

NORME ISO
INTERNATIONALE **10993-17**

Deuxième édition
2023-09

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 17:
**Appréciation du risque toxicologique
des constituants des dispositifs
médicaux**

Biological evaluation of medical devices —

Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents

ISO 10993-17:2023

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/25e8afbd-7a6f-4b63-9769-0766dc79a852/iso-10993-17-2023>



Numéro de référence
ISO 10993-17:2023(F)

© ISO 2023

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-17:2023

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/25e8afbd-7a6f-4b63-9769-0766dc79a852/iso-10993-17-2023>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2023

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	iv
Introduction	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	2
4 Termes abrégés et symboles	7
5 Appréciation du risque toxicologique dans le cadre du processus d'évaluation biologique	9
5.1 Généralités	9
5.1.1 Principes d'appréciation du risque	9
5.1.2 Identification du danger	10
5.1.3 Estimation du risque	10
5.2 Processus d'appréciation du risque toxicologique	12
6 Informations toxicologiques spécifiques au constituant	14
6.1 Généralités	14
6.2 Identification des constituants dangereux	14
6.2.1 Généralités	14
6.2.2 Application de la limite de filtrage toxicologique	16
6.2.3 Identification des agents cancérogènes pour l'être humain ou des agents cancérogènes présumés pour l'être humain	17
6.2.4 Sélection du point de départ	17
7 Niveau de contact tolérable, prise tolérable et seuil de préoccupation toxicologique	18
7.1 Détermination des TCL et TI	18
7.2 Application du TTC	19
8 Estimation de la dose d'exposition	19
9 Marge de sécurité [Margin of safety]	21
9.1 Généralités	21
9.2 Calcul de la marge de sécurité	21
9.2.1 Généralités	21
9.2.2 Combinaison des valeurs de MoS pour tenir compte de l'additivité des dommages	23
10 Critères d'acceptation du risque toxicologique	24
10.1 Généralités	24
10.2 Analyse ou évaluation plus approfondie des risques ou maîtrise des risques	24
11 Exigences relatives à l'établissement du rapport	25
Annexe A (normative) Évaluation de la qualité des données toxicologiques lors de la sélection d'un point de départ	26
Annexe B (normative) Détermination des limites de dépistage toxicologiques	27
Annexe C (normative) Dérivation de la TI ou du TCL du constituant pour des paramètres sélectionnés	34
Annexe D (informative) Hypothèses types pour les paramètres biologiques	43
Annexe E (normative) Estimation d'une dose d'exposition	46
Annexe F (informative) Rapport sur les informations relatives à l'appréciation du risque toxicologique	56
Bibliographie	62

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'ISO attire l'attention sur le fait que la mise en application du présent document peut entraîner l'utilisation d'un ou de plusieurs brevets. L'ISO ne prend pas position quant à la preuve, à la validité et à l'applicabilité de tout droit de brevet revendiqué à cet égard. À la date de publication du présent document, l'ISO n'avait pas reçu notification qu'un ou plusieurs brevets pouvaient être nécessaires à sa mise en application. Toutefois, il y a lieu d'avertir les responsables de la mise en application du présent document que des informations plus récentes sont susceptibles de figurer dans la base de données de brevets, disponible à l'adresse www.iso.org/brevets. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié tout ou partie de tels droits de propriété.

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 www.iso.org/avant-propos.

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, *Biocompatibilité de matériaux et dispositifs médicaux et dentaires*, du Comité européen de normalisation (CEN), conformément à l'Accord de coopération technique entre l'ISO et le CEN (Accord de Vienne).

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition (ISO 10993-17:2002), qui a fait l'objet d'une révision technique.

Les principales modifications sont les suivantes:

- le titre a été modifié;
- le domaine d'application a été révisé et une nouvelle déclaration concernant son applicabilité a été ajoutée;
- les termes suivants ont été supprimés: limite admissible, coefficient de bénéfice, coefficient d'exposition concomitante, bénéfice pour la santé, danger pour la santé, risque pour la santé, analyse du risque pour la santé, substance relargable, exposition multiple, modélisation pharmacocinétique à base physiologique, coefficient d'exposition proportionnelle, utilisation répétée, utilisation simultanée, coefficient de correction du TCL, exposition tolérable et risque tolérable, coefficient d'utilisation;
- les termes suivants ont été ajoutés: *analogue* (3.1), *dose de référence basse* (3.2), *cancérogène* (3.3), *constituant* (3.4), *dose-réponse* (3.6), *dose d'exposition* (3.7), *dose nocive* (3.9), *agent cancérogène pour l'être humain* (3.10), *constituant identifié* (3.11), *irritation* (3.12), *marge de sécurité* (3.14), *point de départ* (3.19), *cinétique de libération* (3.20), *coefficient de pente* (3.21), *agent cancérogène présumé*

pour l'être humain (3.22), toxicité systémique (3.23), seuil de préoccupation toxicologique (3.24), quantité totale (3.27), risque toxicologique, (3.28), appréciation du risque toxicologique (3.29), limite de filtrage toxicologique (3.30), et dose d'exposition la plus défavorable estimée (3.32);

- les articles suivants ont été supprimés: l'ancien [Article 4](#) sur les principes généraux de détermination des limites admissibles, l'ancien [Article 5](#) sur la détermination des prises tolérables pour des substances relargables spécifiques, l'ancien [Article 6](#) sur le calcul de l'exposition tolérable, l'ancien [Article 7](#) sur l'évaluation de la faisabilité, l'ancien [Article 8](#) sur l'évaluation du bénéfice, et l'ancien [Article 9](#) sur les limites admissibles;
- les articles suivants ont été ajoutés: l'[Article 4](#) sur les termes abrégés et les symboles, l'[Article 5](#) sur l'appréciation du risque toxicologique dans le cadre du processus d'évaluation biologique, l'[Article 6](#) sur les informations toxicologiques concernant les constituants, l'[Article 7](#) sur le niveau de contact tolérable, la prise tolérable et le seuil de préoccupation toxicologique, l'[Article 8](#) sur l'estimation de la dose d'exposition, et l'[Article 9](#) sur la marge de sécurité;
- l'ancienne Annexe A a été déplacée à l'[Annexe D](#);
- l'Annexe B et l'Annexe C ont été supprimées;
- les annexes suivantes ont été ajoutées: l'[Annexe A](#) sur l'évaluation de la qualité des données toxicologiques lors de la sélection d'un POD, l'[Annexe B](#) sur la détermination des limites de dépistage toxicologique, l'[Annexe C](#) sur la détermination de la TI ou du TCL d'un constituant pour les paramètres choisis, l'[Annexe E](#) sur l'estimation d'une dose d'exposition, et l'[Annexe F](#) concernant l'établissement du rapport d'appréciation du risque toxicologique.

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 10993-17:2023
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/25e8afbd-7a6f-4b63-9769-0766dc79a852/iso-10993-17-2023>

Introduction

Un dispositif médical ou un matériau qui est en contact direct ou indirect avec le corps du patient ou de l'utilisateur est censé remplir sa fonction sans présenter de risques inacceptables, notamment biologiques et toxicologiques. Pour cette raison, les dispositifs médicaux sont généralement l'objet d'une évaluation biologique dans le cadre d'un processus de gestion du risque afin d'évaluer leur sécurité. La série de normes ISO 10993 spécifie un processus permettant au fabricant d'un dispositif médical d'identifier les dangers biologiques associés au dispositif médical, d'estimer et d'évaluer les risques associés à ces dangers, de maîtriser ces risques et de surveiller l'efficacité des moyens de maîtrise tout au long du cycle de vie du dispositif médical.

L'ISO 10993-1, conformément à l'ISO 14971, permet une compréhension commune de l'évaluation biologique dans le cadre d'un processus de gestion du risque. L'ISO 10993-18 comprend des méthodes permettant d'identifier et de quantifier les constituants dangereux des dispositifs médicaux afin de pouvoir évaluer le risque toxicologique qui leur est associé. Par ailleurs, l'ISO 10993-18 précise à quel moment une appréciation du risque toxicologique peut être effectuée selon le présent document.

Le présent document spécifie les exigences relatives à un processus d'appréciation du risque toxicologique pour des constituants spécifiques des dispositifs médicaux qui est utilisé dans le cadre du processus d'évaluation biologique spécifié par l'ISO 10993-1 et l'[Article 1](#). Par exemple, l'analyse du risque biologique d'un dispositif médical comprend l'obtention d'informations concernant les constituants comme décrit dans l'ISO 10993-1:2018, 6.2 et l'ISO 10993-18. La mesure dans laquelle les informations concernant les constituants sont nécessaires dépend des connaissances acquises au sujet de la formulation du matériau, du processus de fabrication (c'est-à-dire les produits chimiques auxiliaires, les étapes du processus, etc.), des informations non cliniques ou cliniques existantes, ainsi que de la nature et de la durée du contact du corps avec le dispositif médical. Ce processus d'appréciation du risque toxicologique repose sur le principe selon lequel le processus d'évaluation biologique et d'appréciation du risque est le plus efficace en utilisant le minimum d'informations nécessaires afin d'évaluer si l'exposition à une dose nocive de tout constituant d'un dispositif médical peut se produire. Le processus, les exigences, les critères et les méthodes spécifiés dans le présent document visent à regrouper les informations suivantes, qui sont utiles dans le cadre de l'appréciation du risque biologique du produit final:

- si les constituants présents dans ou sur le dispositif médical ou extraits de celui-ci sont à une quantité qui peut être une source potentielle d'atteinte à la santé;
- la détermination d'une prise tolérable ou d'un niveau de contact tolérable, pour un constituant pendant une période donnée, sur la base de la masse corporelle ou de la surface corporelle, qui est considéré sans atteinte à la santé significative;
- une dose d'exposition la plus défavorable estimée pour chaque constituant et l'estimation des risques toxicologiques ultérieure;
- une estimation du risque toxicologique fondée sur la prise tolérable, ou le niveau de contact tolérable, et la dose d'exposition la plus défavorable estimée pour chaque constituant.

Le présent document est destiné à être utilisé par des toxicologues ou d'autres professionnels bien informés et expérimentés, qualifiés par une formation et une expérience appropriées, pouvant prendre des décisions en connaissance de cause en s'appuyant sur les données scientifiques disponibles et une connaissance des dispositifs médicaux.

Enfin, cette dernière révision du présent document est plus compréhensive que la version précédente car elle clarifie quand une appréciation du risque toxicologique est recommandée, comment calculer la dose d'exposition la plus défavorable estimée d'un constituant, et quand il convient de traiter la probabilité d'occurrence d'une atteinte à la santé par d'autres moyens, par exemple: la dose-réponse fondée sur la fréquence (si disponible), la dose-réponse probabiliste ou des essais biologiques.

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 17:

Appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie le processus et les exigences pour l'appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux. Les méthodes et les critères utilisés pour évaluer si l'exposition à un constituant ne présente pas de dommages significatifs sont également spécifiés. L'appréciation du risque toxicologique peut faire partie de l'évaluation biologique du produit final, comme décrit dans l'ISO 10993-1.

Le processus décrit dans le présent document s'applique aux informations relatives à la caractérisation chimique collectées conformément à l'ISO 10993-18. Lorsqu'une appréciation du risque toxicologique portant sur les informations relatives à la composition ou sur les données de chimie analytique (par exemple, données sur les extractibles ou sur les relargables) est nécessaire pour déterminer si les risques toxicologiques liés aux constituants sont négligeables ou tolérables.

Le processus décrit dans le présent document n'est pas destiné à s'appliquer aux cas où le risque toxicologique a été estimé par d'autres moyens, par exemple:

- les constituants, à l'exclusion de la cohorte préoccupante ou des produits chimiques exclus, qui sont présents ou extraits d'un dispositif médical à une quantité représentative de l'exposition du patient inférieure à un seuil de déclaration pertinent, fondé sur des critères toxicologiques (voir les exigences applicables de l'ISO 10993-18:2020, l'Annexe E et l'ISO/TS 21726);
- un dispositif médical nouveau ou modifié pour lequel une équivalence chimique ou biologique a été établie avec un dispositif médical existant biocompatible ou cliniquement établi (voir les exigences applicables de l'ISO 10993-18:2020, Annexe C).

Par ailleurs, le processus décrit dans le présent document ne s'applique pas:

- aux constituants des dispositifs médicaux qui n'entrent pas en contact avec le corps (par exemple, les dispositifs de diagnostic *in vitro*);
- aux risques biologiques associés aux interactions physiques du dispositif médical avec le corps (c'est-à-dire l'application de forces mécaniques, d'énergie ou de la morphologie de la surface, etc.), à condition que l'exposition chimique reste inchangée;
- aux ingrédients pharmaceutiques actifs des produits combinés dispositif/médicament ou aux composants biologiques des produits combinés dispositif/substance biologique, selon les considérations réglementaires supplémentaires qui peuvent s'appliquer;
- à l'exposition à un constituant particulier provenant d'autres sources que le dispositif, comme la nourriture, l'eau et l'air.

2 Références normatives

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 10993-1:2018, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO 10993-18:2020, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque*

ISO/TS 21726:2019, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Application du seuil de préoccupation toxicologique (TTC) pour évaluer la biocompatibilité des substances extractibles des dispositifs médicaux*

ISO 14971:2019, *Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et les définitions de l'ISO 10993-1 ainsi que les 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:

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

— IEC Electropedia: disponible à l'adresse <https://www.electropedia.org/>

3.1 analogue

substance présentant des propriétés moléculaires, physiques, chimiques ou toxicologiques similaires

3.2 dose de référence basse [benchmark dose low] BMD_L

limite de confiance inférieure unilatérale d'une dose dérivée de la modélisation *dose-réponse* (3.6) qui est associée à une variation spécifiée (par exemple 5 % ou 10 %) dans la relation dose-réponse

Note 1 à l'article: Une variation spécifiée de 5 % est appliquée lorsque les dommages signalés concernent des animaux individuels. Une variation spécifiée de 10 % est appliquée lorsque les dommages signalés concernent une partie des animaux d'une population.

[SOURCE: EPA 2012^[2]]

3.3 agent cancérigène

constituant (3.4) qui cause le cancer chez les humains ou les animaux de laboratoire, déterminé par des preuves expérimentales ou des preuves par observation valides

Note 1 à l'article: Les agents cancérigènes sont soit des agents cancérigènes génotoxiques, soit des agents cancérigènes non génotoxiques. Un agent cancérigène génotoxique est un constituant capable de provoquer un cancer par un mécanisme qui implique une altération directe du matériel génétique des cellules cibles, en tant qu'événement clé à un stade précoce du développement tumoral. Un agent cancérigène non génotoxique est un constituant capable de provoquer un cancer par un mécanisme dans lequel l'altération directe du matériel génétique n'est pas l'événement clé du développement tumoral (C.3.1).

[SOURCE: International Agency for Research on Cancer^[3]]

3.4 constituant

produit chimique présent dans ou sur un dispositif médical fini ou dans ses matériaux constitutifs

Note 1 à l'article: Les constituants peuvent être des produits chimiques ou des composés ajoutés volontairement ou non, tels que: les additifs (par exemple, les plastifiants, les lubrifiants, les stabilisants, les antioxydants, les colorants, les produits de charge), les résidus du processus de fabrication (par exemple, les monomères, les catalyseurs, les solvants, les agents stérilisants et les agents de nettoyage), les produits de dégradation, les impuretés (par exemple, les sous-produits ou les produits secondaires) ou les contaminants^[5].

[SOURCE: ISO 10993-18:2020, 3.10, modifié — «ou sur» a été ajouté à la définition et la Note 1 à l'article a été remplacée.]

3.5 valeur par défaut

valeur ou facteur utilisé dans le calcul d'une *dose d'exposition la plus défavorable* (3.32), d'un *niveau de contact tolérable* (3.25) ou d'une *prise tolérable* (3.26), en l'absence de données spécifiques [par exemple, un *coefficient d'incertitude* (3.31)]

3.6 dose-réponse

relation entre le dosage et le dommage observable

Note 1 à l'article: En général, il existe deux types de relations dose-réponse. Le premier type concerne la variation de la réponse d'un individu à une gamme de doses. Le deuxième type concerne la distribution d'une réponse parmi les individus à une gamme de doses.

3.7 dose d'exposition

quantité d'un *constituant* (3.4) qui entre ou peut entrer en contact avec l'organisme par une voie d'exposition pendant une période donnée

Note 1 à l'article: La dose d'exposition est normalement exprimée en microgrammes par kilogramme de masse corporelle par jour ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) ou en microgrammes par centimètre carré ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Note 2 à l'article: La dose d'exposition est différente d'une dose absorbée. La dose absorbée est la quantité de constituant qui traverse le portail d'entrée, lequel dépend du taux d'absorption du constituant.

3.8 atteinte à la santé

réaction indésirable, telle qu'une altération de la morphologie, de la physiologie, de la croissance, du développement, de la reproduction ou de la durée de vie, qui:

- a) altère la fonction d'un organe/système, d'un organisme ou d'une (sous-)population;
- b) réduit la capacité à tolérer une fonction altérée; ou
- c) augmente la vulnérabilité à d'autres influences qui altèrent la fonction

Note 1 à l'article: Les exemples de (sous-)population comprennent, sans toutefois s'y limiter, les hommes, les femmes, les nouveau-nés prématurés, les adultes, etc.

3.9 dose nocive

dose susceptible de provoquer une *atteinte à la santé* (3.8) significative

3.10 agent cancérigène pour l'être humain

agent cancérigène (3.3) pour lequel les données humaines démontrent une association causale entre l'exposition au *constituant* (3.4) et l'apparition d'un cancer

EXEMPLE Les agents cancérigènes pour l'être humain comprennent, sans toutefois s'y limiter, les agents cancérigènes du groupe I du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) ou les agents «reconnus comme cancérigènes pour l'être humain» (en anglais, «known to be a human carcinogen») du NTP des EUs National Toxicology Program^{[6][7]}.

3.11 constituant identifié

constituant (3.4) dont les informations sur la structure moléculaire sont complètes

Note 1 à l'article: L'identité d'un constituant peut être obtenue par la collecte d'informations ou par des approches analytiques ciblées ou non, telles que décrites dans l'ISO 10993-18.

EXEMPLE Les exemples d'informations concernant la structure moléculaire comprennent l'illustration de la structure moléculaire ou le code SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System), la formule moléculaire et le numéro de registre CAS¹⁾ (Chemical Abstract Service Registry Number). Les informations relatives à la structure moléculaire comprennent ses éléments atomiques (type, nombre, disposition) et les informations sur les liaisons.

3.12 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 (œdème).

[SOURCE: ISO 10993-23:2021, 3.7]

3.13 niveau le plus bas d'effet indésirable observé [lowest observed adverse effect level]

LOAEL

concentration ou quantité la plus faible d'un *constituant identifié* (3.11) découvert par expérience ou par observation qui provoque une *atteinte à la santé* (3.8) identifiable de l'organisme cible dans des conditions d'exposition définies

Note 1 à l'article: Le niveau le plus bas d'effet indésirable observé est exprimé en microgrammes par kilogramme de masse corporelle par jour ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$).

3.14 marge de sécurité [margin of safety]

MoS

rapport entre le *niveau de contact tolérable* (3.25) (numérateur), la *prise tolérable* (3.26) (numérateur) du constituant et sa *dose d'exposition* (3.7) (dénominateur)

Note 1 à l'article: La marge de sécurité concerne l'*irritation* (3.12), la *génotoxicité*, la *toxicité systémique* (3.23), la *cancérogénicité* ou les paramètres sur la reproduction et le développement.

3.15 niveau d'irritation minimal [minimally irritating level]

MIL

plus petite quantité par unité de surface d'un *constituant* (3.4) identifié qui est irritant pour le tissu au niveau du site de contact, déterminée par des preuves expérimentales ou des preuves par observation valides

Note 1 à l'article: Le niveau d'irritation minimal est exprimé en microgrammes par centimètre carré ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

3.16 coefficient de correction [modifying factor]

MF

produit mathématique des *coefficients d'incertitude* (3.31)

3.17 niveau de non-irritation [non-irritating level]

NIL

plus grande quantité par unité de surface d'un *constituant* (3.4) identifié qui ne provoque pas d'irritation pour le tissu au niveau du site de contact, déterminée par des preuves expérimentales ou des preuves par observation valides

Note 1 à l'article: Le niveau de non-irritation est exprimé en microgrammes par centimètre carré ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

1) Le numéro de registre Chemical Abstracts Service (CAS) ® est une marque commerciale de l'American Chemical Society (ACS). Ces informations sont fournies pour la commodité des utilisateurs de ce document et ne constituent pas une approbation par l'ISO du produit nommé. Des produits équivalents peuvent être utilisés s'il peut être démontré qu'ils conduisent aux mêmes résultats.

3.18**niveau sans effet indésirable observé [no observed adverse effect level]****NOAEL**

concentration ou quantité la plus grande d'un *constituant identifié* (3.11) découvert par expérience ou par observation qui ne provoque aucune *atteinte à la santé* (3.8) identifiable de l'organisme cible dans des conditions d'exposition définies

Note 1 à l'article: Le niveau sans effet indésirable observé est généralement exprimé en microgrammes par kilogramme de masse corporelle par jour ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$).

3.19**point de départ [point of departure]****POD**

point bas sur une courbe dose-réponse toxicologique établie à partir de données expérimentales ou d'observation qui correspond à une *dose de référence basse* (3.2), à un *niveau le plus bas d'effet indésirable observé* (3.13), à un *niveau d'irritation minimal* (3.15), à un *niveau de non-irritation* (3.17), ou à un *niveau sans effet indésirable observé* (3.18)

Note 1 à l'article: Le POD est utilisé pour calculer le *niveau de contact tolérable* (3.25) ou la *prise tolérable* (3.26).

[SOURCE: EPA Integrated Risk Information System (IRIS)^[8]]

3.20**cinétique de libération**

quantité d'un *constituant* (3.4) qui est libéré d'un dispositif médical en fonction du temps

Note 1 à l'article: Les données relatives à la cinétique de libération peuvent être obtenues par voie expérimentale (par exemple, étude d'extraction simulée, étude des substances relargables ou autre type d'étude des substances extractibles). Si des données chimiques et sur les matériaux sont disponibles, un modèle de libération qualifié ou valide peut également être utilisé. Des exemples de méthodes d'essai expérimentales de cinétique de libération et de modèles de libération ont été publiés dans la littérature scientifique pour les phtalates et les additifs colorants^{[9][10]}.

Note 2 à l'article: Les facteurs qui ont un impact sur la libération (par exemple, linéaire ou non linéaire) comprennent, sans toutefois s'y limiter, les propriétés physicochimiques du constituant (par exemple, taille moléculaire, solubilité et stabilité thermique), les propriétés physicochimiques du solvant d'extraction (par exemple, solubilité et stabilité thermique), et l'impact de la température d'extraction sur le matériau du dispositif dans l'échantillon pour essai (par exemple, augmentation du volume libre d'un système polymère à température élevée).

3.21**coefficient de pente**

estimation à la limite supérieure du risque de cancer à vie par incrément de dose qui peut être utilisée pour estimer les probabilités de risque pour différents niveaux d'exposition

Note 1 à l'article: Le coefficient de pente est exprimé sous la forme d'une fréquence d'occurrence prédéterminée (c'est-à-dire le nombre d'individus pour lesquels la réponse est censée se produire) par unité de *dose d'exposition* (3.7). Par exemple, un coefficient de pente pour le risque de cancer qui représente une fréquence d'occurrence dans une population donnée est exprimé comme étant de x sur 100 000 pour chaque augmentation de $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ de l'exposition au constituant.

3.22**agent cancérigène présumé pour l'être humain**

agent cancérigène (3.3) pour lequel une preuve expérimentale d'origine non humaine indique une association probable entre l'exposition au *constituant* (3.4) et l'apparition d'un cancer chez l'être humain

Note 1 à l'article: Le terme «agent cancérigène présumé pour l'être humain» s'applique lorsque les données humaines sont insuffisantes pour établir une association entre l'exposition au constituant et le cancer. Il est possible d'établir la présence d'agents cancérigènes présumés pour l'être humain à l'aide de preuves d'origine non humaines *in vivo* ou *in vitro* reposant sur une évaluation fondée sur le poids de la preuve (voir C.3.1).

EXEMPLE Les agents cancérigènes présumés pour l'être humain comprennent, sans toutefois s'y limiter, les agents cancérigènes des groupes 2A ou 2B du CIRC ou les agents «raisonnablement considérés comme cancérigènes pour l'être humain» (en anglais, «reasonably anticipated to be human carcinogen») du NTP.^{[6][7]}

3.23

toxicité systémique

dommage qui se produit dans un organe ou dans un système autre qu'au site de contact

Note 1 à l'article: La toxicité systémique peut survenir après une exposition unique (c'est-à-dire aiguë) ou après une exposition répétée ou permanente (subaiguë, subchronique, ou chronique) à une *dose nocive* (3.9) d'un constituant libéré par un seul dispositif médical ou par l'utilisation de plusieurs dispositifs médicaux.

Note 2 à l'article: Le site de contact est l'emplacement spécifique où le dispositif médical s'interface ou interagit avec le tissu.

3.24

seuil de préoccupation toxicologique [threshold of toxicological concern]

TTC

niveau d'exposition des constituants, au-dessous duquel il n'y aurait pas de risque appréciable pour la santé humaine

[SOURCE: ISO/TS 21726:2019, 3.5]

3.25

niveau de contact tolérable [tolerable contact level]

TCL

estimation de l'exposition par contact de surface à un *constituant identifié* (3.11), sans *irritation* (3.12) significative

Note 1 à l'article: Le niveau de contact tolérable est exprimé en microgrammes par centimètre carré ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de tissu au site de contact.

3.26

prise tolérable [tolerable intake]

TI

estimation de l'exposition quotidienne d'un *constituant identifié* (3.11) pendant une période déterminée (par exemple, aiguë, subaiguë, subchronique ou chronique), sur la base de la masse corporelle, qui est considérée comme ne causant pas d'*atteinte à la santé* (3.8) significative

Note 1 à l'article: La prise tolérable est exprimée en microgrammes par kilogramme de masse corporelle par jour ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$). Elle est dérivée pour établir une limite d'exposition toxicologique pour un *constituant* (3.4) d'un dispositif médical.

3.27

quantité totale [total quantity]

TQ

quantité d'un *constituant* (3.4) présent dans le dispositif médical ou pouvant en être extrait

Note 1 à l'article: La quantité totale est exprimée en microgrammes (μg).

Note 2 à l'article: La quantité totale du constituant et son taux (ou sa cinétique) de libération influencent la durée maximale pendant laquelle un individu peut être exposé au *constituant* (3.4)^[11].

3.28

risque toxicologique

probabilité d'un degré spécifié de réaction négative se produisant en réponse à un niveau d'exposition spécifié

[SOURCE: ISO 10993-1:2018, 3.24]

3.29**appréciation du risque toxicologique**

détermination de la possibilité qu'une *dose d'exposition* (3.7) d'un *constituant* (3.4) puisse ou non provoquer une *atteinte à la santé* (3.8) significative

3.30**limite de filtrage toxicologique [toxicological screening limit]****TSL**

dose d'exposition (3.7) cumulée, sur une période donnée, à un *constituant identifié* (3.11) qui ne causera pas d'*atteinte à la santé* (3.8) significative

Note 1 à l'article: La TSL est exprimée en microgrammes par individu exposé.

3.31**coefficient d'incertitude [uncertainty factor]****UF**

valeur numérique tenant compte des incertitudes lors de l'extrapolation d'un *point de départ* (3.19) à des individus pouvant être exposés à un *constituant* (3.4) préoccupant du point de vue toxicologique

EXEMPLE Les types d'extrapolation comprennent, sans toutefois s'y limiter, les types suivants: intra-espèce (voir C.2.2.2), inter-espèces (voir C.2.2.3), voie de la dose (voir C.2.2.4) et durée de l'étude (voir C.2.2.4).

3.32**dose d'exposition la plus défavorable estimée [worst-case estimated exposure dose]****EED_{max}**

dose d'exposition (3.7) qui constitue la valeur maximale pour un scénario donné d'utilisation clinique prévue

Note 1 à l'article: L'EED_{max} est basée sur la sélection de la gamme complète de scénarios d'utilisation clinique prévue, de conditions d'utilisation clinique spécifiques ou d'hypothèses liées au scénario clinique prévu (voir l'Annexe E pour plus d'informations).

Note 2 à l'article: Les conditions ou hypothèses d'utilisation clinique spécifiques utilisées afin d'établir la dose d'exposition la plus défavorable ne tiennent pas compte d'une mauvaise utilisation délibérée d'un dispositif médical qui n'est pas raisonnablement prévisible ou qui entraîne une *atteinte à la santé* (3.8) différente.

4 Termes abrégés et symboles

Les termes abrégés et les symboles suivants sont utilisés dans le présent document.

AET	Seuil d'évaluation analytique [Analytical evaluation threshold]
BMD _L	Dose de référence basse [Benchmark dose low]
BW _L	Masse corporelle (basse) [Body mass (low)]
C _{max}	Concentration la plus élevée
CoC	Cohorte préoccupante [Cohort of concern]
CRL	Niveau de risque de cancer [Cancer risk level]
CRSD	Dose spécifique au risque de cancer [Cancer risk specific dose]
CRSDE	Estimation de la dose spécifique au risque de cancer [Cancer risk specific dose estimate]
EED _{max}	Dose d'exposition estimée (maximale) [Estimated exposure dose (maximum)]
HQ	Quantité la plus élevée [Highest quantity]

ISO 10993-17:2023(F)

HQ _i	Quantité la plus élevée (irritant) [Highest quantity (irritant)]
HQ _{r.k.}	Quantité la plus élevée (cinétique de libération) [Highest quantity (release kinetics)]
LOAEL	Niveau le plus bas d'effet indésirable observé [Lowest observed adverse effect level]
LOD	Limite de détection [Limit of detection]
MD	Dispositif médical [Medical device]
MD _{a.r.s.}	Dispositif médical (étude d'extraction, c'est-à-dire libération présumée) [Medical device (extraction (i.e. assumed release) study)]
MD _{b.c.}	Dispositif médical (contact avec le corps) [Medical device (body contact)]
MD _{r.k.s.}	Dispositif médical (étude de la cinétique de libération) [Medical device (release kinetic study)]
MF	Coefficient de correction [modifying factor]
MF _{TCL}	Coefficient de correction (niveau de contact tolérable) [Modifying factor (tolerable contact level)]
MIL	Niveau d'irritation minimal [Minimally irritating level]
MoS	Marge de sécurité [Margin of safety]
MoS _{com}	Marge de sécurité (combinée) [Margin of safety (combined)]
MoS _i	Marge de sécurité (individuelle ou pour chaque constituant) [Margin of safety (individual or each)]
NIL	Niveau de non-irritation [Non-irritating level]
NOAEL	Niveau sans effet indésirable observé [No observed adverse effect level]
POD	Point de départ [Point of departure]
R _d	Durée de libération [Release duration]
SA _{ext}	Surface (extraction) [Surface area (extraction)]
SIF	Coefficient de pente [Slope factor]
SVOC	Composés organiques semi-volatils [Semi volatile organic compound]
SF	Facteur d'échelle [Scaling factor]
SF _{a.r.}	Facteur d'échelle (libération présumée) [Scaling factor (assumed release)]
SF _{r.k.}	Facteur d'échelle (cinétique de libération) [Scaling factor (release kinetics)]
TCL	Niveau de contact tolérable [Tolerable contact level]
TD ₅₀	Dose toxique (50 %) [Toxic dose (50 %)]
TI	Prise tolérable [Tolerable intake]
TQ	Quantité totale (c'est-à-dire présente ou extraite) [Total quantity (i.e. present or extracted)]

TQ _{a.r.}	Quantité totale (libération présumée) [Total quantity (assumed release)]
TQ _{ext}	Quantité totale (extraite) [Total quantity (extracted)]
TQ _{max}	Quantité totale (maximale) [Total quantity (maximum)]
TRA	Appréciation du risque toxicologique [Toxicological risk assessment]
TSL	Limite de filtrage toxicologique [Toxicological screening limit]
TSL _{≤30 j}	Limite de filtrage toxicologique (inférieure ou égale à 30 jours) [Toxicological screening limit (less or equal to 30 days)]
TSL _{>30 j}	Limite de filtrage toxicologique (supérieure à 30 jours) [Toxicological screening limit (greater than 30 days)]
TTC	Seuil de préoccupation toxicologique [Threshold of toxicological concern]
UF	Coefficient d'incertitude [Uncertainty factor]
VOC	Composés organiques volatils [Volatile organic compounds]

5 Appréciation du risque toxicologique dans le cadre du processus d'évaluation biologique

5.1 Généralités

5.1.1 Principes d'appréciation du risque

Le présent document décrit une approche pour l'identification, l'estimation et l'évaluation des risques toxicologiques qui peuvent résulter d'une exposition aux constituants des dispositifs médicaux. Conformément à l'ISO 14971, l'appréciation du risque comprend l'analyse du risque et l'évaluation du risque. L'analyse du risque est l'utilisation systématique des informations disponibles pour identifier les dangers (sources potentielles de dommages) et estimer le risque. Le processus d'estimation du risque attribue des valeurs à la probabilité d'occurrence d'un dommage et à sa gravité. L'évaluation du risque est le processus de comparaison des risques estimés avec les critères d'acceptabilité afin de déterminer l'acceptabilité du risque. L'ISO 10993-1 précise que la probabilité qu'un dommage se produise peut être estimée d'après la connaissance de la disponibilité réelle des composants toxiques et de la réponse au dosage connue dans le tissu concerné.

NOTE 1 Pour des informations relatives aux concepts et aux exigences de gestion du risque pertinents, voir l'ISO 14971:2019, 3.19, 3.20, 4.4, 5.4, 5.5 et l'Article 6. Pour des informations relatives à l'application de ces concepts à l'évaluation biologique, voir l'ISO 10993-1:2018, B.3.1.

Le présent document décrit une approche systématique de l'appréciation du risque toxicologique fondée sur:

- les informations toxicologiques sur les constituants qui décrivent les dommages potentiels et les circonstances dans lesquelles un dommage peut survenir (voir l'[Article 6](#));
- la détermination d'un niveau de contact tolérable ou d'une prise tolérable, ou la sélection d'un seuil de préoccupation toxicologique (voir l'[Article 7](#));
- l'estimation de la dose d'exposition (voir l'[Article 8](#));
- la détermination d'une marge de sécurité (MoS), le cas échéant (voir l'[Article 9](#)).

Ce processus est illustré à la [Figure 1](#).