

PROJET DE NORME INTERNATIONALE

ISO/DIS 10993-23

ISO/TC 194

Secrétariat: DIN

Début de vote:
2019-05-08

Vote clos le:
2019-07-31

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 23: Essais d'irritation

Biological evaluation of medical devices —

Part 23: Tests for irritation

ICS: 11.100.20

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO/FDIS 10993-23](#)

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

CE DOCUMENT EST UN PROJET DIFFUSÉ POUR OBSERVATIONS ET APPROBATION. IL EST DONC SUSCEPTIBLE DE MODIFICATION ET NE PEUT ÊTRE CITÉ COMME NORME INTERNATIONALE AVANT SA PUBLICATION EN TANT QUE TELLE.

OUTRE LE FAIT D'ÊTRE EXAMINÉS POUR ÉTABLIR S'ILS SONT ACCEPTABLES À DES FINS INDUSTRIELLES, TECHNOLOGIQUES ET COMMERCIALES, AINSI QUE DU POINT DE VUE DES UTILISATEURS, LES PROJETS DE NORMES INTERNATIONALES DOIVENT PARFOIS ÊTRE CONSIDÉRÉS DU POINT DE VUE DE LEUR POSSIBILITÉ DE DEVENIR DES NORMES POUVANT SERVIR DE RÉFÉRENCE DANS LA RÉGLEMENTATION NATIONALE.

LES DESTINATAIRES DU PRÉSENT PROJET SONT INVITÉS À PRÉSENTER, AVEC LEURS OBSERVATIONS, NOTIFICATION DES DROITS DE PROPRIÉTÉ DONT ILS AURAIENT ÉVENTUELLEMENT CONNAISSANCE ET À FOURNIR UNE DOCUMENTATION EXPLICATIVE.

Le présent document est distribué tel qu'il est parvenu du secrétariat du comité.

TRAITEMENT PARALLÈLE ISO/CEN



Numéro de référence
ISO/DIS 10993-23:2019(F)

© ISO 2019

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO/FDIS 10993-23](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cbfbea/iso-fdis-10993-23)

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



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2019

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en oeuvre, 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, Geneva
Tél.: +41 22 749 01 11
Fax: +41 22 749 09 47
E-mail: copyright@iso.org
Website: www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire	Page
Avant-propos.....	v
Introduction	vii
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives.....	1
3 Termes et définitions.....	2
4 Principes généraux — Approche par étapes.....	4
5 Considérations préalables aux essais	5
5.1 Généralités.....	5
5.2 Types de matériaux.....	5
5.2.1 Considérations préliminaires.....	5
5.2.2 Céramiques, métaux et alliages.....	6
5.2.3 Polymères	6
5.2.4 Matériaux d'origine biologique.....	6
5.3 Informations sur la composition chimique	6
5.3.1 Généralités.....	6
5.3.2 Sources de données existantes.....	6
6 Essais d'irritation <i>in vitro</i>.....	7
6.1 Généralités.....	7
6.2 Modèle d'épiderme humain reconstruit (RhE) <i>in vitro</i>.....	7
6.2.1 Système d'essai — Modèle d'épiderme humain reconstruit (RhE).....	7
6.2.2 Principe de la méthode	8
6.2.3 Modèle de prédiction (MP).....	9
6.3 Matériaux.....	9
6.3.1 Modèles d'épiderme humain reconstruit (RhE) — Description du produit.....	9
6.3.2 Préparation des extraits des dispositifs médicaux.....	10
6.4 Méthodes.....	11
6.4.1 Mode opératoire d'essai	11
6.4.2 Milieus et réactifs.....	12
6.4.3 Préparation des échantillons d'essai et témoins.....	12
6.5 Considérations relatives aux performances de l'essai	13
6.5.1 Réception des tissus RhE.....	13
6.6 Application de l'échantillon d'essai et rinçage.....	14
6.6.1 Généralités.....	14
6.6.2 Préparation	14
6.6.3 Exposition des extraits d'essai et témoins.....	15
6.7 Essai MTT pour la détermination de la viabilité tissulaire RhE après la période d'exposition.....	16
6.7.1 Mesure du MTT	16
6.7.2 Mesures de l'absorbance	17
6.8 Critères d'acceptation des essais.....	17
6.9 Étapes de calcul des données.....	17
6.10 Interprétation des données – Modèle de prédiction.....	18
6.11 Assurance de la qualité et archivage.....	19
6.12 Fiche de documentation de la méthode (FDM).....	19
6.13 Rapport d'essai.....	19

7	Essais d'irritation <i>in vivo</i>	20
7.1	Généralités.....	20
7.2	Essai d'irritation chez l'animal par exposition cutanée.....	21
7.2.1	Principe.....	21
7.2.2	Matériaux d'essai	21
7.2.3	Animaux et leur hébergement.....	21
7.2.4	Mode opératoire d'essai	21
7.2.5	Observation des animaux.....	23
7.2.6	Évaluation des résultats	24
7.2.7	Rapport d'essai	25
7.3	Essai d'irritation chez l'animal par administration intracutanée (intradermique).....	26
7.3.1	Introduction	26
7.3.2	Matériaux exclus de l'essai	26
7.3.3	Échantillon d'essai	26
7.3.4	Animaux et leur hébergement.....	27
7.3.5	Mode opératoire d'essai	27
7.3.6	Observation des animaux.....	28
7.3.7	Évaluation des résultats	29
7.3.8	Rapport d'essai	29
8	Essai d'irritation de la peau sur l'homme	30
8.1	Introduction	30
8.2	Considérations préliminaires.....	31
	Annexe A (normative) Préparation des matériaux pour les essais d'irritation.....	32
	Annexe B (informative) Liste de contrôle de la méthode d'essai pour les essais d'irritation <i>in vitro</i> utilisant des modèles d'épiderme humain reconstruit (RhE).....	34
	Annexe C (informative) Exemple de Fiche de documentation de la méthode (FDM) pour les modèles d'épiderme humain reconstruit (RhE).....	36
	Annexe D (normative) Essais d'irritation particuliers.....	42
	Annexe E (normative) Essai d'irritation de la peau humaine	61
	Annexe F (informative) Informations générales sur les essais d'irritation.....	66
	Annexe ZA (informative) Relation entre la présente Norme européenne et les exigences essentielles concernées de la Directive 93/42/CEE [JO L 169]	68
	Annexe ZB (informative) Relation entre la présente Norme européenne et les exigences essentielles concernées de la Directive 90/385/CEE [JO L 189].....	70
	Annexe ZC (informative) Relation entre la présente Norme européenne et les exigences générales en matière de sécurité et de performances concernées du Règlement (UE) 2017/745.....	72
	Bibliographie	74

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.

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.html.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 194.

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.

Avant-propos européen

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application du présent document. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements). Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Toutefois, pour toute utilisation de la présente norme « au sens de l'Annexe ZA », il est recommandé à l'utilisateur de toujours vérifier que les documents de référence n'ont pas été annulés et remplacés, et que leur contenu peut toujours être considéré comme représentant l'état de l'art généralement reconnu.

Lorsque référence est faite à une norme ISO ou IEC dans le texte de la norme ISO, cette référence doit s'entendre comme une référence normative à la norme EN correspondante, si celle-ci est disponible, ou à défaut, à la version datée de ladite norme ISO ou IEC, telle qu'indiquée ci-dessous.

NOTE La façon dont ces documents de référence sont cités dans les exigences normatives détermine la mesure dans laquelle ils s'appliquent (dans leur intégralité ou non).

Tableau — Correspondance entre les références normatives non datées et les normes EN et ISO datées

Références normatives mentionnées dans l'Article 2 de la norme ISO	Norme équivalente datée	
	EN	ISO ou IEC
ISO 10993-1	EN ISO 10993-1:2019	ISO 10993-1:2018
ISO 10993-2	EN ISO 10993-2:2006	ISO 10993-2:2006
ISO 10993-9	EN ISO 10993-9:2019 ^a	ISO 10993-9:2019 ^a
ISO 10993-12	EN ISO 10993-12:2012	ISO 10993-12:2012
ISO 10993-13	EN ISO 10993-13:2010	ISO 10993-13:2010
ISO 10993-14	EN ISO 10993-14:2009	ISO 10993-14:2009
ISO 10993-15	EN ISO 10993-15:2019 ^a	ISO 10993-15:2019 ^a
ISO 10993-18	EN ISO 10993-18:2019 ^a	ISO 10993-18:2019 ^a
ISO 14155	EN ISO 14155:2019 ^a	ISO 14155:2019 ^a

^a En cours d'élaboration. Les documents sont à l'étape finale et ont été soumis à l'ISO/CS pour le vote FDIS.

NOTE La présente partie de l'EN ISO 10993 se réfère à l'ISO 10993-1, laquelle se réfère elle-même à l'ISO 14971. En Europe, il convient de supposer que la référence à l'ISO 14971 vise plus particulièrement l'EN ISO 14971:2012.

Introduction

Le présent document évalue les dangers éventuels dus au contact des dispositifs médicaux pouvant provoquer une irritation de la peau, des muqueuses et des yeux.

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.

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)^[32]. 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 ont montré que certains 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^[5].

Les réactions d'irritation dans d'autres régions/tissus ne sont généralement pas prédites par ce modèle RhE ; d'autres modèles *in vitro* sont cependant disponibles (par exemple : modèles épithéliaux des muqueuses ou des yeux) et peuvent être utilisés s'ils sont qualifiés pour une utilisation avec des dispositifs médicaux.

Ces études sont destinées à être menées en recourant aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL), ou à tout système de qualité équivalent qui sont en conformité avec la réglementation relative au bien-être 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 et la pharmacopée européenne. Il vise à constituer le document de référence de base pour la sélection et la conduite des essais permettant d'évaluer les réactions d'irritation se rapportant à la sécurité des matériaux et des dispositifs médicaux.

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* utilisant un épiderme humain reconstruit (RhE) comme modèle. 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, ISO 10993-2). Une approche par étapes consisterait à démarrer les essais d'irritation avec le modèle RhE *in vitro*. Lorsque cela est indiqué, soit pour la confirmation, soit pour la catégorisation plus poussée de l'activité irritante, des essais *in vivo* sur l'animal, suivis par des essais d'irritation sur l'être humain, peuvent être considérés.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO/FDIS 10993-23](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/af216601-7bbb-4fc2-ac73-5a5344cbfbea/iso-fdis-10993-23)

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

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 10993-12.

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.

Des instructions sont fournies dans l'Annexe A en vue de la préparation des matériaux, notamment pour les essais précités. L'Annexe D 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 fournit des informations pour la conduite des essais d'irritation cutanée sur l'être humain.

2 Références normatives

Les documents suivants cités dans le texte 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*

ISO 14155, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonnes pratiques cliniques*

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 <http://www.iso.org/obp>

3.1

solution d'essai à blanc

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]

STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

3.2

dose

dosage

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

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

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

3.3

érythème

rougissement de la peau ou d'une muqueuse

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 excipient d'extraction dans des conditions contrôlées

3.6

irritant

agent provoquant une irritation

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 (rougeur) et un gonflement de la peau.

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 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.

3.9**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 1 à l'article : Dans la pratique, les témoins négatifs comprennent les blancs, les excipients/solvants et les produits de référence.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

3.10**œdème**

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

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

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 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** (voir 3.15) de la peau.

3.13**matériau d'essai**

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

3.14**échantillon d'essai**

matériau, dispositif, partie de dispositif, composant, extrait ou partie de composant soumis à des essais ou à une évaluation biologique ou chimique

3.15

ulcération

plaie ouverte correspondant à une perte de tissus superficiels

3.16

excipient

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

3.17

excipient témoin

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 1 à l'article : Le but de l'excipient témoin est d'évaluer les interférences possibles liées au récipient d'extraction, à l'excipient 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 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. Plus récemment, un essai *in vitro* alternatif à l'animal a été évalué pour les essais d'irritation de la peau relatifs aux dispositifs médicaux^[5]. Par conséquent, conformément à l'ISO 10993-2, l'essai d'irritation *in vitro* utilisant l'épiderme humain reconstruit (RhE) doit être considéré avant d'envisager des essais d'irritation cutanée sur l'animal. Lorsque la présence d'un irritant est indiqué, un essai d'irritation *in vivo* ne devrait pas être nécessaire. Lorsque cela est indiqué, soit pour la confirmation, soit pour la catégorisation plus poussée de l'activité irritante, des essais *in vivo* sur l'animal, suivis par des essais d'irritation sur l'être humain, peuvent être considérés.

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

- la caractérisation du matériau d'essai, incluant une caractérisation chimique et une analyse de l'échantillon d'essai 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 ;
- 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 ;

NOTE La relation structure/activité peut indiquer une activité irritante.

- conformément à l'ISO 10993-2, les essais *in vitro* doivent être préférés aux essais *in vivo*, avec remplacement de ces derniers à mesure que de nouveaux essais *in vitro* sont validés scientifiquement et deviennent raisonnablement et pratiquement disponibles. Pour l'évaluation de l'irritation de la peau, des solutions *in vitro* alternatives sont disponibles pour les dispositifs médicaux, conformément aux méthodes des paragraphes 6.2 à 6.13 ;
- des essais *in vivo* sur l'animal : pour garantir la reproductibilité et la sensibilité, le laboratoire d'essai doit régulièrement (au moins une fois tous les 6 mois) réaliser un essai d'irritation sur une substance témoin positive, afin de valider le système d'essai et de démontrer une réaction positive ;

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).

- 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 $\leq 2,0$ ou $\geq 11,5$, le matériau doit être considéré comme irritant et aucun essai d'irritation supplémentaire n'est requis [LD 404 de l'OCDE].

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 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.

En outre, pour l'essai d'irritation *in vitro* avec un épiderme humain reconstruit, il convient de préférer l'utilisation d'échantillons stériles.

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

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

5.2.3 Polymères

Ces matériaux ont normalement une composition chimique plus complexe que celle des matériaux décrits 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.

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.

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 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. Lorsqu'une caractérisation chimique quantitative est jugée nécessaire, il convient de réaliser des essais analytiques 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.

6 Essais d'irritation *in vitro*

6.1 Généralités

Pour les produits chimiques purs, l'épiderme humain reconstruit (RhE) peut également être utilisé pour évaluer l'irritation cutanée [LD 439 de l'OCDE]. De plus, il a été démontré que l'essai RhE est adapté pour détecter une activité irritante dans les extraits issus de matériaux médicaux à base de polymères (PVC et silicone) contenant des irritants connus.^[5] Il est donc vraisemblable que, dans le cas des substances relargables provenant d'autres types de matières, l'essai puisse également détecter la présence d'une activité irritante.

6.2 Modèle d'épiderme humain reconstruit (RhE) *in vitro*

Le modèle RhE *in vitro* pour les essais d'irritation a été élaboré spécialement pour détecter l'irritation cutanée potentielle pour les produits chimiques purs^{[2][11]} [LD 439 de l'OCDE]. La méthode a été adaptée pour détecter les produits chimiques irritants dans les extraits des dispositifs médicaux.^{[4][5][11][12][16][17][18]} Il a été démontré que le modèle RhE a une sensibilité équivalente aux essais épicutanés sur l'être humain et aux essais intradermiques sur le lapin pour détecter une activité irritante^[13]. Par conséquent, l'essai RhE tel que décrit dans la présente norme peut remplacer l'essai d'irritation cutanée *in vivo* sur le lapin. Les réactions d'irritation dans d'autres régions/tissus ne sont généralement pas prédites par ce modèle RhE ; d'autres modèles *in vitro* sont cependant disponibles (par exemple : modèles épithéliaux des muqueuses ou des yeux) et peuvent être utilisés s'ils sont qualifiés pour une utilisation avec des dispositifs médicaux.

6.2.1 Système d'essai — Modèle d'épiderme humain reconstruit (RhE)

Le modèle RhE est obtenu à partir de kératinocytes d'épiderme humain normaux, mis en culture pour former un modèle multicouche hautement différencié d'épiderme humain. Il se compose 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*. En général, les kératinocytes humains normaux obtenus auprès de donneurs volontaires sains sont 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. Les extraits polaires (par exemple, solution saline) et non polaires (par exemple, huile de sésame) peuvent être appliqués directement sur la surface apicale des modèles RhE. Il a été montré que, comparé aux essais épicutanés sur l'être humain et aux essais intradermiques sur le lapin, le modèle fournit des résultats prédictifs^[13].