



Norme
internationale

ISO 10993-3

**Évaluation biologique des
dispositifs médicaux —**

**Partie 3:
Évaluation de la génotoxicité, de la
cancérogénicité, de la toxicité sur la
reproduction et de la toxicité sur le
développement**

Biological evaluation of medical devices —

*Part 3: Evaluation of genotoxicity, carcinogenicity, reproductive
toxicity and developmental toxicity*

**Quatrième édition
2026-08**

Sample Document

get full document from standards.iteh.ai



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2026

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 Stratégies d'évaluation	3
4.1 Généralités	3
4.2 Autres considérations	3
5 Évaluation de la génotoxicité	3
5.1 Généralités	3
5.2 Stratégie d'essai	4
5.2.1 Généralités	4
5.2.2 Batterie d'essais de génotoxicité in vitro	4
5.2.3 Essai de génotoxicité in vivo	5
5.2.4 Évaluation de suivi	6
5.3 Préparation des échantillons pour essai	6
6 Évaluations de la cancérogénicité	6
6.1 Généralités	6
6.2 Stratégie d'évaluation	7
6.2.1 Généralités	7
6.2.2 Cancérogènes génotoxiques	7
6.2.3 Cancérogènes non génotoxiques	7
7 Évaluation de la toxicité sur la reproduction et de la toxicité sur le développement	8
7.1 Généralités	8
7.2 Méthodes d'évaluation	9
8 Rapport d'essai	10
Annexe A (informative) Méthode de préparation des échantillons pour essai pour les essais de génotoxicité	11
Annexe B (normative) Essais de génotoxicité	17
Annexe C (informative) Essais de cancérogénicité chez les animaux	29
Annexe D (informative) Évaluation de la génotoxicité des nanomatériaux	32
Annexe E (informative) Recette pour le mélange S9	34
Annexe F (informative) Perturbateurs endocriniens	35
Annexe G (informative) Évaluation de la toxicité sur la reproduction et de la toxicité sur le développement	36
Bibliographie	41

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 propriété 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 de tels droits de propriété et averti de leur existence.

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/iso/fr/avant-propos.html.

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, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*, du Comité européen de normalisation (CEN) conformément à l'Accord de coopération technique entre l'ISO et le CEN (Accord de Vienne).

Cette quatrième édition de l'ISO 10993-3 annule et remplace l'ISO 10993-3:2014 et l'ISO/TR 10993-33:2015.

Les principales modifications sont les suivantes:

- le présent document a été entièrement révisé afin de mettre l'accent sur l'évaluation de la génotoxicité, de la cancérogénicité, de la toxicité sur la reproduction et de la toxicité sur le développement plutôt que sur les essais;
- la caractérisation chimique et l'évaluation des risques toxicologiques ont été ajoutées comme approche permettant d'étudier la génotoxicité, la cancérogénicité, la toxicité sur la reproduction et la toxicité sur le développement;
- les modalités de l'évaluation de suivi ont été modifiées lorsqu'un essai de génotoxicité in vitro s'avère positif et le diagramme de l'évaluation de suivi a été supprimé;
- la toxicité sur la reproduction et la toxicité sur le développement ont été décrit séparément;
- l'annexe sur la transformation cellulaire a été supprimée;
- L'ISO/TR 10993-33 a été intégrée au présent document en tant qu'[Annexe B](#), laquelle porte sur les méthodes d'essai de génotoxicité.

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.

Sample Document

get full document from standards.iteh.ai

Introduction

La base de l'évaluation biologique des dispositifs médicaux est souvent empirique et guidée par les conditions requises pour la sécurité des personnes. Le risque d'effets graves et irréversibles, tels que le cancer ou des anomalies de deuxième génération, est une préoccupation publique importante. La fourniture de dispositifs médicaux sûrs implique que de tels risques soient réduits autant que possible. L'évaluation des risques mutagènes, cancérogènes, de la toxicité sur la reproduction et de la toxicité sur le développement est une composante essentielle du contrôle de ces risques. Toutes les méthodes d'évaluation de la génotoxicité, de la cancérogénicité ou de la toxicité sur la reproduction et de la toxicité sur le développement ne sont pas développées de façon égale et leur validité n'est pas établie de façon suffisante pour les essais des dispositifs médicaux.

Des aspects importants concernant la taille et la préparation des échantillons pour essai, la connaissance scientifique des étapes de la maladie et la validation des essais peuvent être cités en tant que limitations des méthodes disponibles. Depuis la précédente édition du présent document, de nombreuses méthodes d'essai de génotoxicité ont été mises à jour avec la révision des lignes directrices de l'OCDE. Cependant, celles-ci fournissent généralement des recommandations plus claires mais peu d'altérations dans les méthodes d'essai. Des alternatives scientifiquement raisonnables aux essais proposés peuvent être acceptables dans la mesure où elles abordent les aspects adéquats de l'évaluation de la sécurité du dispositif médical.

Lors de la sélection des essais nécessaires à l'évaluation d'un dispositif médical particulier, une évaluation minutieuse des utilisations prévues chez l'Homme et des interactions potentielles avec les systèmes biologiques est importante, en particulier dans des domaines tels que la toxicité sur la reproduction et la toxicité du développement.

Le présent document présente des méthodes d'essai et des stratégies d'évaluation pour l'identification des dommages biologiques spécifiques. Des essais ne sont pas toujours nécessaires ou appropriés pour évaluer les risques biologiques associés à l'exposition aux matériaux des dispositifs médicaux mais, lorsque cela est approprié, il est important d'obtenir une sensibilité d'essai maximale.

Étant donné la multiplicité des résultats possibles et l'importance de certains facteurs tels que le degré d'exposition, les différences interspèces et les considérations mécaniques ou physiques, l'évaluation du risque est généralement effectuée au cas par cas. Des suggestions concernant la prise en compte et l'intégration du risque de l'ISO 10993-17 et de l'ISO 10993-18^[Z] sont fournies.

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 3:

Évaluation de la génotoxicité, de la cancérogénicité, de la toxicité sur la reproduction et de la toxicité sur le développement

1 Domaine d'application

Le présent document définit des stratégies d'estimation et d'évaluation des risques liés aux dommages biologiques quant aux sujets suivants:

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

Le présent document est applicable lorsque le besoin d'évaluer un dispositif médical dont le risque de génotoxicité, de cancérogénicité, de toxicité sur la reproduction et de toxicité sur le développement a été identifié.

Le présent document n'est pas applicable aux principes pharmaceutiques actifs des dispositifs médicaux combinés à des médicaments ni aux composants biologiques des dispositifs médicaux combinés à des produits biologiques, qui sont régis par des réglementations.

NOTE Des recommandations relatives à la sélection de critères biologiques pertinents pour les dispositifs médicaux sont données dans l'ISO 10993-1.

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 10993-1:2025,
Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Exigences et principes généraux pour l'évaluation de la sécurité biologique au sein d'un processus de gestion des risques

ISO 10993-2, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 2: Exigences relatives à la protection des animaux*

ISO 10993-12:2021, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*

ISO 10993-17, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 17: Appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux*

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

OCDE 471:2020, *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques — Essai de mutation réverse sur des bactéries*

OCDE 473:2016, *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques — Essai d'aberration Chromosomique In Vitro chez les Mammifères*

OCDE 487:2016, *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques — Essai in vitro de micronoyaux sur cellules de mammifères*

OCDE 490:2016, *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques — Essai In Vitro de Mutation Génique Sur Cellules de Mammifères Utilisant le Gène de la Thymidine Kinase*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et les définitions de l'ISO 10993-1 et de l'ISO 10993-12 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

essai de cancérogénicité

essai destiné à déterminer la survenue d'un cancer après une exposition à long terme ou à la durée de vie des animaux

Note 1 à l'article: Les résultats dépendent généralement du potentiel tumorigène et d'autres facteurs.

3.2

évaluation de la toxicité sur le développement

méthodes destinées à déterminer les effets indésirables sur l'organisme en développement au cours du développement prénatal ou après l'accouchement jusqu'au moment de la maturation sexuelle

3.3

essai de génotoxicité

essai qui utilise des cellules, des bactéries, des levures, des champignons, des animaux ou d'autres systèmes biologiques afin de déterminer si des mutations géniques, des altérations chromosomiques ou d'autres modifications génétiques sont causées par l'échantillon pour essai

3.4

évaluation de toxicité sur la reproduction

méthodes destinées à évaluer les effets potentiels des échantillons pour essai sur la fonction reproductrice mâle ou femelle à tout stade de développement ou de fertilité

3.5

véhicule en incubation fictive

véhicule témoin exposé au même temps et à la même température d'extraction que l'extrait d'échantillon pour essai

3.6

seuil de préoccupation toxicologique

TTC

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

Note 1 à l'article: Le constituant est défini comme un produit chimique ou un composé présent dans ou sur un dispositif médical fini ou un ou plusieurs matériaux constitutifs. La présence des constituants peut être volontaire (par exemple, un additif tel qu'un antioxydant) ou involontaire (par exemple, une impureté).

[SOURCE: ISO/TS 21726:2019, 3.5, [\[1\]](#) modifié — La Note 1 à l'article a été ajoutée.]

4 Stratégies d'évaluation

4.1 Généralités

L'ISO 10993-1 indique les circonstances dans lesquelles le potentiel de génotoxicité, de cancérogénicité, de toxicité sur la reproduction et de toxicité sur le développement constitue des dommages biologiques pertinents à prendre en compte dans une évaluation de sécurité biologique globale. L'évaluation des dommages biologiques doit tenir compte des facteurs suivants:

- si l'évaluation est nécessaire basée sur la population de patients (par exemple, espérance de vie, populations sensibles); et l'impact anticipé des résultats des essais sur les décisions de gestion des risques;
- si l'évaluation est nécessaire basée sur la quantité la plus défavorable, le type de contact et la durée de l'exposition;

NOTE La quantité peut être influencée par la taille et le nombre de dispositifs utilisés par patient.

- analyse des composants chimiques du ou des matériaux du dispositif, notamment des résidus du processus de fabrication et des produits de dégradation ou des métabolites, pour identifier les causes des problèmes. L'identification peut être fondée sur des données de toxicité spécifiques à un produit chimique, le cas échéant; sinon, les relations structure/activité ou la démonstration antérieure de la toxicité dans la classe chimique peuvent être utilisées;
- informations existantes pertinentes relatives à l'évaluation de la génotoxicité, de la cancérogénicité, de la toxicité sur la reproduction et de la toxicité sur le développement du dispositif médical; et
- l'utilisation antérieure de matériaux et traitements équivalents (voir l'ISO 10993-1:2025, 6.7) dans des applications pertinentes.

La décision de ne pas réaliser d'essais de génotoxicité, de cancérogénicité, de toxicité pour la reproduction et de toxicité pour le développement in vitro doit être justifiée. La décision de réaliser des essais in vivo doit être justifiée.

Si l'exposition à des constituants identifiés conformément à l'ISO 10993-18^[2] est déterminée comme étant dans les limites acceptables sur la base de l'évaluation du risque toxicologique effectuée conformément à l'ISO 10993-17, alors aucun essai supplémentaire n'est nécessaire pour évaluer les risques concernés.

4.2 Autres considérations

L'évaluation de la toxicité peut être garantie pour les états supplémentaires du dispositif, tels que des débris d'usure provenant du dispositif, des matériaux résorbables ou les matériaux qui durcissent in situ (par exemple, ciments, adhésifs, mélanges de prépolymères) sauf si l'évaluation du risque toxicologique fondée sur les informations sur le matériau ne détermine aucune cause de problème. Pour des lignes directrices sur la préparation des échantillons pour essai pour les dispositifs de durcissement in situ, voir l'ISO 10993-12.

NOTE Les informations sur le matériau peuvent inclure la composition chimique, les produits de dégradation, la taille et la morphologie des débris, la prépolymérisation, les produits de post-polymérisation, etc.

5 Évaluation de la génotoxicité

5.1 Généralités

Il convient d'évaluer le risque génotoxique:

- a) en réalisant une évaluation toxicologique du risque fondée sur la caractérisation chimique, conformément à l'ISO 10993-17 et à l'ISO 10993-18^[2]; ou

- b) en réalisant des essais de génotoxicité de la batterie d'essais standards conformément à [5.2.2](#).

Dans certains cas (par exemple, un matériau qui n'a pas été utilisé dans un dispositif commercialisé légalement pour la même utilisation clinique), l'évaluation des risques toxicologiques des constituants du dispositif médical basée sur la caractérisation chimique et les essais de génotoxicité du dispositif médical peuvent être appropriés.

NOTE 1 Les essais de génotoxicité peuvent également s'avérer appropriés lorsque les données de caractérisation chimique sont insuffisantes pour permettre une évaluation des risques toxicologiques.

Une évaluation supplémentaire doit être prise en compte dans le cas où le dispositif est composé de et libère des nanomatériaux.

NOTE 2 Voir l'ISO/TR 10993-22^[9] et l'[Annexe D](#) pour plus d'informations.

Si la caractérisation chimique du dispositif identifie des substances génotoxiques qui ne sont pas facilement détectées à l'aide des approches analytiques décrites dans l'ISO 10993-18^[7] et qui ne sont pas ciblées (par exemple glutaraldéhyde, formaldéhyde), une analyse ciblée des résidus génotoxiques doit être effectuée. Lorsque le profilage de la composition ou la chimie analytique révèle la présence de composants chimiques avec des données de génotoxicité inappropriées et lorsque les informations sur la relation quantitative structure activité (QSAR) ne sont pas concluantes (voir l'ISO 10993-17), il convient de prendre en compte les essais de chaque produit chimique ou composant du dispositif contenant le produit chimique. Dans les deux cas, l'échantillon pour essai doit être justifié et consigné.

5.2 Stratégie d'essai

5.2.1 Généralités

Aucun essai unique n'est capable de détecter tous les types d'agents génotoxiques. Par conséquent, l'approche habituelle est d'effectuer une batterie d'essais in vitro et, dans certaines circonstances, également in vivo.

Les essais de génotoxicité sont conçus pour détecter les deux principales classes de lésions génétiques:

- les mutations géniques (modification d'une paire de base simple de l'ADN, petites suppressions ou insertions); et
- la lésion chromosomique [aberrations structurelles telles que des translocations, des petites ou grandes délétions et insertions et gain ou perte de chromosomes entiers (aneuploïdie) ou de parties de chromosomes].

NOTE Des essais de mutation réverse sur des bactéries ont permis de détecter des modifications de mutation pertinentes à petite échelle générées par la majorité des cancérigènes génotoxiques détectés par des essais biologiques sur rongeurs.

5.2.2 Batterie d'essais de génotoxicité in vitro

Lorsque des essais de génotoxicité sont réalisés, ils doivent être effectués conformément à l'[Annexe B](#) et la batterie d'essais doit comprendre:

- a) un essai de mutation géniques dans les bactéries (voir OCDE 471), modifié pour les dispositifs médicaux, voir [Article B.2](#); et
- b) l'un des trois essais suivants sur des cellules de mammifères in vitro validés:
 - 1) un essai in vitro avec une évaluation cytogénétique des lésions chromosomiques de cellules de mammifères (voir OCDE 473), modifié pour les dispositifs médicaux, conformément à l'[Article B.3](#) et à [B.4.2](#); ou
 - 2) un essai de kinase de thymidine $\pm$ du lymphome murin in vitro utilisant des cellules L5178Y (tk $\pm$) (voir OCDE 490) modifié pour les dispositifs médicaux, comprenant la détection de petites colonies (à croissance lente) et grandes colonies, voir [Article B.3](#) et [B.4.1](#); ou

- 3) un essai in vitro de micronoyaux sur cellules de mammifères relatif aux lésions chromosomiques et au pouvoir aneugène (voir OCDE 487) modifié pour les dispositifs médicaux, voir [Articles B.3](#) et [B.4.3](#).

NOTE 1 S'il est établi que le dispositif médical contient des nanomatériaux, il n'est pas recommandé de procéder aux essais décrits dans l'OCDE 471; voir [Annexe D](#).

Tous les essais (essais bactériens et essais in vitro sur des cellules de mammifères) doivent être réalisés en présence et en l'absence d'activation métabolique. L'activation métabolique est obtenue par ajout d'une fraction post-mitochondriale enrichie en cofacteur (S9).

NOTE 2 L'[Annexe E](#) fournit un exemple recette de S9.

Les essais mammifères in vitro doivent inclure à la fois une exposition à court terme avec et sans S9 et une exposition à long terme sans S9.

NOTE 3 Voir [B.3.2.3](#) pour consulter les descriptions de l'exposition à court et à long terme.

Les résultats des essais d'aberration chromosomique et de kinase de thymidine [±] du lymphome murin (MLA) ont un niveau de concordance relativement élevé pour les composés qui sont considérés comme génotoxiques mais qui donnent des résultats négatifs dans l'essai de mutation réverse sur des bactéries. Le MLA détecte le spectre le plus large de lésions génétiques, y compris les lésions génétiques à petite et à grande échelle. L'essai de micronoyau détecte les lésions chromosomiques sous la forme d'une perte chromosomique totale ou de fragments chromosomiques et détecte de manière unique l'aneuploïdie. Les trois essais sont également acceptables en tant qu'essai de génotoxicité mammifères in vitro (voir OCDE 473, OCDE 487 et OCDE 490).

La méthode d'essai de mutation génique de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT/HPRT) (voir l'OCDE 476) ne figure pas dans la batterie d'essais recommandée pour les essais sur des dispositifs médicaux. Cet essai peut être approprié pour les dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux (voir [Annexe D](#)).

5.2.3 Essai de génotoxicité in vivo

Les essais de génotoxicité in vivo ne font pas partie de la batterie d'essais de génotoxicité recommandée car ils sont relativement insensibles et ne sont pas susceptibles de détecter la génotoxicité à des concentrations de substances généralement présentes dans les dispositifs médicaux ou dans les extraits de dispositifs médicaux.^{[73][74]} Ces concentrations peuvent s'avérer insuffisantes pour atteindre la dose limite requise par les méthodes d'essai. Cependant, dans certaines circonstances, un essai in vivo peut être utile.

Ces circonstances peuvent inclure:

- a) l'évaluation des nanomatériaux ou autres particules suspectés de séquestration dans des organes ou tissus particuliers (voir l'[Annexe D](#), la Référence [\[30\]](#) et l'ISO/TR 10993-22^[9]); ou
- b) lorsque des facteurs pertinents supplémentaires [tels que la toxicocinétique (voir l'ISO 10993-16^[6]) ou la toxicité spécifique à un organe] sont à prendre en compte.

Les essais in vivo ne sont valides qu'avec des données démontrant que l'échantillon pour essai a atteint les cellules, organes ou tissus cibles. L'analyse de mutation dans les organes cibles de rats ou de souris peut être déterminée à l'aide de l'un des essais de mutation chez les rongeurs transgéniques (voir OCDE 488^[27]); les lésions chromosomiques peuvent être évaluées dans l'essai de micronoyau sur érythrocytes (voir OCDE 474^[24]), dans l'essai des comètes in vivo (voir OCDE 489^[28]) ou dans l'essai d'aberration chromosomique in vivo (voir OCDE 475^[25]). Voir [Article B.5](#) pour des considérations supplémentaires relatives aux essais in vivo.

Toutes les études sur les animaux doivent être effectuées dans un établissement satisfaisant aux exigences de l'ISO 10993-2.

5.2.4 Évaluation de suivi

Si les essais de génotoxicité in vitro sont réalisés conformément à [5.2.2](#) et si les essais sont négatifs, l'échantillon pour essai peut être considéré comme non génotoxique et il n'est pas nécessaire de réaliser d'autres essais.

Les résultats équivoques (c'est-à-dire les résultats élevés qui ne répondent pas aux critères d'un résultat positif) peuvent nécessiter de répéter les essais avec un protocole modifié tel que l'ajustement de la dilution de l'échantillon ou de l'extrait pour essai.

Lorsqu'un seul essai in vitro est positif ou équivoque, les options suivantes doivent être prises en compte:

- a) l'identification des constituants génotoxiques par caractérisation chimique (collecte d'informations ou essais chimiques analytiques) ou autres essais, avec les mesures appropriées prises pour éliminer ou gérer tout risque identifié;
- b) S'il est soupçonné que des facteurs de confusion (par exemple, l'osmolalité, le pH, la cytotoxicité) sont à l'origine d'une réponse positive ou équivoque lors d'un essai de génotoxicité initial, le dosage ou les conditions d'essai peuvent être modifiés afin de tenir compte de ces facteurs de confusion en justifiant de cet objectif.
- c) la supposition qu'un risque de génotoxicité existe et gérer le risque conformément à l'ISO 14971.

5.3 Préparation des échantillons pour essai

Il convient d'extraire les échantillons pour essai dans des véhicules compatibles avec le système d'essai (voir l'[Annexe A](#)). L'utilisation de véhicules d'extraction incompatibles avec le système d'essai exige une manipulation supplémentaire (par exemple l'élimination du solvant) qui peut altérer la composition de l'extrait et, par conséquent, affecter les résultats de l'essai. L'utilisation de véhicules d'extraction incompatibles avec le système d'essai doit être justifiée.

Sauf justification contraire, l'extraction doit être effectuée conformément à l'ISO 10993-12.

Les essais peuvent être réalisés sur des solutions (par exemple, dispositifs solubles ou liquides), des suspensions (par exemple, méthode A de l'[Annexe A](#)), des extraits (par exemple, méthode B de l'[Annexe A](#)) du produit fini, des composants du dispositif médical ou des produits chimiques individuels provenant du dispositif médical. Si des produits chimiques individuels sont soumis à essai, les lignes directrices de l'OCDE appropriées doivent être suivies.

NOTE Certaines autorités compétentes privilégient la méthode C de l'[Annexe A](#), tandis que d'autres n'acceptent pas cette méthode.

6 Évaluations de la cancérogénicité

6.1 Généralités

L'objectif des études de cancérogénicité est de déterminer le potentiel tumorigène des dispositifs médicaux ou des constituants de dispositifs médicaux chez les animaux et d'évaluer le risque concerné pour les patients. Les mécanismes de cancérogénicité peuvent être génotoxiques ou non génotoxiques. Les dispositifs médicaux doivent être évalués pour les deux types de cancérogénicité, de préférence par des approches alternatives, telles que la caractérisation chimique et l'évaluation des risques toxicologiques, qui n'utilisent pas d'essais in vivo.

L'expérimentation animale en matière de cancérogénicité est techniquement difficile. Elle exige l'implantation de nombreux dispositifs médicaux, des échantillons représentatifs du dispositif médical ou l'application d'extraits concentrés du dispositif médical pour obtenir les doses élevées nécessaires à un essai valide sur un nombre raisonnable d'animaux. Pour ces raisons, l'expérimentation animale n'est généralement pas justifiée lorsque les risques peuvent être correctement évalués par d'autres moyens.

NOTE Pour plus d'informations sur les essais de cancérogénicité chez l'animal, voir l'[Annexe C](#).

6.2 Stratégie d'évaluation

6.2.1 Généralités

Il convient d'évaluer la cancérogénicité initialement au moyen de la caractérisation chimique conformément à l'ISO 10993-18^[7] et l'évaluation des risques toxicologiques conformément à l'ISO 10993-17. Lorsque les dispositifs médicaux ou les matériaux ne se prêtent pas facilement à des essais chimiques analytiques et que des informations adéquates sur leur caractérisation chimique peuvent être obtenues en collectant des données, il est toujours préférable d'utiliser des informations chimiques et une évaluation des risques toxicologiques, y compris l'évaluation des données de génotoxicité disponibles, pour évaluer la cancérogénicité plutôt que de mener une étude de cancérogénicité sur des animaux.

NOTE 1 Certaines autorités compétentes peuvent exiger la prise en compte des essais de cancérogénicité pour les nouveaux matériaux (par exemple, lorsque des données ne sont pas disponibles pour fournir une évaluation adéquate).

NOTE 2 L'évaluation de la cancérogénèse à l'état solide due au rejet de particules ou de fibres provenant d'un dispositif médical peut être partiellement effectuée au moyen d'une évaluation des risques toxicologiques conformément à l'ISO 10993-17. Cela ne couvre pas tous les risques. Voir [Annexe C](#) pour plus d'informations.

Aucune autre évaluation n'est requise dans le cas où les résultats de l'évaluation des risques toxicologiques indiquent un risque acceptable de cancérogénicité.

Les essais de cancérogénicité ne doivent pas être réalisés lorsque les risques peuvent être correctement évalués ou gérés sans générer de nouvelles données d'essai de cancérogénicité ou lorsque l'analyse bénéfices/risques dispense d'une évaluation de cancérogénicité. Si le risque toxicologique de cancérogénicité est inacceptable, le risque doit être géré en conséquence (voir également l'ISO 14971).

Si le dispositif contient un produit chimique avec des données toxicologiques inappropriées, les essais biologiques effectués pour étudier la cancérogénicité doivent être justifiés et consignés sur la base d'un besoin d'informations supplémentaires. Il convient que l'évaluation porte à la fois sur la cancérogénicité génotoxique (voir [6.2.2](#)) et sur la cancérogénicité non génotoxique (voir [6.2.3](#)) du produit chimique individuel identifié dans l'évaluation des risques toxicologiques.

NOTE 3 L'historique d'utilisation clinique chez l'homme peut être pris en compte dans l'évaluation des risques. Les preuves cliniques du risque de cancérogénicité ne sont généralement pas surveillées sur une période adéquate et cet aspect de la sécurité du dispositif médical peut être inconnu.

6.2.2 Cancérogènes génotoxiques

Le risque de cancérogénicité lié aux agents cancérigènes génotoxiques peut être établi par des essais de génotoxicité (s'il n'est pas établi) ou par une évaluation des risques toxicologiques (des substances génotoxiques identifiées). Les essais de génotoxicité nécessitent une batterie d'essais (voir [5.2.2](#)).

Lorsque la génotoxicité d'un dispositif médical est établie, que ce soit sur la base d'essais de génotoxicité ou de connaissances antérieures sur les matériaux constituant ce dispositif, une évaluation supplémentaire des risques cancérogènes doit être effectuée conformément à l'ISO 10993-17. Il peut être approprié d'identifier le constituant génotoxique et de concentrer l'évaluation uniquement sur ce constituant.

Les substances chimiques génotoxiques qui réagissent avec l'ADN, mais dont les effets indésirables peuvent être atténués par une détoxification rapide avant qu'elles n'entrent en contact avec l'ADN ou par une réparation avérée efficace des lésions induites, peuvent être évaluées au moyen d'une dose sans effet observé et de facteurs d'incertitude^[75].

NOTE Bien que la cancérogénicité génotoxique puisse impliquer des mécanismes sans seuil, il existe des niveaux d'exposition en dessous desquels l'impact sur le risque de cancer à vie est considéré comme acceptable (généralement moins d'une incidence supplémentaire anticipée sur 100 000 au cours de la vie).

6.2.3 Cancérogènes non génotoxiques

Les agents cancérogènes non génotoxiques ne causent pas de lésion directe à l'ADN, mais induisent des cancers par d'autres mécanismes (voir les Références [\[54\]](#), [\[55\]](#) et [\[60\]](#)). Ces agents cancérogènes peuvent

induire leurs effets (menant à un cancer) lors d'une exposition répétée entraînant une interférence prolongée avec des processus homéostatiques conduisant à une prolifération cellulaire irréversible et incontrôlée. L'estimation du risque cancérigène des produits chimiques non génotoxiques est compliquée par:

- la diversité des modes d'action;
- la spécificité des tissus et des espèces; et
- l'absence de méthodes d'essai actuellement validées.

La réalisation d'un essai de cancérogénicité chez les rongeurs pose de nombreux défis pratiques (voir 6.1). Par conséquent, il convient de réaliser une évaluation des risques toxicologiques conformément à l'ISO 10993-17.

Si un constituant du dispositif médical n'est pas génotoxique et si les données de cancérogénicité ne sont pas disponibles, alors une dose tolérable (TI) basée sur des données de toxicité systémique subchronique ou chronique peut être utilisée pour évaluer le risque de cancérogénicité. Si les données disponibles sont insuffisantes pour établir une TI, le TTC peut être utilisé pour estimer le risque conformément à l'ISO 10993-17. Des publications récentes indiquent que les TTC basés sur la classe de Cramer sont protecteurs pour les agents cancérigènes non génotoxiques (voir la Référence [62]).

NOTE 1 Les cancérogènes non génotoxiques comportent des seuils au-dessous desquels le risque de cancer est peu probable (voir la Référence [61]).

NOTE 2 Les approches de prédiction de la cancérogénicité non génotoxique sont activement en cours d'étude (par exemple, Références [58] et [60]).

NOTE 3 Des exemples de cancérogènes non génotoxiques peuvent être trouvés dans le matériau supplémentaire de la Référence [62].

7 Évaluation de la toxicité sur la reproduction et de la toxicité sur le développement

7.1 Généralités

L'évaluation de la toxicité sur la reproduction doit être prise en compte pour les dispositifs médicaux destinés à être utilisés chez des individus en âge de reproduction dans l'une des conditions suivantes:

- les dispositifs médicaux qui sont en contact direct ou indirect, prolongé ou à long terme, avec des organes reproducteurs ou des gamètes;
- les dispositifs médicaux qui sont en contact in vitro prolongé ou à long terme avec des gamètes ou des tissus reproducteurs (par exemple, les dispositifs utilisés dans des techniques de procréation médicalement assistée), en tenant compte de l'influence de la température;
- les dispositifs médicaux qui ont une utilisation prolongée ou à long terme et contiennent des substances toxiques sur la reproduction connues ou présumées (par exemple, les matériaux ayant un effet néfaste connu sur la reproduction);
- les dispositifs médicaux qui sont résorbables ou durcis in situ, et sont à proximité immédiate des organes reproducteurs, quelle que soit la durée du contact; ou
- les matériaux qui n'ont pas été utilisés dans un dispositif commercialisé légalement, pour un usage similaire prévu.

NOTE 1 Le terme "matériau" désigne le matériau constitutif, les additifs prévus ou les résidus de processus, ou une combinaison des trois.

NOTE 2 Une utilisation prévue similaire signifie que la catégorie de la nature de contact et la catégorie de la durée de contact sont identiques; et le niveau de risque du dispositif médical est considéré comme identique ou inférieur à celui du dispositif médical commercialisé légalement. Outre la catégorie de contact et la durée de contact, les facteurs supplémentaires à prendre en compte dans la détermination du niveau de risque du dispositif médical incluent: le type et la quantité de matériau, la composition du matériau, la fréquence de contact du dispositif médical, la nature ou le degré de contact tissulaire avec le dispositif et la population d'utilisateurs.

L'évaluation de la toxicité sur le développement doit être prise en compte pour:

- les dispositifs étant en contact direct ou indirect, prolongé ou à long terme, avec des embryons ou des fœtus;
- les dispositifs médicaux destinés à une utilisation prolongée ou à long terme chez les enfants en bas âge et contenant des substances toxiques sur le développement connues ou présumées [par exemple, les perturbateurs endocriniens conformément à l'[Annexe F](#), le plomb (Pb)]; il convient de prendre également en considération l'exposition potentielle à un dispositif médical en contact avec des femmes allaitantes;
- les dispositifs qui sont résorbables ou durcis in situ, et qui sont à proximité immédiate des organes reproducteurs, quelle que soit la durée du contact; ou
- les matériaux qui n'ont pas été utilisés dans un dispositif médical commercialisé légalement, pour un usage équivalent prévu.

7.2 Méthodes d'évaluation

Il convient d'évaluer les risques sur la reproduction et le développement:

- a) au moyen d'une évaluation toxicologique du risque fondée sur la caractérisation chimique, conformément à l'ISO 10993-17 et l'ISO 10993-18^[Z]; ou
- b) en réalisant des essais relatifs au développement et à la reproduction comme décrit dans l'[Annexe G](#).

Les méthodes d'essai biologique actuellement utilisées pour évaluer la toxicité sur la reproduction et la toxicité sur le développement concernent des substances isolées et ne sont pas validées pour les mélanges (par exemple, les extraits de dispositifs médicaux). L'évaluation des dispositifs médicaux doit d'abord prendre en compte une évaluation des risques toxicologiques centrée sur la toxicité sur la reproduction et sur la toxicité sur le développement conformément à l'ISO 10993-17. Les estimations de l'exposition peuvent être déterminées par une caractérisation chimique décrite dans l'ISO 10993-18^[Z].

Les estimations de l'exposition peuvent également être améliorées par:

- des études sur les substances relargables, ou
- des études avec simulation d'utilisation, ou
- des études des cinétiques de libération

effectuées conformément à l'ISO 10993-18^[Z].

S'il est déterminé que la quantité d'un produit toxique sur la reproduction et le développement dans le dispositif médical est supérieure aux limites acceptables, la présence du produit toxique doit être soigneusement prise en compte pour la maîtrise des risques, dans la mesure du possible, et dans l'analyse bénéfices/risques dans le dossier (global) de gestion des risques, conformément à l'ISO 14971.

Il convient de tenir compte des facteurs suivants dans l'évaluation des risques:

- une évaluation du potentiel reproductif de la population concernée (dispositifs médicaux utilisés au début de l'âge adulte ou sur des individus en âge de procréer);
- une évaluation spécifique des données de la toxicité sur la reproduction, le cas échéant;
- le potentiel d'exposition des tissus reproducteurs, de la progéniture en développement ou du nourrisson, y compris les informations de caractérisation chimique disponibles conformément à l'ISO 10993-18^[Z] et les études toxicocinétiques disponibles conformément à l'ISO 10993-16^[6];
- les caractéristiques physiques des dispositifs médicaux, en tenant compte de l'influence de la température;
- les informations disponibles sur la génotoxicité des dispositifs médicaux;
- les antécédents d'utilisation clinique;