des matières premières car la formulation et le traitement peuvent modifier le potentiel de toxicité du dispositif final.

Les motifs du choix des produits chimiques individuels doivent être justifiés et documentés. Les motifs doivent inclure les considérations des interactions et des effets coopératifs.

Si nécessaire, il convient d'extraire le matériau d'essai avec deux solvants (voir l'ISO 10993-12 ou l'[Annexe A](#)).

Toute décision qui consiste à omettre les essais avec une catégorie de solvant doit être justifiée et documentée.

6 Essais de cancérogénicité

6.1 Généralités

Avant de prendre la décision d'effectuer un essai de cancérogénicité, l'ISO 10993-1 doit être prise en compte. La décision d'effectuer 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.