NORME INTERNATIONALE

ISO 10993-23

Première édition
2020-01

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 23: Essais d'irritation

Biological evaluation of medical devices —

Part 23: Tests for irritation

Numéro de référence
ISO 10993-23:2021(F)

© ISO 2021



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2021

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 ..... **v**
Introduction ..... **vi**
1 Domaine d'application **1**
2 Références normatives **1**
3 Termes et définitions **2**
4 Principes généraux — Approche par étapes **3**
5 Considérations préalables aux essais **4**
5.1 Généralités 4
5.2 Types de matériaux 5
5.2.1 Considérations préliminaires 5
5.2.2 Céramiques, métaux et alliages 5
5.2.3 Polymères 5
5.2.4 Matériaux d'origine biologique 5
5.3 Informations sur la composition chimique 5
5.3.1 Généralités 5
5.3.2 Sources de données existantes 6
6 Essais d'irritation *in vitro* **6**
6.1 Généralités 6
6.2 Modèle d'épiderme humain reconstruit ***in vitro*** ***6***
6.2.1 Système d'essai — Modèle d'épiderme humain reconstruit 6
6.2.2 Principe de la méthode 7
6.2.3 Modèle de prédiction 8
6.3 Matériaux 8
6.3.1 Modèles d'épiderme humain reconstruit — Description du produit 8
6.3.2 Préparation des extraits des dispositifs médicaux 9
6.4 Méthodes 9
6.4.1 Généralités 9
6.4.2 Mode opératoire d'essai 10
6.4.3 Milieux et réactifs 11
6.4.4 Préparation des échantillons d'essai et témoins 11
6.5 Considérations relatives aux performances de l'essai 12
6.5.1 Réception des tissus d'épiderme humain reconstitué 12
6.5.2 Préparation et pré-incubation 12
6.6 Application de l'échantillon d'essai et rinçage 12
6.6.1 Généralités 12
6.6.2 Préparation 13
6.6.3 Exposition des extraits d'essai et témoins 13
6.7 Essai MTT pour la détermination de la viabilité tissulaire RhE après la période d'exposition 14
6.7.1 Incubation MTT et extraction à l'isopropanol 14
6.7.2 Mesures de l'absorbance 14
6.8 Critères d'acceptation des essais 15
6.9 Étapes de calcul des données 15
6.9.1 Généralités 15
6.9.2 Témoin isopropanol du bruit de fond pour la DO de l'essai RhE 15
6.9.3 Témoins traités au DPBS ou PBS négatifs 16
6.9.4 Témoin positif 16
6.9.5 Extrait soumis à essai et véhicules témoins 16
6.10 Interprétation des données — Modèle de prédiction 16
6.11 Fiche de documentation de la méthode 17
6.12 Rapport d'essai 17
7 Essais d'irritation *in vivo* **17**

© ISO 2021 – Tous droits réservés

7.1 Généralités ... 17
7.2 Essai d'irritation chez l'animal par exposition cutanée ... 18
7.2.1 Principe ... 18
7.2.2 Matériaux d'essai ... 18
7.2.3 Animaux et leur hébergement ... 19
7.2.4 Mode opératoire d'essai ... 19
7.2.5 Observation des animaux ... 21
7.2.6 Évaluation des résultats ... 21
7.2.7 Rapport d'essai ... 23
7.3 Essai d'irritation chez l'animal par administration intracutanée (intradermique) ... 23
7.3.1 Introduction ... 23
7.3.2 Matériaux exclus de l'essai ... 23
7.3.3 Échantillon d'essai ... 23
7.3.4 Animaux et leur hébergement ... 24
7.3.5 Mode opératoire d'essai ... 24
7.3.6 Observation des animaux ... 25
7.3.7 Évaluation des résultats ... 26
7.3.8 Rapport d'essai ... 26

8 Essai d'irritation de la peau sur l'homme ... 27
8.1 Introduction ... 27
8.2 Considérations préliminaires ... 27

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

Annexe B (informative) **Liste de contrôle de la méthode d'essai pour les essais d'irritation *in vitro* utilisant des modèles d'épiderme humain reconstruit ... 30**

Annexe C (informative) **Exemple de Fiche de documentation de la méthode pour les modèles d'épiderme humain reconstruit ... 32**

Annexe D (normative) **Essais d'irritation particuliers ... 37**

Annexe E (normative) **Essai d'irritation de la peau humaine ... 54**

Annexe F (informative) **Informations générales sur les essais d'irritation ... 58**

Bibliographie ... 60

 © ISO 2021 – 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 (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

L'attention est attirée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou dans la liste des déclarations de brevets reçues par l'ISO (voir www.iso.org/brevets).

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir le lien suivant : www.iso.org/iso/fr/avant-propos.

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

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 2021 – Tous droits réservés

Introduction

Le présent document évalue les dangers éventuels dus au contact des dispositifs médicaux pouvant provoquer une irritation.

Certains matériaux contenus dans ces dispositifs médicaux ont fait l'objet d'essais, et le risque d'irritation de la peau ou des muqueuses qu'ils présentent a été démontré. D'autres matériaux et leurs constituants chimiques n'ont pas fait l'objet d'essais et peuvent induire des effets indésirables lorsqu'ils sont en contact avec des tissus humains. Le fabricant est donc tenu d'évaluer les effets indésirables potentiels de chaque dispositif avant de le commercialiser.

Le potentiel d'irritation d'un dispositif médical ou de ses composants peut être prédit soit par un essai d'irritation *in vivo* chez l'animal, soit par un essai d'irritation *in vitro* s'il est qualifié pour une utilisation avec des dispositifs médicaux.

L'ISO 10993-2 traite de la protection des animaux dans le cadre de l'expérimentation animale pour l'évaluation biologique des dispositifs médicaux ; elle met ainsi l'accent sur les « 3 R » que sont le remplacement, la réduction et le raffinement des études sur l'animal. Le présent document décrit les essais *in vitro* ou *in vivo* permettant de déterminer la propriété irritante des dispositifs médicaux, des matériaux ou de leurs extraits. Les essais *in vitro* sont à préférer aux essais *in vivo* lorsqu'ils ont été dûment validés et qu'ils fournissent des informations aussi pertinentes que celles des essais *in vivo* (ISO 10993-1 et ISO 10993-2).

Traditionnellement, des essais sur les petits animaux sont effectués avant les essais sur l'être humain afin d'aider à prévoir la réaction chez l'homme. Plus récemment, des essais *in vitro* ainsi que des essais sur l'être humain ont été introduits comme compléments ou alternatives. Pour les essais d'irritation de la peau concernant des produits chimiques purs, des essais *in vitro* ont été élaborés à l'aide de modèles d'épiderme humain reconstruit (RhE)[31]. La méthode a été adaptée pour détecter les produits chimiques irritants présents dans les extraits des dispositifs médicaux. Les résultats d'une grande étude interlaboratoires portant sur deux types de modèles RhE peuvent également être utilisés pour déceler la présence de produits chimiques irritants dans les matériaux polymériques [polychlorure de vinyle (PVC) et silicone] communément utilisés dans la fabrication de dispositifs médicaux[6]. Il a été démontré que cette méthode présente une sensibilité équivalente pour détecter de faibles concentrations de certains composés fortement irritants comparée aux essais épicutanés sur l'être humain et aux essais intradermiques sur le lapin[14]. Une approche par étapes pour les essais d'irritation peut donc démarrer avec le modèle RhE *in vitro*.

Les modèles RhE développés et validés sont appropriés pour prédire la réaction d'irritation du tissu cutané. Il est recommandé d'explorer l'utilisation d'autres modèles *in vitro* alternatifs pour évaluer le potentiel d'irritation pour les applications épithéliales des muqueuses ou des yeux.

Il est prévu que, pour les soumissions aux autorités réglementaires, ces études soient menées conformément aux principes des BPL ou de l'ISO/IEC 17025 selon les règles applicables au pays concerné, et qu'elles soient conformes aux réglementations relatives à la protection des animaux. L'analyse statistique de données est recommandée et peut être utilisée chaque fois que cela s'avère nécessaire.

Le présent document est destiné à être utilisé par les professionnels, qualifiés par une formation et une expérience appropriées, capables d'interpréter ses exigences et de juger des conclusions de l'évaluation pour chaque dispositif médical, en tenant compte de tous les facteurs concernant le dispositif, son emploi prévu et les connaissances en cours sur le dispositif médical apportées par la consultation de la littérature scientifique et des expériences cliniques antérieures.

Les essais inclus dans le présent document constituent des outils importants pour la mise au point de produits sûrs, à condition qu'ils soient réalisés et interprétés par un personnel qualifié.

Le présent document est fondé sur de nombreuses normes et directives, y compris les lignes directrices (LD) relatives aux essais de l'OCDE, la pharmacopée des États-Unis[40] et la pharmacopée européenne[39]. Il vise à constituer le document de référence de base pour la sélection et la conduite des

 © ISO 2021 – Tous droits réservés

essais permettant d'évaluer les réactions d'irritation se rapportant à la sécurité des matériaux et des dispositifs médicaux.

Des instructions sont fournies dans l'Annexe A (normative) en vue de la préparation des matériaux, notamment pour les essais précités. L'Annexe D (normative) décrit plusieurs essais d'irritation *in vivo* spécifiques pour l'application de dispositifs médicaux dans des zones autres que la peau. En complément, l'Annexe E (normative) fournit des informations pour la conduite des essais d'irritation cutanée sur l'être humain.

© ISO 2021 – Tous droits réservés

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 23:
Essais d'irritation

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie le mode opératoire pour l'évaluation du potentiel des dispositifs médicaux et de leurs matériaux constitutifs à provoquer une irritation. Les essais sont conçus pour prédire et classer le potentiel d'irritation des dispositifs médicaux, des matériaux ou de leurs extraits conformément à l'ISO 10993-1 et à l'ISO 10993-2.

Le présent document comprend :

— les considérations préalables à la réalisation des essais d'irritation, y compris des méthodes *in silico* et *in vitro* d'exposition cutanée ;

— les informations détaillées relatives aux modes opératoires d'essai d'irritation *in vitro* et *in vivo* ;

— les facteurs clés pour l'interprétation des résultats.

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

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

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

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

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

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

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

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

ISO 14155, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonne pratique clinique*

OCDE 404, Effet irritant/corrosif aigu sur la peau

© ISO 2021 – Tous droits réservés

OCDE 439, Irritation cutanée in vitro : Essai sur épiderme humain reconstitué

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes :

— IEC Electropedia : disponible à l'adresse http://www.electropedia.org/

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

3.1
blanc
solution préparée de la même manière que la solution de dosage mais ne contenant pas l'analyte

[SOURCE: : ISO 10136-1:1993, 3.8, modifiée — le terme « solution d'essai à blanc » a été remplacé par « blanc ».]

3.2
dose
dosage
quantité d'*échantillon d'essai* (3.14) administrée (par exemple masse, volume) exprimée par unité de poids ou de surface du corps

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

3.3
érythème
rougissement de la peau ou d'une muqueuse

3.4
escarre
croûte ou lividité de la peau

3.5
extrait
liquide ou suspension résultant de l'exposition d'un matériau d'essai ou d'un matériau témoin à un *véhicule* (3.16) d'extraction dans des conditions contrôlées

3.6
irritant
agent provoquant une *irritation* (3.7)

3.7
irritation
réaction inflammatoire non spécifique localisée à une application unique, répétée ou continue d'une substance/d'un matériau

Note 1 à l'article: L'irritation de la peau est une réaction réversible et se caractérise principalement par un *érythème* (3.3) (rougeur) et un gonflement de la peau [*œdème* (3.9)].

3.8
nécrose
mort de cellules en raison directe de modifications irréversibles provoquées par une blessure ou une maladie

Note 1 à l'article: Il y aura une régénération des tissus aboutissant soit à une restauration fonctionnelle totale, soit à la formation d'une cicatrice.

© ISO 2021 – Tous droits réservés

3.9
témoin négatif
matériau et/ou substance bien caractérisés qui, lors d'essais réalisés selon un mode opératoire spécifique, démontrent l'aptitude du mode opératoire à fournir une réponse négative reproductible, non réactive ou minimale lors de l'expérimentation

Note 1 à l'article: Dans la pratique, les témoins négatifs comprennent les *blancs* (3.1), les *véhicules* (3.16)/solvants et les produits de référence.

3.10
œdème
gonflement dû à l'infiltration anormale de fluide dans le tissu

3.11
témoin positif
matériau ou substance bien caractérisé(e), qui, soumis(e) à essai conformément à une méthode d'essai spécifique, démontre l'aptitude du système d'essai à conduire à une réponse reproductible, judicieusement positive ou réactive vis-à-vis du système d'essai particulier

3.12
corrosion de la peau
production de lésions irréversibles de la peau, sous forme de *nécrose* (3.8) visible sur l'épiderme et dans le derme, en réaction à l'application d'un *échantillon d'essai* (3.14)

EXEMPLE L'action d'un composant, d'un produit chimique ou d'un échantillon d'essai provoquant une ulcération (voir 3.15) de la peau.

3.13
matériau d'essai
matériau, dispositif, partie ou composant de dispositif qui est échantillonné pour la conduite d'essais biologiques ou chimiques

3.14
échantillon d'essai
matériau, dispositif, partie de dispositif, composant, *extrait* (3.5) ou partie de celui-ci qui est soumis à des essais biologiques ou chimiques ou à une évaluation

3.15
ulcération
plaie ouverte correspondant à une perte de tissus superficiels

3.16
véhicule
liquide utilisé pour humidifier, diluer, mettre en suspension, extraire ou dissoudre le matériau/la substance d'essai

3.17
véhicule témoin
véhicule (3.16) d'extraction ne contenant pas le *matériau d'essai* (3.13), contenu dans un récipient identique à celui contenant le matériau d'essai et soumis à des conditions identiques à celles auxquelles est soumis le matériau d'essai au cours de son extraction

Note 1 à l'article: Le but du véhicule témoin est d'évaluer les interférences possibles liées au récipient d'extraction, au véhicule et au processus d'extraction.

4 Principes généraux — Approche par étapes

Les méthodes disponibles pour les essais d'irritation ont été mises au point spécifiquement afin de déceler un risque potentiel d'irritation de la peau et d'une muqueuse. Ces essais ne permettent généralement pas de prédire les autres types d'effets indésirables, tels que la sensibilisation. Historiquement, les

© ISO 2021 – Tous droits réservés