NORME INTERNATIONALE

ISO 10993-3

Troisième édition
2014-10-01

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

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

Biological evaluation of medical devices —

Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

Numéro de référence
ISO 10993-3:2014(F)

© ISO 2014



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2014

Droits de reproduction réservés. Sauf indication contraire, 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, l'affichage sur l'internet ou sur un Intranet, sans autorisation écrite préalable. Les demandes d'autorisation peuvent être adressées 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 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 Exigences applicables aux stratégies d'essais ... **2**
4.1 Généralités ... 2
4.2 Exigences supplémentaires applicables aux essais de cancérogénicité ... 3
4.3 Exigences supplémentaires applicables aux essais de toxicité sur la reproduction ... 4

5 Essais de génotoxicité ... **4**
5.1 Généralités ... 4
5.2 Stratégie d'essai ... 4
5.3 Préparation des échantillons ... 7

6 Essais de cancérogénicité ... **7**
6.1 Généralités ... 7
6.2 Stratégie d'évaluation ... 8
6.3 Préparation des échantillons ... 9
6.4 Méthodes d'essai ... 9

7 Essais concernant la toxicité sur la reproduction et le développement ... **10**
7.1 Généralités ... 10
7.2 Stratégie d'essai ... 10
7.3 Préparation des échantillons ... 11
7.4 Méthodes d'essai ... 11

8 Rapport d'essai ... **12**

Annexe A (informative) **Lignes directrices pour le choix d'un mode opératoire de préparation des échantillons pour essai appropriés pour les essais de génotoxicité** ... **13**

Annexe B (informative) **Logigramme relatif à l'évaluation de suivi** ... **23**

Annexe C (informative) **Justification des systèmes d'essai** ... **24**

Annexe D (informative) **Systèmes d'essai de transformation cellulaire** ... **26**

Annexe E (normative) **Prise en compte des études de cancérogénicité effectuées en tant qu'études d'implantation** ... **27**

Annexe F (informative) **Essais d'embryotoxicité *in vitro*** ... **28**

Bibliographie ... **30**

© ISO 2014 – 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 noter 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 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. 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/patents).

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.

Le comité chargé de l'élaboration du présent document est l'ISO/TC 194.

Cette troisième édition de l'ISO 10993-3 annule et remplace la deuxième édition (ISO 10993-3:2003), qui a fait l'objet d'une révision technique.

Les principales modifications techniques sont les suivantes:

a) modification de la stratégie d'essai à laquelle s'ajoutent un essai *in vivo* et une évaluation de suivi;

b) ajout d'une nouvelle Annexe A «Lignes directrices pour le choix d'un mode opératoire de préparation des échantillons pour essai appropriée pour les essais de génotoxicité»;

c) ajout d'un autre essai *in vitro* et *in vivo* pour évaluer le potential génotoxique de dispositifs médicaux;

d) ajout d'une nouvelle Annexe B «Logigramme relatif à l'évaluation de suivi»;

e) Modification du titre de l'Annexe E par «Prise en compte des études de cancérogénicité effectuées en tant qu'études d'implantation» et de sa portée (normative);

f) ajout d'une nouvelle Annexe F «Essais d'embryotoxicité *in vitro*».

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 concernant 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*

 © ISO 2014 – Tous droits réservés

— *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*

— *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]

La partie suivante est en cours de préparation:

— *Partie 33: Complément à l'*ISO 10993-3:— *Lignes directrices relatives aux essais d'évaluation de la génotoxicité* [Rapport technique]

Les définitions suivantes s'appliquent afin de comprendre comment mettre en œuvre une Norme internationale ISO et d'autres documents normatifs ISO (TS, PAS, IWA):

— «doit» indique une exigence;

— «il convient que» indique une recommandation;

— «il est admis que» sert à indiquer que quelque chose est autorisé;

— «il est possible que» indique que quelque chose est possible, par exemple, qu'un organisme ou un individu peut faire quelque chose.

Le paragraphe 3.3.1 des Directives ISO/IEC, Partie 2 (sixième édition, 2011) définit une exigence comme une «expression dans le contenu d'un document véhiculant des critères à remplir si la conformité avec le document doit être requise sans écart possible».

Le paragraphe 3.3.2 des Directives ISO/IEC, Partie 2 (sixième édition, 2011) définit une recommandation comme une «expression dans le contenu d'un document véhiculant que, parmi plusieurs possibilités, une seule est recommandée comme étant particulièrement appropriée, sans mentionner ou exclure les autres, ou qu'une certaine ligne de conduite est préférable mais pas forcément requise, ou que (sous une forme négative) une certaine possibilité ou ligne de conduite est déconseillée mais pas interdite».

© ISO 2014 – Tous droits réservés

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 et sur la reproduction 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 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. Par exemple, la signification biologique de la cancérogenèse à l'état solide est peu connue. On s'attend à ce que l'évolution scientifique et les progrès médicaux en cours améliorent notre compréhension et notre approche de ces effets toxicologiques importants. Au moment où le présent document a été élaboré, les méthodes d'essai proposées étaient les plus acceptables. 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.

Lors de la sélection des essais nécessaires à l'évaluation d'un dispositif médical particulier, rien n'est plus pertinent qu'une évaluation minutieuse des utilisations prévues chez l'Homme et des interactions potentielles du dispositif médical avec les différents systèmes biologiques. Ces considérations sont particulièrement importantes dans des domaines tels que la toxicité sur la reproduction et le développement.

La présente partie de l'ISO 10993 présente des méthodes d'essai pour la détection de risques biologiques spécifiques et des stratégies pour le choix des essais, le cas échéant, qui contribueront à l'identification des risques. Des essais ne sont pas toujours nécessaires ou utiles pour gérer les risques toxicologiques 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 interespèces et les considérations mécaniques ou physiques, l'évaluation du risque doit être effectuée au cas par cas.

© ISO 2014 – Tous droits réservés

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

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

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 spécifie les stratégies pour l'estimation des risques, le choix des essais d'identification des risques et la gestion des risques, en fonction du risque d'apparition des effets biologiques potentiellement irréversibles suivants résultant de l'exposition à des dispositifs médicaux:

— génotoxicité;

— cancérogénicité;

— toxicité sur la reproduction et le développement.

La présente partie de l'ISO 10993 est applicable lorsque le besoin d'évaluer un dispositif médical dont le risque de génotoxicité, de cancérogénicité ou de toxicité sur la reproduction a été identifié.

NOTE Des lignes directrices relatives au choix des essais sont données dans l'ISO 10993-1.

2 Références normatives

Les documents ci-après, dans leur intégralité ou non, sont des références normatives indispensables à 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, *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 concernant la protection des animaux*

ISO 10993-6, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*

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

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

OCDE 414, *Etude de la toxicité pour le développement prénatal*

OCDE 415, *Etude de toxicité pour la reproduction sur une génération*

OCDE 416, *Etude de toxicité pour la reproduction sur deux générations*

OCDE 421, *Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement*

OCDE 451, *Etudes de cancérogénèse*

© ISO 2014 – Tous droits réservés

OCDE 453, *Etudes combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse*

OCDE 471, *Essai de mutation réverse sur des bactéries*

OCDE 473, *Essai d'aberration chromosomique in vitro chez les mammifères*

OCDE 476, *Essai in vitro de mutation génique sur des cellules de mammifères*

OCDE 487, *Essai in vitro de micronoyaux sur cellules de mammifères*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 10993-1 et l'ISO 10993-12, ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1
essai de cancérogénicité
essai destiné à déterminer le potentiel cancérogène des dispositifs médicaux, des matériaux et/ou d'extraits à l'aide d'expositions répétées durant la majeure partie de la vie des animaux d'expérimentation

3.2
dispositif médical émetteur d'énergie
dispositif destiné à exercer un effet thérapeutique ou diagnostique par émission de radiations électromagnétiques, ioniques ou ultrasoniques

Note 1 à l'article: Cela n'inclut pas les dispositifs médicaux qui délivrent un simple courant électrique, tels que les électrocautères, les stimulateurs cardiaques ou les stimulateurs électriques fonctionnels.

3.3
essai de génotoxicité
essai qui utilise des cellules de mammifères ou de non-mammifères, des bactéries, des levures, des champignons ou des animaux afin de déterminer si des mutations géniques, des changements de structure chromosomique ou d'autres lésions de l'ADN ou des gènes sont causés par les échantillons pour essai

3.4
dose maximale tolérable
DMT
dose maximale qu'un animal de laboratoire peut tolérer sans effet indésirable

3.5
essai de toxicité sur la reproduction et le développement
essai destiné à évaluer les effets potentiels des échantillons pour essai sur la fonction de reproduction, la morphologie embryonnaire (tératogenèse) et le développement prénatal et postnatal précoce

3.6
préparation des échantillons pour essai
matériaux résiduels, extractibles, relargables ou biodégradables de dispositifs qui sont remis en suspension dans un excipient compatible avec le système d'essai

4 Exigences applicables aux stratégies d'essais

4.1 Généralités

L'ISO 10993-1 indique les circonstances dans lesquelles le potentiel de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la reproduction constitue un risque pertinent à prendre en compte dans une évaluation de sécurité biologique globale. Les essais de recherche de ces risques doivent être justifiés par une évaluation des risques. Pour déterminer si les essais de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité

 © ISO 2014 – Tous droits réservés