

Evaluation du potentiel génotoxique d'un dispositif médical

Marina Simon, PhD,
expert en sécurité des DM
et en évaluation des
risques toxicologiques,
groupe Icare

L'évaluation de la génotoxicité est une étape-clé de la démonstration de biocompatibilité d'un dispositif médical. Nous avons demandé au groupe Icare de nous expliquer la teneur des tests à effectuer en vertu des normes ISO 10993-3:2014 et ISO/TR 10993-33:2015.



Source : Icare

différents points spécifiés par l'Annexe A de l'ISO 10993-1.

L'évaluation du potentiel génotoxique d'un DM est une étape-clé dans l'évaluation des risques biologiques, en particulier si le temps de contact est supérieur à 24 heures. En effet, des dommages sur l'ADN peuvent être à l'origine de cancers, mais également d'atteintes du système reproductif et du développement fœtal.

L'évaluation biologique de la génotoxicité est régie par l'ISO 10993-3 :2014 (Evaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 3 : Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction) et l'ISO/TR 10993-33 :2015. La norme ISO 10993-3 fait référence aux lignes directrices de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) et aux sections appropriées du ISO/TR 10993-33 afin de préciser la manière d'effectuer les tests de toxicité génétique.

Le rapport technique ISO/TR 10993-33 fournit des informations sur la manière de modifier les tests de toxicité génétique issus de l'OCDE lors de l'utilisation d'extraits de dispositifs.

Les tests *in vivo* ne sont à considérer qu'en tout dernier recours

Les tests de génotoxicité ont été sélectionnés de manière à détecter deux classes majeures de dommages génétiques :

- les mutations géniques (ou mutations ponctuelles)
- et les dommages chromosomiques (aberrations structurales et aberrations numériques ou aneuploïdie).

Pour satisfaire à l'exigence de la norme, la stratégie initiale consiste à réaliser 2 tests *in vitro* : (i) un test de mutation réverse chez les bactéries (Test de Ames, OCDE 471, ISO/TR 10993-33 : clause 6 ; voir photo page suivante), et (ii) **l'un des trois tests suivants** :

- un test d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères (OCDE 473, ISO/TR 10993-33 : Clause 7) permettant la détection d'effets clastogènes ; **ou**
- un test de mutation génique sur cellules de lymphome de souris TK+/- ou Mouse Lymphoma Assay (MLA) (OCDE 476 et OCDE 490*). ISO/TR 10993-33 : clause 9) ; **ou**
- un test de micronoyau sur cellules de mammifères qui permet de détecter des dommages chromosomiques (effet clastogène) et l'aneugénicité (OCDE 487 ISO/TR 10993-33 : clause 8).

INFO

DeviceMed

Le groupe Icare offre un panel de prestations sur mesure allant de l'analyse des dispositifs médicaux à la validation des procédés et des équipements. Icare intervient quand une société, un organisme ou un centre de recherche met en œuvre un processus intégrant des risques de contamination.

La mise sur le marché européen des dispositifs médicaux (DM) s'effectue dans un cadre réglementaire afin de garantir leur sécurité et leur fiabilité.

L'évaluation de la biocompatibilité des DM est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation des risques défini par l'ISO 10993-1 : 2018 (Evaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 1 : Evaluation au sein d'un processus de gestion du risque).

La première étape de cette évaluation repose sur l'analyse physico-chimique selon l'ISO 10993-18 :2020 « Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 18 : caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque ».

Si cette étape n'a pas apporté de justifications suffisantes pour établir la sécurité du dispositif évalué, il convient d'évaluer plus concrètement les

Si les deux tests réalisés sont conformes aux exigences normatives et démontrent des résultats négatifs, il est inutile de poursuivre les tests de génotoxicité sur les animaux et le dispositif est considéré comme non génotoxique.

Si l'un des tests donne un résultat positif, il est nécessaire de reprendre l'ensemble des données disponibles sur le DM et en particulier les données provenant de l'analyse chimique, afin :

- d'identifier les facteurs confondants dans les résultats initiaux de génotoxicité (conditions de l'essai, effets métaboliques, impuretés...) ;
- d'évaluer les éléments de preuves en prenant en compte le mécanisme et le mode d'action des substances de l'extrait, si des données existent ;
- déterminer si l'extrait est une génotoxine et si l'analyse des deux points précédents permet de conclure que le risque est négligeable ou non.

Si ce risque demeure, il convient de déterminer une nouvelle stratégie de tests à mettre en œuvre, en prenant en considération tous les éléments précédemment cités, soit en complétant l'analyse *in vitro* par l'un des tests précités non réalisé, soit en réalisant un test *in vivo* si cela s'avère pertinent.

Les tests *in vivo* les plus couramment utilisés sont le test du micronoyau sur érythrocytes de rongeurs (OCDE 474), l'essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de rongeurs (OCDE 475) ou les tests de mutagénicité transgéniques (OCDE 488).

Pour donner suite à la réalisation des tests complémentaires, il conviendra de réinterpréter les



Source : Icare

Test de Ames - Comptage de colonies.

données accumulées lors des différentes étapes et ainsi conclure sur le potentiel génotoxique du dispositif évalué.

eg

www.groupeicare.com

* Depuis 2016, la ligne directrice OCDE 476 a été divisée en deux lignes directrices distinctes OCDE 476 et OCDE 490. L'essai *in vitro* de lymphome de souris tk est aujourd'hui décrit dans la ligne directrice OCDE 490.

Mise sur le marché de vos Dispositifs Médicaux en Europe et dans le monde

Marquage CE des dispositifs médicaux

- Règlement des Dispositifs Médicaux 2017/745
- Directive RED 2014/53/UE pour les équipements radio

Schéma OC, votre sésame pour l'export

- Le schéma OC permet la reconnaissance des rapports d'essais dans plus de 50 pays membres
- Emitech est CBTL (Certification Body and Testing Laboratory)

Etudes réglementaires et homologation

- Analyse de vérifications des exigences nationales dans 127 pays
- Constitution et transmissions des dossiers d'homologation

EXPERTISE

ESSAIS

ASSISTANCE



www.emitech.fr
medical@emitech-group.com



EMITECH
GROUPE

Nous transformons vos essais en succès !

EMITECH EUROCEM ADETESTS ENVIRONNE'TECH DIRAC PIEME LEFAE EMC