NORME INTERNATIONALE

ISO 10993-10

Troisième édition
2010-08-01

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée

Biological evaluation of medical devices —

Part 10: Tests for irritation and skin sensitization

Numéro de référence
ISO 10993-10:2010(F)

© ISO 2010

PDF – Exonération de responsabilité

Le présent fichier PDF peut contenir des polices de caractères intégrées. Conformément aux conditions de licence d'Adobe, ce fichier peut être imprimé ou visualisé, mais ne doit pas être modifié à moins que l'ordinateur employé à cet effet ne bénéficie d'une licence autorisant l'utilisation de ces polices et que celles-ci y soient installées. Lors du téléchargement de ce fichier, les parties concernées acceptent de fait la responsabilité de ne pas enfreindre les conditions de licence d'Adobe. Le Secrétariat central de l'ISO décline toute responsabilité en la matière.

Adobe est une marque déposée d'Adobe Systems Incorporated.

Les détails relatifs aux produits logiciels utilisés pour la création du présent fichier PDF sont disponibles dans la rubrique General Info du fichier; les paramètres de création PDF ont été optimisés pour l'impression. Toutes les mesures ont été prises pour garantir l'exploitation de ce fichier par les comités membres de l'ISO. Dans le cas peu probable où surviendrait un problème d'utilisation, veuillez en informer le Secrétariat central à l'adresse donnée ci-dessous.



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2010

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, 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 et les microfilms, sans l'accord écrit de l'ISO à l'adresse ci-après ou du comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax + 41 22 749 09 47
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 Principes généraux — Approche par étapes 4

5 Considérations préalables aux essais 5
5.1 Généralités 5
5.2 Types de matériaux 5
5.3 Informations sur la composition chimique 6

6 Essais d'irritation 6
6.1 Essais d'irritation in vitro 6
6.2 Essais d'irritation in vivo — Facteurs à prendre en considération lors de la conception et du choix des essais in vivo 7
6.3 Essai d'irritation chez l'animal 8
6.4 Essai de réactivité intracutanée (intradermique) chez l'animal 12
6.5 Essai d'irritation de la peau humaine 15

7 Essais de sensibilisation de la peau 16
7.1 Choix des méthodes d'essai 16
7.2 Essai local sur le ganglion lymphatique chez la souris (LLNA) 16
7.3 Essais sur cobaye pour la détection d'une sensibilisation de la peau 19
7.4 Facteurs importants permettant d'influencer l'issue de l'essai 20
7.5 Essai de maximalisation sur cobaye (GPMT) 21
7.6 Essai sous système occlusif (Essai de Buehler) 24

8 Facteurs clés pour l'interprétation des résultats d'essai 27

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

Annexe B (normative) **Essais d'irritation particuliers** 30

Annexe C (normative) **Essai d'irritation de la peau sur l'Homme** 46

Annexe D (informative) **Essai d'irritation de la peau in vitro** 50

Annexe E (informative) **Méthode de préparation d'extraits à partir de matériaux d'essai polymériques** 56

Annexe F (informative) **Informations générales** 59

Bibliographie 63

© ISO 2010 – Tous droits réservés

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les Normes internationales sont rédigées conformément aux règles données dans les Directives ISO/CEI, Partie 2.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les Normes internationales. Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence.

L'ISO 10993-10 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

Cette troisième édition annule et remplace la deuxième édition (ISO 10993-10:2002), qui a fait l'objet d'une révision technique.

L'ISO 10993 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*:

— *Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

— *Partie 2: Exigences relatives à la protection des animaux*

— *Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction*

— *Partie 4: Choix des essais pour les interactions avec le sang*

— *Partie 5: Essais concernant la cytotoxicité in vitro*

— *Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*

— *Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*

— *Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*

— *Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée*

— *Partie 11: Essais de toxicité systémique*

— *Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*

— *Partie 13: Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères*

 © ISO 2010 – Tous droits réservés

— *Partie 14: Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques*

— *Partie 15: Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages*

— *Partie 16: Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables*

— *Partie 17: Établissement des limites admissibles des substances relargables*

— *Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*

— *Partie 19: Caractérisations physicochimique, morphologique et topographique des matériaux* [Spécification technique]

— *Partie 20: Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux* [Spécification technique]

© ISO 2010 – Tous droits réservés

Introduction

La présente partie de l'ISO 10993 évalue les risques éventuels dus au contact des produits chimiques libérés par des dispositifs médicaux pouvant provoquer une irritation de la peau et des muqueuses, une irritation des yeux ou une sensibilisation de la peau.

Certains matériaux contenus dans ces dispositifs médicaux ont fait l'objet d'essais, et le risque d'irritation ou de sensibilisation de la peau ou des muqueuses qu'ils présentent a été documenté. D'autres matériaux et leurs constituants chimiques n'ont pas fait l'objet d'essais et peuvent induire des effets indésirables lorsque des tissus humains sont en contact avec ceux-ci. Il incombe au fabricant d'évaluer les effets indésirables potentiels de chaque dispositif avant de le commercialiser.

Traditionnellement, des essais sur les petits animaux sont effectués avant les essais sur l'être humain afin d'aider à prévoir la réaction chez l'Homme. Plus récemment, des essais in vitro ainsi que des essais sur l'être humain ont été introduits comme compléments ou alternatives. Malgré les progrès réalisés et les efforts considérables déployés dans ce sens, l'examen des résultats suggère qu'à ce jour aucun essai in vitro satisfaisant n'a été conçu pour écarter le besoin d'essais in vivo. Lorsque c'est possible, le recours préliminaire à des méthodes in vitro est encouragé dans le but d'orienter préalablement les essais sur les animaux. Afin de réduire le nombre d'animaux utilisés, la présente partie de l'ISO 10993 utilise une approche par étapes, avec examen et analyse des résultats d'essais à chaque stade. Des essais sur les animaux sont généralement nécessaires avant de réaliser des essais sur l'être humain.

Ces études sont destinées à être menées en recourant aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et en conformité avec la réglementation relative au bien-être des animaux. L'analyse statistique de données est recommandée et il convient de l'utiliser chaque fois que cela s'avère nécessaire.

La présente partie de l'ISO 10993 est destinée à être utilisée par des professionnels, dûment qualifiés sur la base d'une formation théorique et pratique, qui sont capables d'interpréter ses exigences et de juger des résultats de l'évaluation pour chaque dispositif médical, en tenant compte de tous les facteurs pertinents pour le dispositif, de son utilisation prévue et des connaissances actuelles du dispositif médical fournies par l'analyse de la littérature scientifique et par une expérience clinique antérieure.

Les essais inclus dans la présente partie de l'ISO 10993 constituent des outils importants pour la mise au point de produits sûrs, à condition qu'ils soient réalisés et interprétés par un personnel entraîné.

La présente partie de l'ISO 10993 est fondée sur de nombreuses normes et directives, y compris les lignes directrices de l'OCDE, la pharmacopée des États-Unis et la pharmacopée européenne. Elle vise à constituer le document de référence de base pour la sélection et la conduite des essais permettant d'évaluer les réactions d'irritation et de sensibilisation dermique se rapportant à la sécurité des matériaux et des dispositifs médicaux.

© ISO 2010 – Tous droits réservés

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 10:
Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 décrit le mode opératoire pour l'évaluation du potentiel des dispositifs médicaux et de leurs matériaux constitutifs à provoquer une irritation et une sensibilisation de la peau.

La présente partie de l'ISO 10993 comprend

a) des considérations préalablement aux essais relatives à l'irritation, y compris des méthodes *in silico* et in vitro d'exposition dermique,

b) des informations détaillées relatives aux procédures d'essai in vivo (irritation et sensibilisation), et

c) des facteurs clés pour l'interprétation des résultats.

Des instructions sont fournies dans l'Annexe A en vue de la préparation des matériaux, notamment pour les essais précités. L'Annexe B décrit plusieurs essais d'irritation spéciaux pour l'application de dispositifs médicaux dans des zones autres que la peau.

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application 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 10993-1:2009, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque*

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

ISO 10993-9, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*

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

ISO 10993-13, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 13: Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères*

ISO 10993-14, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 14: Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques*

© ISO 2010 – Tous droits réservés

ISO 10993-15, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 15: Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages*

ISO 10993-18, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 18: Caractérisation chimique des matériaux*

ISO 14155-1, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Partie 1: Exigences générales*

ISO 14155-2, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Partie 2: Plans d'investigation clinique*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 10993-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1
allergène
sensibilisant
substance ou matériau capable d'induire une réaction d'hypersensibilité spécifique lors d'un contact répété avec cette substance/ce matériau

3.2
blanc
excipient d'extraction ne contenant pas le matériau d'essai, contenu dans un récipient identique à celui contenant le matériau d'essai et soumis à des conditions identiques à celles auxquelles est soumis le matériau d'essai au cours de son extraction

NOTE Le but du témoin blanc est d'évaluer les effets de confusion possibles dus au récipient d'extraction, à l'excipient et au processus d'extraction.

3.3
application déclenchante
élucidation
processus suivant la phase d'induction au cours de laquelle on évalue les réponses immunologiques d'un individu résultant d'expositions répétées au matériau inducteur

3.4
dose
dosage
quantité d'échantillon d'essai administrée (par exemple masse, volume) exprimée par unité de poids ou de surface du corps

NOTE Les termes sont souvent utilisés de manière interchangeable (plus communément dosage).

3.5
érythème
rougissement de la peau ou d'une muqueuse

3.6
escarre
croûte ou lividité de la peau

3.7
extrait
liquide ou suspension résultant de l'exposition d'un matériau d'essai ou d'un matériau témoin à un solvant dans des conditions contrôlées

 © ISO 2010 – Tous droits réservés

3.8
induction
processus aboutissant à la génération de novo d'une réactivité accrue de la réponse immunitaire d'un individu à un matériau spécifique

3.9
irritant
agent provoquant une irritation

3.10
irritation
réaction inflammatoire non spécifique localisée à une application unique, répétée ou continue d'une substance/d'un matériau

NOTE L'irritation de la peau est une réaction réversible et se caractérise principalement par un érythème (rougeur) de la peau.

3.11
nécrose
mort de cellules en raison directe de modifications irréversibles provoquées par une blessure ou une maladie

NOTE Il convient d'être conscient qu'il y aura une régénération des tissus aboutissant soit à une restauration fonctionnelle totale, soit à la formation d'une cicatrice.

3.12
témoin négatif
matériau ou substance bien caractérisé(e) qui, soumis(e) à essai conformément à un mode opératoire spécifique, démontre l'aptitude du mode opératoire à conduire à une réponse reproductible, judicieusement négative, inactive ou minimale vis-à-vis d'un système d'essai particulier

NOTE Dans la pratique, les témoins négatifs comprennent les blancs, les excipients/solvants et les matériaux de référence.

3.13
œdème
gonflement dû à l'infiltration anormale de fluide dans les tissus

3.14
témoin positif
matériau ou substance bien caractérisé(e), qui, soumis(e) à essai conformément à une méthode d'essai spécifique, démontre l'aptitude du système d'essai à conduire à une réponse reproductible, judicieusement positive ou réactive vis-à-vis du système d'essai particulier

3.15
corrosion de la peau
production de lésions irréversibles de la peau, sous forme de nécrose visible sur l'épiderme et dans le derme, en réaction à l'application d'un échantillon d'essai

EXEMPLE L'action d'un composant/produit chimique/échantillon d'essai provoquant une **ulcération** (3.19) de la peau.

3.16
sensibilisation cutanée
dermatite allergique de contact
réaction cutanée à médiateurs immunologiques à une substance

NOTE Chez l'homme, les réactions peuvent être caractérisées par un prurit, un érythème, un œdème, des papules, des vésicules, des bulles ou une combinaison de ceux-ci. Pour d'autres espèces, les réactions peuvent être différentes et seuls l'érythème et l'œdème peuvent être visibles.

© ISO 2010 – Tous droits réservés

3.17
matériau d'essai
matériau, dispositif, partie ou composant de dispositif qui est échantillonné pour la conduite d'essais biologiques ou chimiques

3.18
échantillon d'essai
matériau, dispositif, partie de dispositif, composant, extrait ou partie de celui-ci qui est soumis à des essais biologiques ou chimiques ou à une évaluation

3.19
ulcération
plaie ouverte correspondant à une perte de tissus superficiels

3.20
excipient
liquide utilisé pour humidifier, diluer, mettre en suspension, extraire ou dissoudre le matériau/la substance d'essai

4 Principes généraux — Approche par étapes

Les méthodes disponibles pour les essais d'irritation et de sensibilisation ont été mises au point spécifiquement afin de déceler une irritation de la peau et d'une muqueuse, et une sensibilisation cutanée potentielle. Ces essais ne permettent généralement pas de prédire les autres types d'effets indésirables. Pour les dispositifs médicaux utilisés comme implants ou dispositifs de communication externes, l'approche de l'application par des essais intradermiques est plus pertinente et, de fait, les essais intracutanés tels que décrits en 6.4 doivent être utilisés pour la détection des irritations.

La présente partie de l'ISO 10993 préconise une approche qui peut être composée d'une ou de plusieurs étapes prenant en compte les critères suivants:

a) la caractérisation du matériau d'essai, incluant une caractérisation chimique et l'analyse de l'échantillon d'essai conformément aux principes généraux décrits dans l'ISO 10993-9, l'ISO 10993-13, l'ISO 10993-14, l'ISO 10993-15 et l'ISO 10993-18;

b) la revue de la littérature, incluant l'évaluation des caractéristiques chimiques et physiques, ainsi que des informations sur les risques d'irritation et de sensibilisation de chaque composant du matériau d'essai, ainsi que des produits chimiques et des matériaux structurellement associés;

c) conformément à l'ISO 10993-2, des essais in vitro, doivent être envisagés de préférence aux essais in vivo qu'ils sont destinés à remplacer, chaque fois que de nouveaux essais in vitro sont validés scientifiquement et deviennent raisonnablement disponibles en pratique. Pour l'évaluation de l'irritation et de la corrosion de la peau, il existe des solutions de remplacement in vitro, tandis qu'il n'existe actuellement aucun essai in vitro validé et accepté à l'échelle internationale permettant de détecter les sensibilisants;

d) des essais in vivo sur les animaux: pour garantir la reproductibilité et la sensibilité, le laboratoire d'essai doit réaliser un essai d'irritation et de sensibilisation de la peau sur une substance témoin positive afin de valider le système d'essai et de démontrer une réaction positive. Cependant, pour les essais de sensibilisation chez le cobaye, lorsque la cohérence a été démontrée sur une période de six mois ou plus, il n'est pas nécessaire d'inclure un témoin positif dans chaque essai, mais il est permis d'en réaliser à des intervalles réguliers qui ne doivent pas dépasser six mois;

NOTE 1 Pour l'instant, la sensibilisation ne peut être déterminée que par des essais in vivo. Cela peut être accompli en utilisant l'essai local sur le ganglion lymphatique (LLNA) sur des souris, l'essai sous système occlusif sur des cobayes ou l'essai de maximalisation sur cobaye (GPMT). Pour les produits chimiques simples, l'essai LLNA est actuellement l'essai préféré pour déterminer le potentiel de sensibilisation. Voir Références [69] [88] [90].

 © ISO 2010 – Tous droits réservés