NORME INTERNATIONALE

ISO 10993-23

Première édition
2020-01

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 23: Essais d'irritation

Biological evaluation of medical devices —
Part 23: Tests for irritation

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cbfbea/iso-10993-23-2021

Numéro de référence
ISO 10993-23:2021(F)

© ISO 2021

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cbfbea/iso-10993-23-2021

DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2021

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, 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, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée 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 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Genève
Tél.: +41 22 749 01 11
E-mail: copyright@iso.org
Web: www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos ... **v**
Introduction ... **vi**
1 Domaine d'application ... **1**
2 Références normatives ... **1**
3 Termes et définitions ... **2**
4 Principes généraux — Approche par étapes ... **3**
5 Considérations préalables aux essais ... **4**
5.1 Généralités ... 4
5.2 Types de matériaux ... 5
5.2.1 Considérations préliminaires ... 5
5.2.2 Céramiques, métaux et alliages ... 5
5.2.3 Polymères ... 5
5.2.4 Matériaux d'origine biologique ... 5
5.3 Informations sur la composition chimique ... 5
5.3.1 Généralités ... 5
5.3.2 Sources de données existantes ... 6
6 Essais d'irritation *in vitro* ... **6**
6.1 Généralités ... 6
6.2 Modèle d'épiderme humain reconstruit ***in vitro*** ... ***6***
6.2.1 Système d'essai — Modèle d'épiderme humain reconstruit ... 6
6.2.2 Principe de la méthode ... 7
6.2.3 Modèle de prédiction ... 8
6.3 Matériaux ... 8
6.3.1 Modèles d'épiderme humain reconstruit — Description du produit ... 8
6.3.2 Préparation des extraits des dispositifs médicaux ... 9
6.4 Méthodes ... 9
6.4.1 Généralités ... 9
6.4.2 Mode opératoire d'essai ... 10
6.4.3 Milieux et réactifs ... 11
6.4.4 Préparation des échantillons d'essai et témoins ... 11
6.5 Considérations relatives aux performances de l'essai ... 12
6.5.1 Réception des tissus d'épiderme humain reconstitué ... 12
6.5.2 Préparation et pré-incubation ... 12
6.6 Application de l'échantillon d'essai et rinçage ... 12
6.6.1 Généralités ... 12
6.6.2 Préparation ... 13
6.6.3 Exposition des extraits d'essai et témoins ... 13
6.7 Essai MTT pour la détermination de la viabilité tissulaire RhE après la période d'exposition ... 14
6.7.1 Incubation MTT et extraction à l'isopropanol ... 14
6.7.2 Mesures de l'absorbance ... 14
6.8 Critères d'acceptation des essais ... 15
6.9 Étapes de calcul des données ... 15
6.9.1 Généralités ... 15
6.9.2 Témoin isopropanol du bruit de fond pour la DO de l'essai RhE ... 15
6.9.3 Témoins traités au DPBS ou PBS négatifs ... 16
6.9.4 Témoin positif ... 16
6.9.5 Extrait soumis à essai et véhicules témoins ... 16
6.10 Interprétation des données — Modèle de prédiction ... 16
6.11 Fiche de documentation de la méthode ... 17
6.12 Rapport d'essai ... 17
7 Essais d'irritation *in vivo* ... **17**

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a2f10601-7bbb-4e2-a273-5a554cebbar/iso-10993-23-2021

7.1 Généralités 17
7.2 Essai d'irritation chez l'animal par exposition cutanée 18
7.2.1 Principe 18
7.2.2 Matériaux d'essai 18
7.2.3 Animaux et leur hébergement 19
7.2.4 Mode opératoire d'essai 19
7.2.5 Observation des animaux 21
7.2.6 Évaluation des résultats 21
7.2.7 Rapport d'essai 23
7.3 Essai d'irritation chez l'animal par administration intracutanée (intradermique) 23
7.3.1 Introduction 23
7.3.2 Matériaux exclus de l'essai 23
7.3.3 Échantillon d'essai 23
7.3.4 Animaux et leur hébergement 24
7.3.5 Mode opératoire d'essai 24
7.3.6 Observation des animaux 25
7.3.7 Évaluation des résultats 26
7.3.8 Rapport d'essai 26

8 Essai d'irritation de la peau sur l'homme 27
8.1 Introduction 27
8.2 Considérations préliminaires 27

Annexe A (normative) **Préparation des matériaux pour les essais d'irritation 28**

Annexe B (informative) **Liste de contrôle de la méthode d'essai pour les essais d'irritation *in vitro* utilisant des modèles d'épiderme humain reconstruit 30**

Annexe C (informative) **Exemple de Fiche de documentation de la méthode pour les modèles d'épiderme humain reconstruit 32**

Annexe D (normative) **Essais d'irritation particuliers 37**

Annexe E (normative) **Essai d'irritation de la peau humaine 54**

Annexe F (informative) **Informations générales sur les essais d'irritation 58**

Bibliographie 60

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cb1bea/iso-10993-23-2021

 © ISO 2021 – Tous droits réservés

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 attirée 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/brevets).

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.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir le lien suivant : www.iso.org/iso/fr/avant-propos.

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a1216b01-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cb1bea/iso-10993-23-2021

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*, en collaboration avec le comité technique CEN/TC 206 du Comité européen de normalisation (CEN), *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*, conformément à l'Accord de coopération technique entre l'ISO et le CEN (Accord de Vienne).

Une liste de toutes les parties de la série ISO 10993 se trouve sur le site web de l'ISO.

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse www.iso.org/fr/members.html.

© ISO 2021 – Tous droits réservés

Introduction

Le présent document évalue les dangers éventuels dus au contact des dispositifs médicaux pouvant provoquer une irritation.

Certains matériaux contenus dans ces dispositifs médicaux ont fait l'objet d'essais, et le risque d'irritation de la peau ou des muqueuses qu'ils présentent a été démontré. D'autres matériaux et leurs constituants chimiques n'ont pas fait l'objet d'essais et peuvent induire des effets indésirables lorsqu'ils sont en contact avec des tissus humains. Le fabricant est donc tenu d'évaluer les effets indésirables potentiels de chaque dispositif avant de le commercialiser.

Le potentiel d'irritation d'un dispositif médical ou de ses composants peut être prédit soit par un essai d'irritation *in vivo* chez l'animal, soit par un essai d'irritation *in vitro* s'il est qualifié pour une utilisation avec des dispositifs médicaux.

L'ISO 10993-2 traite de la protection des animaux dans le cadre de l'expérimentation animale pour l'évaluation biologique des dispositifs médicaux ; elle met ainsi l'accent sur les « 3 R » que sont le remplacement, la réduction et le raffinement des études sur l'animal. Le présent document décrit les essais *in vitro* ou *in vivo* permettant de déterminer la propriété irritante des dispositifs médicaux, des matériaux ou de leurs extraits. Les essais *in vitro* sont à préférer aux essais *in vivo* lorsqu'ils ont été dûment validés et qu'ils fournissent des informations aussi pertinentes que celles des essais *in vivo* (ISO 10993-1 et ISO 10993-2).

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. Pour les essais d'irritation de la peau concernant des produits chimiques purs, des essais *in vitro* ont été élaborés à l'aide de modèles d'épiderme humain reconstruit (RhE)[31]. La méthode a été adaptée pour détecter les produits chimiques irritants présents dans les extraits des dispositifs médicaux. Les résultats d'une grande étude interlaboratoires portant sur deux types de modèles RhE peuvent également être utilisés pour déceler la présence de produits chimiques irritants dans les matériaux polymériques [polychlorure de vinyle (PVC) et silicone] communément utilisés dans la fabrication de dispositifs médicaux[6]. Il a été démontré que cette méthode présente une sensibilité équivalente pour détecter de faibles concentrations de certains composés fortement irritants comparée aux essais épicutanés sur l'être humain et aux essais intradermiques sur le lapin[14]. Une approche par étapes pour les essais d'irritation peut donc démarrer avec le modèle RhE *in vitro*.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cbfbea/iso-10993-23-2021

Les modèles RhE développés et validés sont appropriés pour prédire la réaction d'irritation du tissu cutané. Il est recommandé d'explorer l'utilisation d'autres modèles *in vitro* alternatifs pour évaluer le potentiel d'irritation pour les applications épithéliales des muqueuses ou des yeux.

Il est prévu que, pour les soumissions aux autorités réglementaires, ces études soient menées conformément aux principes des BPL ou de l'ISO/IEC 17025 selon les règles applicables au pays concerné, et qu'elles soient conformes aux réglementations relatives à la protection des animaux. L'analyse statistique de données est recommandée et peut être utilisée chaque fois que cela s'avère nécessaire.

Le présent document est destiné à être utilisé par les professionnels, qualifiés par une formation et une expérience appropriées, capables d'interpréter ses exigences et de juger des conclusions de l'évaluation pour chaque dispositif médical, en tenant compte de tous les facteurs concernant le dispositif, son emploi prévu et les connaissances en cours sur le dispositif médical apportées par la consultation de la littérature scientifique et des expériences cliniques antérieures.

Les essais inclus dans le présent document constituent des outils importants pour la mise au point de produits sûrs, à condition qu'ils soient réalisés et interprétés par un personnel qualifié.

Le présent document est fondé sur de nombreuses normes et directives, y compris les lignes directrices (LD) relatives aux essais de l'OCDE, la pharmacopée des États-Unis[40] et la pharmacopée européenne[39]. Il vise à constituer le document de référence de base pour la sélection et la conduite des

 © ISO 2021 – Tous droits réservés

essais permettant d'évaluer les réactions d'irritation se rapportant à la sécurité des matériaux et des dispositifs médicaux.

Des instructions sont fournies dans l'Annexe A (normative) en vue de la préparation des matériaux, notamment pour les essais précités. L'Annexe D (normative) décrit plusieurs essais d'irritation *in vivo* spécifiques pour l'application de dispositifs médicaux dans des zones autres que la peau. En complément, l'Annexe E (normative) fournit des informations pour la conduite des essais d'irritation cutanée sur l'être humain.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cbfbea/iso-10993-23-2021

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cbfbea/iso-10993-23-2021

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 23:
Essais d'irritation

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie le mode opératoire pour l'évaluation du potentiel des dispositifs médicaux et de leurs matériaux constitutifs à provoquer une irritation. Les essais sont conçus pour prédire et classer le potentiel d'irritation des dispositifs médicaux, des matériaux ou de leurs extraits conformément à l'ISO 10993-1 et à l'ISO 10993-2.

Le présent document comprend :

— les considérations préalables à la réalisation des essais d'irritation, y compris des méthodes *in silico* et *in vitro* d'exposition cutanée ;

— les informations détaillées relatives aux modes opératoires d'essai d'irritation *in vitro* et *in vivo* ;

— les facteurs clés pour l'interprétation des résultats.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

2 Références normatives

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/210601-7b06-4e2-ac75-3ab54fc0bea/iso-10993-23-2021

Les documents suivants sont cités dans le texte de sorte qu'ils constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences 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 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 des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO 14155, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonne pratique clinique*

OCDE 404, Effet irritant/corrosif aigu sur la peau

© ISO 2021 – Tous droits réservés

OCDE 439, Irritation cutanée in vitro : Essai sur épiderme humain reconstitué

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes :

— IEC Electropedia : disponible à l'adresse http://www.electropedia.org/

— ISO Online browsing platform : disponible à l'adresse https://www.iso.org/obp

3.1
blanc
solution préparée de la même manière que la solution de dosage mais ne contenant pas l'analyte

[SOURCE: : ISO 10136-1:1993, 3.8, modifiée — le terme « solution d'essai à blanc » a été remplacé par « blanc ».]

3.2
dose
dosage
quantité d'*échantillon d'essai* (3.14) administrée (par exemple masse, volume) exprimée par unité de poids ou de surface du corps

iTeh STANDARD PREVIEW

Note 1 à l'article: à l'article : Les termes sont souvent utilisés de manière interchangeable (plus communément dosage).

(standards.iteh.ai)

3.3
érythème
rougissement de la peau ou d'une muqueuse

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cbfbea/iso-10993-23-2021

3.4
escarre
croûte ou lividité de la peau

3.5
extrait
liquide ou suspension résultant de l'exposition d'un matériau d'essai ou d'un matériau témoin à un *véhicule* (3.16) d'extraction dans des conditions contrôlées

3.6
irritant
agent provoquant une *irritation* (3.7)

3.7
irritation
réaction inflammatoire non spécifique localisée à une application unique, répétée ou continue d'une substance/d'un matériau

Note 1 à l'article: L'irritation de la peau est une réaction réversible et se caractérise principalement par un *érythème* (3.3) (rougeur) et un gonflement de la peau [*œdème* (3.9)].

3.8
nécrose
mort de cellules en raison directe de modifications irréversibles provoquées par une blessure ou une maladie

Note 1 à l'article: Il y aura une régénération des tissus aboutissant soit à une restauration fonctionnelle totale, soit à la formation d'une cicatrice.

 © ISO 2021 – Tous droits réservés

3.9
témoin négatif
matériau et/ou substance bien caractérisés qui, lors d'essais réalisés selon un mode opératoire spécifique, démontrent l'aptitude du mode opératoire à fournir une réponse négative reproductible, non réactive ou minimale lors de l'expérimentation

Note 1 à l'article: Dans la pratique, les témoins négatifs comprennent les *blancs* (3.1), les *véhicules* (3.16)/solvants et les produits de référence.

3.10
œdème
gonflement dû à l'infiltration anormale de fluide dans le tissu

3.11
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

3.12
corrosion de la peau
production de lésions irréversibles de la peau, sous forme de *nécrose* (3.8) visible sur l'épiderme et dans le derme, en réaction à l'application d'un *échantillon d'essai* (3.14)

EXEMPLE L'action d'un composant, d'un produit chimique ou d'un échantillon d'essai provoquant une ulcération (voir 3.15) de la peau.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

3.13
matériau d'essai
matériau, dispositif, partie ou composant de dispositif qui est échantillonné pour la conduite d'essais biologiques ou chimiques

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cbfbea/iso-10993-23-2021

3.14
échantillon d'essai
matériau, dispositif, partie de dispositif, composant, *extrait* (3.5) ou partie de celui-ci qui est soumis à des essais biologiques ou chimiques ou à une évaluation

3.15
ulcération
plaie ouverte correspondant à une perte de tissus superficiels

3.16
véhicule
liquide utilisé pour humidifier, diluer, mettre en suspension, extraire ou dissoudre le matériau/la substance d'essai

3.17
véhicule témoin
véhicule (3.16) d'extraction ne contenant pas le *matériau d'essai* (3.13), 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 1 à l'article: Le but du véhicule témoin est d'évaluer les interférences possibles liées au récipient d'extraction, au véhicule et au processus d'extraction.

4 Principes généraux — Approche par étapes

Les méthodes disponibles pour les essais d'irritation ont été mises au point spécifiquement afin de déceler un risque potentiel d'irritation de la peau et d'une muqueuse. Ces essais ne permettent généralement pas de prédire les autres types d'effets indésirables, tels que la sensibilisation. Historiquement, les

© ISO 2021 – Tous droits réservés

essais d'irritation sont réalisés sur le lapin. Pour les dispositifs médicaux utilisés comme implants ou dispositifs de communication externes, les essais intradermiques sont plus pertinents pour s'approcher de l'application et, de fait, les essais intracutanés tels que décrits en 7.2 sont indiqués pour la détection des irritations.

Les essais *in vitro* doivent être préférés aux essais *in vivo* conformément à l'ISO 10993-2, avec remplacement de ces derniers à mesure que de nouveaux essais *in vitro* sont validés scientifiquement et deviennent raisonnablement et pratiquement disponibles. Les résultats d'une grande étude interlaboratoires portant sur deux types de modèles RhE peuvent également être utilisés pour déceler la présence de produits chimiques irritants dans les matériaux polymériques [polychlorure de vinyle (PVC) et silicone] communément utilisés dans la fabrication de dispositifs médicaux[6]. Il a été démontré que cette méthode présente une sensibilité équivalente pour détecter de faibles concentrations de certains composés fortement irritants comparée aux essais épicutanés sur l'être humain et aux essais intradermiques sur le lapin[14]. Par conséquent, l'essai d'irritation *in vitro* doit être réalisé avant d'envisager des essais épicutanés sur l'être humain ou des essais sur les animaux.

NOTE Il peut être pertinent de fournir des informations détaillées concernant l'applicabilité du modèle RhE pour le dispositif médical spécifique soumis à essai.

Le présent document décrit une approche par étapes, qui doit comprendre un ou plusieurs des éléments suivants :

a) la caractérisation du chimique, complétée le cas échéant par des essais chimiques des échantillons conformément aux principes généraux spécifiés dans l'ISO 10993-9, l'ISO 10993-13, l'ISO 10993-14, l'ISO 10993-15 et l'ISO 10993-18 ;

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

b) la revue de la littérature, comme indiqué dans l'ISO 10993-1, incluant l'évaluation des caractéristiques chimiques et physiques, ainsi que des informations sur les risques d'irritation de chaque composant du matériau d'essai, ainsi que des produits chimiques et des matériaux de structure apparentée ;

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c6b16601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cbfbea/iso-10993-23-2021

NOTE Les méthodes *in silico* (relation structure-activité, QSAR, références croisées) peuvent indiquer une potentielle activité irritante.

c) un essai *in vitro* alternatif utilisant un épiderme humain reconstitué (RhE) validé selon les méthodes décrites en 6.2 à 6.12 ;

NOTE Pour les essais d'irritation particuliers pertinents pour les dispositifs médicaux destinés à des zones spécifiques (Annexe D), c'est-à-dire pour les zones épithéliales des muqueuses ou des yeux, les modèles RhE ne sont pas adaptés et il est recommandé d'explorer l'utilisation d'autres modèles *in vitro* avec les cellules ou tissus appropriés s'ils sont qualifiés pour une utilisation avec des dispositifs médicaux.

d) des essais *in vivo* sur les animaux ;

NOTE Les essais *in vivo* sur l'animal sont appropriés lorsque les matériaux d'essai 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).

e) les études cliniques conformes à l'ISO 14155 et aux principes éthiques régissant la recherche clinique chez l'être humain ne doivent pas être réalisées avant que le potentiel d'irritation d'un dispositif n'a été établi par au moins l'une des évaluations décrites de a) à d).

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 ne sont pas nécessaires. Par exemple, si le pH de l'échantillon d'essai est ≤ 2,0 ou ≥ 11,5, le matériau doit être considéré comme irritant et aucun essai d'irritation supplémentaire n'est requis selon l'OCDE 404.

 © ISO 2021 – Tous droits réservés

Les exigences spécifiées dans l'ISO 10993-1:2018, Article 5, relatives à la catégorisation des dispositifs médicaux et les exigences suivantes s'appliquent.

Les échantillons non stériles doivent être examinés *in vivo* par une investigation topique uniquement, car la possibilité d'une contamination microbienne de l'échantillon d'essai est susceptible de nuire à l'interprétation finale des essais. Lorsque la stérilité d'un échantillon d'essai ne peut être garantie mais que l'échantillon est quand même considéré comme non contaminé, il convient de justifier l'administration intradermique.

5.2 Types de matériaux

5.2.1 Considérations préliminaires

Il doit être pris en considération 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, des résidus de stérilisation ou des produits de réaction résultant 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 de relargage ou de dégradation des produits finis. Ces composants doivent être pris en compte pour leur activité potentielle d'irritation. Les types de matériaux suivants sont souvent utilisés dans les dispositifs médicaux et sont susceptibles d'introduire des risques d'irritation.

5.2.2 Céramiques, métaux et alliages

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

En matière de nombre de composants chimiques, ces matériaux sont normalement moins complexes que les polymères et les matériaux d'origine biologique.

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5c5344bf8e4e/iso-10993-23-2021

5.2.3 Polymères

Ces matériaux ont normalement une composition chimique plus complexe que celle des céramiques, métaux et alliages. Un certain nombre de produits réactionnels, d'impuretés et 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.

5.3 Informations sur la composition chimique

5.3.1 Généralités

Une description des composants chimiques du dispositif médical doit être établie conformément à l'ISO 10993-18. Comme précisé dans l'ISO 10993-1, l'étendue de la caractérisation physique et/ou chimique exigée dépend des informations connues sur la formule du matériau, ainsi que de la nature et de la durée du contact du dispositif médical avec le corps. La caractérisation doit déterminer au minimum les composants chimiques du dispositif et les éventuels additifs et auxiliaires résiduels de fabrication. La rigueur nécessaire dans la caractérisation des composants chimiques est principalement déterminée par la nature, le degré, la durée et la fréquence de l'exposition et des dangers identifiés pour le dispositif médical ou le matériau. 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.

© ISO 2021 – Tous droits réservés

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 acteurs appropriés de la chaîne de fabrication, incluant les transformateurs et les fabricants de composants.

En l'absence de toute donnée sur la composition, une recherche 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 caractérisation chimique d'un dispositif médical doit être menée 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 dossiers techniques sur le matériau détenus par les autorités réglementaires représentent une autre source de données.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

6 Essais d'irritation *in vitro*

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b210001-7888-4b3-9c25-
ba534c0b1a/iso-10993-23-2021

6.1 Généralités

La méthode *in vitro* avec modèles RhE pour les essais d'irritation a été élaborée spécialement pour détecter l'irritation cutanée potentielle pour les produits chimiques purs[3][12] (voir OCDE 439). La méthode a été adaptée et validée avec deux modèles RhE pour détecter les produits chimiques irritants dans les extraits des dispositifs médicaux[5][6][12][13][17][18][19]. Il a été démontré que cette méthode présente une sensibilité équivalente pour détecter de faibles concentrations de certains composés fortement irritants dans les extraits issus de matériaux médicaux à base de polymères (PVC et silicone) comparée aux essais épicutanés sur l'être humain et aux essais intradermiques sur le lapin[20]. Par conséquent, l'essai RhE tel que décrit dans le présent document peut remplacer l'essai d'irritation par exposition cutanée et par administration intradermique (intracutanée) *in vivo* sur le lapin.

NOTE Il peut être pertinent de fournir des informations détaillées concernant l'applicabilité du modèle RhE pour le dispositif médical spécifique soumis à essai.

6.2 Modèle d'épiderme humain reconstruit *in vitro*

6.2.1 Système d'essai — Modèle d'épiderme humain reconstruit

Le modèle RhE doit être obtenu à partir de kératinocytes d'épiderme humain normaux, mis en culture pour former un modèle multicouche hautement différencié d'épiderme humain. Il doit se composer de couches organisées basales, épineuses et granuleuses, ainsi que d'un *stratum corneum* (couche cornée) multicouche contenant des couches lipidiques lamellaires intercellulaires disposées de façon similaire à celles trouvées *in vivo*. Les kératinocytes humains normaux obtenus auprès de donneurs volontaires sains doivent être mis en culture pendant plusieurs jours sur une membrane ou un filtre, avec une interface air/liquide, afin de former un modèle tridimensionnel d'épiderme contenant les principales couches basales, supra-basales, épineuses et granuleuses, ainsi qu'un stratum corneum fonctionnel. Le système du modèle doit permettre d'appliquer les extraits polaires (par exemple, solution saline) et non polaires (par exemple, huile de sésame) directement sur la surface apicale des modèles RhE.

 © ISO 2021 – Tous droits réservés

Les matériaux non adaptés à l'extraction (par exemple : liquides, gels, pâtes et particules) pourraient convenir pour le système d'essai. Le cas échéant, il convient de fournir des données de validation pour démontrer la capacité de l'essai à détecter l'activité irritante de ces formes de matériaux avant les essais.

6.2.2 Principe de la méthode

Critères d'évaluation : la détermination de la viabilité cellulaire est fondée sur la réduction cellulaire du MTT [bromure de (3-(4, 5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium] et sa conversion en sel de formazan violet, mesuré quantitativement après son extraction des tissus.[9][16]. La viabilité cellulaire dans les tissus traités est exprimée en pourcentage du véhicule témoin négatif. Le pourcentage de réduction de viabilité est utilisé pour prédire le potentiel d'irritation.

NOTE 1 La réduction de la survie tissulaire peut s'accompagner d'une libération d'IL-1α[13][17][19]. Le milieu de culture tissulaire utilisé pour l'exposition peut être collecté et conservé à l'état congelé, à ≤–20 °C, pour une analyse éventuelle des cytokines.

Mode opératoire succinct : les études réalisées avec des biomatériaux à base de polymères, fabriqués spécialement pour contenir de faibles concentrations de produits chimiques irritants, ont montré qu'il est nécessaire d'utiliser une exposition prolongée par rapport au protocole spécifié dans l'OCDE 439 pour les produits chimiques purs. Une période d'incubation comprise entre 18 h et 24 h à 37 °C, pour une exposition à des concentrations potentiellement faibles d'irritants dans les extraits de biomatériaux, est suffisante pour prédire l'irritation in vitro avec une réduction de la viabilité tissulaire au-dessous de 50 %[4][6][13][17][19]. Les expositions de 18 h et 24 h ont donné des résultats similaires pour les deux modèles RhE évalués par l'étude interlaboratoires portant sur les extraits de dispositifs médicaux[13][17][19].

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

Les tissus sont incubés à 37 °C, 5 % de CO_2 et dans un incubateur à atmosphère humide après l'ajout des extraits d'essai et extraits témoins.

ISO 10993-23:2021
https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a1216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5544cb1bea/iso-10993-23-2021

L'exposition à l'échantillon d'essai prend fin avec un rinçage par une solution saline tamponnée au phosphate Dulbecco (DBPS) ou une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) sans Ca^{2+} ni Mg^{2+}. Après le lavage, les tissus sont séchés manuellement. La viabilité est évaluée en incubant les tissus pendant 3 h avec la solution de MTT dans une plaque de 24 puits (1 mg/ml ; 300 µl par puits). Les cristaux de formazan sont extraits avec une quantité appropriée (selon le modèle RhE employé) d'isopropanol pendant au moins 2 h à température ambiante. Deux ou trois aliquotes par tissu (selon les instructions du fournisseur) de formazan extrait sont ensuite ajoutées à des plaques de 96 puits (200 µl/puits) et quantifiées par spectrophotométrie à 570 nm.

Pour les essais d'inoculation directe, une solution à 1 % de fraction volumique de laurylsulfate de sodium (SDS, voir 6.4.4) dans une solution saline de NaCl à 0,9 % peut être utilisée comme témoin positif, et des épidermes traités avec une solution DPBS ou PBS dans Ca^{2+} ni Mg^{2+} sont utilisés comme témoins négatifs. Pour les essais d'extraction, des extraits dans de l'huile de sésame et dans une solution saline de NaCl à 0,9 % d'un témoin validé imprégné de l'irritant peuvent être utilisés comme témoins positifs.

NOTE 2 Les aliquotes des milieux de culture, collectées après une exposition de 18 h ou 24 h, peuvent être conservées à l'état congelé (à -20 °C au minimum) pour potentiellement mesurer les cytokines (IL-1α), comme un paramètre complémentaire à la viabilité cellulaire. Dans le cadre de l'évaluation de l'irritation cutanée, la mesure d'IL-1α détermine la composante inflammatoire de l'irritation en plus des dommages cellulaires établis indirectement par l'essai MTT pour la viabilité cellulaire.

Les véhicules témoins doivent comprendre une solution saline (NaCl à 0,9 %) et une huile de sésame soumises à la procédure d'extraction des dispositifs médicaux de l'ISO 10993-12. Pour chaque tissu traité, la viabilité est exprimée en pourcentage par rapport aux tissus témoins négatifs traités avec une solution DPBS ou PBS (moyenne).

Limites connues de la méthode : La méthode n'est pas applicable aux gaz et aérosols. Il est en outre considéré qu'elle n'est pas applicable à l'évaluation de l'irritation par contact direct avec les matériaux solides, puisqu'un contact étroit sur l'intégralité de la surface d'essai ne peut pas être garanti.

Cas connus de composés d'essai nécessitant des témoins spécifiques : certains produits chimiques peuvent réduire directement le réactif MTT (par exemple : électrophiles, articles d'essai à pH

© ISO 2021 – Tous droits réservés