

NORME INTERNATIONALE ISO 10993-17

Deuxième édition
2023-09

Version corrigée
2023-11

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

Document Preview

[ISO 10993-17:2023](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/25e8afbd-7a6f-4b63-9769-0766dc79a852/iso-10993-17-2023)

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



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

© ISO 2023

iTeh Standards
(<https://standards.iteh.ai>)
Document Preview

ISO 10993-17:2023

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/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.

La présente version corrigée de ISO 10993-17:2023 inclut la correction suivante: le numéro de la formule a été corrigé dans la phrase suivante du paragraphe 9.2.2: « MoS_i est la MoS pour chaque constituant (c'est-à-dire la MoS individuelle) obtenue à l'aide de la [Formule \(1\)](#)».

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 font 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).