
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

Partie 6:

**Essais concernant les effets locaux après
implantation**

iTeh STANDARD PREVIEW —
Biological evaluation of medical devices —
Part 6: Tests for local effects after implantation
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-6:2007](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c20dea4-d989-4242-ab04-1aa80ebf238c/iso-10993-6-2007)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c20dea4-d989-4242-ab04-1aa80ebf238c/iso-10993-6-2007>



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.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-6:2007](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c20dea4-d989-4242-ab04-1aa80ebf238c/iso-10993-6-2007)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c20dea4-d989-4242-ab04-1aa80ebf238c/iso-10993-6-2007>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2007

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
1 Domaine d'application.....	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions.....	2
4 Dispositions communes concernant les méthodes d'essai d'implantation.....	2
4.1 Généralités	2
4.2 Préparation des éprouvettes pour l'implantation.....	2
5 Méthodes d'essai, aspects généraux	3
5.1 Tissu et site d'implantation	3
5.2 Animaux.....	4
5.3 Durées d'essai.....	4
5.4 Implantation chirurgicale et conditions d'essai	6
5.5 Évaluation.....	6
6 Rapport d'essai	8
Annexe A (informative) Considérations générales relatives aux durées d'implantation et aux réponses tissulaires à des matériaux dégradables/résorbables.....	10
Annexe B (normative) Méthode d'essai pour une implantation dans le tissu sous-cutané.....	11
Annexe C (normative) Méthode d'essai pour une implantation dans le tissu musculaire.....	13
Annexe D (normative) Méthode d'essai pour une implantation dans l'os.....	15
Annexe E (informative) Exemples d'évaluation des effets biologiques locaux après implantation.....	18
Bibliographie	20

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 10993-6 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition (ISO 10993-6:1994), 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 système 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 d'hypersensibilité retardée*
- *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*
- *Partie 20: Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux*

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 10524, l'annexe CEN concernant le respect des Directives du Conseil européen sera supprimée à l'étape de publication.

iTeh STANDARD PREVIEW **(standards.iteh.ai)**

[ISO 10993-6:2007](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c20dea4-d989-4242-ab04-1aa80ebf238c/iso-10993-6-2007)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c20dea4-d989-4242-ab04-1aa80ebf238c/iso-10993-6-2007>

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-6:2007

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c20dea4-d989-4242-ab04-1aa80ebf238c/iso-10993-6-2007>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 6:

Essais concernant les effets locaux après implantation

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 spécifie les méthodes d'essai pour l'évaluation des effets locaux après une implantation de biomatériaux destinés à être utilisés dans des dispositifs médicaux.

La présente partie de l'ISO 10993 s'applique aux matériaux qui sont

- solides et non biodégradables,
- dégradables et/ou résorbables, et
- non solides, comme les matériaux poreux, liquides, pâteux et particuliers.

L'éprouvette d'essai est implantée dans un site et dans une espèce animale appropriés à l'évaluation de la sécurité biologique du matériau. Ces essais d'implantation ne sont pas destinés à évaluer ou déterminer les performances de l'éprouvette d'essai en termes de chargements mécanique ou fonctionnel. La présente partie de l'ISO 10993 peut également être appliquée à des dispositifs médicaux destinés à une utilisation topique dans des indications cliniques où la surface ou le revêtement peut perdre son intégrité, afin d'évaluer les réponses tissulaires locales.

Les effets locaux sont évalués par comparaison de la réponse tissulaire induite par une éprouvette d'essai avec celle induite par des matériaux de contrôle utilisés dans des dispositifs médicaux dont les caractéristiques d'acceptabilité clinique et de biocompatibilité ont été établies. L'objectif des méthodes d'essai est de caractériser l'historique et l'évolution de la réponse tissulaire après l'implantation d'un dispositif médical ou biomatériau, y compris l'intégration finale ou la résorption/dégradation du matériau. Particulièrement pour les matériaux dégradables/résorbables, il convient de déterminer les caractéristiques de dégradation du matériau et la réponse tissulaire résultante.

La présente partie de l'ISO 10993 ne traite pas de la toxicité systémique, de la cancérogénicité, de la tératogénicité ou de la mutagénicité. Les études d'implantation de longue durée destinées à l'évaluation des effets biologiques locaux peuvent cependant apporter des informations sur certaines de ces propriétés. Des études de toxicité systémique effectuées par implantation peuvent répondre aux exigences de la présente partie de l'ISO 10993.

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 10993-1:2003, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais*

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

ISO 10993-11, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 11: Essais de toxicité systémique*

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

ISO 10993-16:1997, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 16: Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 10993-1, l'ISO 10993-2, l'ISO 10993-12 et l'ISO 10993-16 ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1

dégradation

décomposition d'un matériau

[ISO 10993-9:1999, définition 3.1]

3.2

produit de dégradation

produit issu d'un matériau, engendré par la dégradation chimique ou la décomposition du matériau

[ISO 10993-16:1997, définition 3.1]

3.3

biomatériau

matériau destiné à être mis en contact avec des systèmes biologiques afin d'évaluer, traiter, augmenter ou remplacer des tissus, organes ou fonctions de l'organisme

[Tiré du deuxième congrès de la Société Européenne des Biomateriaux]

ITeH STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

4 Dispositions communes concernant les méthodes d'essai d'implantation

4.1 Généralités

Il est important que la planification de l'étude soit suffisamment détaillée pour permettre de tirer toutes les informations pertinentes de l'utilisation de chaque animal et de chaque étude (voir l'ISO 10993-2, l'ISO 10993-11 et l'ISO 10993-16).

Toutes les études sur l'animal doivent être menées dans un établissement autorisé par une instance reconnue au niveau national et conformément à toutes les réglementations pertinentes relatives au bien-être des animaux de laboratoire. Ces études doivent être menées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire ou à d'autres systèmes d'assurance qualité reconnus, et elles doivent être conformes aux exigences de l'ISO 10993-2.

Les dispositions du présent article doivent s'appliquer aux méthodes d'essai des Annexes B, C et D.

4.2 Préparation des éprouvettes pour l'implantation

La préparation de l'échantillon d'essai et du matériau de contrôle ou de référence doit être conforme à l'ISO 10993-12. La taille et la forme de l'implant doivent être documentées et justifiées. Les éprouvettes d'essai destinées aux divers sites d'implantation sont décrites dans les Annexes B à D. Leurs caractéristiques physiques (comme la forme, la densité, la dureté et la surface) peuvent influencer la réponse tissulaire au matériau d'essai; elles doivent être consignées et prises en compte pour la caractérisation de la réponse.

Chaque implant doit être fabriqué, traité, débarrassé de tout agent contaminant et stérilisé en suivant la méthode prévue pour le produit final, ce qui doit être confirmé dans la documentation de l'étude. Après la préparation et la stérilisation finales, les éprouvettes à implanter doivent être manipulées aseptiquement et de manière à éviter tout endommagement et toute contamination avant et pendant l'implantation.

Pour les matériaux utilisés comme structure de support pour des produits médicaux à base de tissus traités, il peut être approprié de ne pas utiliser la préparation finale comportant des cellules car la réaction immunitaire de l'animal aux composants cellulaires de tels produits ainsi que la réaction des cellules à l'animal peuvent interférer avec la réponse tissulaire locale résultante.

Pour les matériaux composites (comme les ciments à os, les matériaux dentaires), les composants peuvent être mélangés avant l'utilisation et implantés après le durcissement. Cependant, les matériaux conçus pour une utilisation dans des dispositifs avec polymérisation *in situ* doivent être implantés de manière qu'ils polymérisent *in situ*. D'autres modes opératoires peuvent être utilisés pour certains types d'études. Le mode opératoire doit être documenté et justifié.

Les matériaux non solides (notamment les poudres) peuvent être contenus dans des tubes cylindriques à extrémité ouverte pour les essais sur les effets locaux après implantation (voir l'ISO 10993-12 pour le choix des matériaux pour le tube). Préparer le matériau d'essai conformément aux instructions du fabricant et verser le matériau dans le tube jusqu'au niveau de l'extrémité du tube, en prenant soin de ne pas contaminer la surface externe du tube avec le matériau d'essai. En cas de contamination, ne pas implanter le matériau. Éviter l'emprisonnement d'air dans le tube et s'assurer que la surface d'extrémité du matériau introduit dans le tube et les extrémités du tube sont lisses.

NOTE 1 Des tubes en polyéthylène (PE), en polypropylène (PP) ou en polytétrafluoréthylène (PTFE) sont couramment utilisés à cet effet. Les tubes en PE peuvent se déformer à l'autoclavage. Il est difficile de sectionner les tubes en PTFE dans le microtome, et leur remplacement par des tubes en PE ou en PP de mêmes dimensions peut être préférable si les tubes sont destinés à rester inclus dans les prélèvements tissulaires pendant leur sectionnement.

L'évaluation doit être effectuée en comparant la réaction tissulaire à celle d'une éprouvette/d'un matériau similaire dont l'acceptabilité clinique et les caractéristiques de biocompatibilité ont été établies.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4c20dea4-d989-4242-ab04->

NOTE 2 Voir l'ISO 10993-12 pour des instructions supplémentaires.

Les caractéristiques physiques, comme la forme et surtout l'état de surface du ou des éléments de contrôle, doivent se rapprocher le plus possible de celles des éprouvettes d'essai d'implantation, tout écart devant être expliqué et justifié. Si le matériau d'essai est contenu dans un tube, l'élément de contrôle doit être constitué d'une tige d'un matériau identique à celui du tube et d'un diamètre correspondant au diamètre extérieur du tube. Le choix de la tige ou du tube pour le matériau de contrôle doit être documenté et justifié.

5 Méthodes d'essai, aspects généraux

5.1 Tissu et site d'implantation

L'échantillon d'essai doit être implanté dans les tissus les plus pertinents pour l'utilisation clinique prévue du matériau. La justification du choix du nombre d'échantillons, du tissu et des sites d'implantation doit être documentée. Les méthodes d'essai pour divers sites d'implantation sont décrites dans les Annexes B à D. Si d'autres sites d'implantation sont choisis, il faut quand même respecter les principes scientifiques généraux des méthodes d'essai décrites dans les Annexes B à D et en fournir la justification.

NOTE 1 Pour les essais spécifiques d'une utilisation dentaire, voir l'ISO 7405.

Pour les matériaux dégradables/résorbables, le site d'implantation doit être marqué d'une manière adéquate pour permettre l'identification du site à la fin des durées prévues. Il est recommandé d'utiliser un repère cutané permanent non invasif et/ou un gabarit de repère de l'emplacement de l'éprouvette. Dans certaines circonstances, on peut utiliser un élément de contrôle négatif approprié comme repère de l'emplacement du site d'implantation. Exceptionnellement, on peut utiliser une intervention chirurgicale non accompagnée

d'implantation afin d'évaluer l'impact de la procédure sur le tissu impliqué; dans ces cas, il faut donner une justification spécifique.

NOTE 2 Les repères pour l'identification du site d'implantation des éprouvettes d'essai en matériau résorbable peuvent être des fils de suture non absorbables ou des marques de couleur sur la peau.

5.2 Animaux

Tous les aspects relatifs aux soins apportés aux animaux et à leur hébergement doivent être conformes à l'ISO 10993-2. D'une manière générale, on préférera de petits animaux de laboratoire comme la souris, le rat, le hamster ou le lapin.

L'utilisation d'animaux de plus grande taille peut être justifiée sur la base de considérations scientifiques spécifiques du biomatériau étudié.

Choisir une espèce animale selon les principes établis dans l'ISO 10993-2, en tenant compte de la dimension des éprouvettes d'essai d'implantation, du nombre d'implants par animal, de la durée prévue de l'essai en rapport avec l'espérance de vie attendue des animaux, ainsi que des éventuelles différences de réponse biologique liées à l'espèce (voir Annexe B).

Pour les essais de courte durée, on utilise généralement des rongeurs ou le lapin. Pour des essais de longue durée, on utilise des animaux comme les rongeurs, le lapin, le chien, le mouton, la chèvre, le porc ou d'autres animaux dont l'espérance de vie est relativement longue.

Avant de commencer une étude sur l'animal avec des matériaux dégradables, il convient d'examiner les informations pertinentes obtenues par des études de dégradation *in vitro*. Pour les matériaux biodégradables, il convient de mener une étude pilote sur des rongeurs afin de déterminer la vitesse de dégradation attendue avant de mener des études sur des animaux de plus grande taille.

Les éprouvettes d'essai et de contrôle doivent être implantées dans les mêmes conditions sur des animaux de la même espèce, de même âge, de même sexe et de même race, dans des sites anatomiques similaires. Le nombre et la taille des implants dans un animal dépendent de la taille de l'espèce et de l'emplacement anatomique. Lorsque cela est possible, les éprouvettes de contrôle et les éprouvettes d'essai doivent être implantées dans le même animal.

Cependant, si les effets locaux après implantation sont étudiés dans le cadre d'une étude de toxicité systémique par implantation, il convient de ne pas implanter les échantillons de contrôle et d'essai dans un même animal.

5.3 Durées d'essai

La durée d'essai doit être déterminée par la durée probable de l'exposition clinique ou poursuivie jusqu'à l'atteinte de l'état de stabilité de la réponse biologique, ou au-delà. Les points de temps choisis doivent être expliqués et justifiés.

Pour les matériaux non dégradables et non résorbables, les réponses à court terme sont normalement évaluées entre une semaine et quatre semaines; les réponses à long terme sont évaluées dans des essais qui dépassent douze semaines. La réponse biologique locale aux matériaux implantés dépend des propriétés des matériaux mais aussi de la réponse au traumatisme de l'implantation chirurgicale. La configuration tissulaire à proximité d'un implant évolue en fonction de la durée écoulée depuis l'implantation chirurgicale. Au cours des deux premières semaines qui suivent l'implantation, la réaction à l'intervention chirurgicale elle-même peut être difficile à distinguer de la réaction tissulaire induite par l'implant. Dans les tissus musculaire et conjonctif, on observe un état de stabilité de la population cellulaire après neuf à douze semaines, en fonction de l'espèce utilisée et de l'importance du traumatisme causé par l'opération chirurgicale. En cas d'implantation dans le tissu osseux, des durées d'observation plus longues peuvent être nécessaires avant l'atteinte d'un état de stabilité. De manière générale, il est attendu que les essais qui s'étendent jusqu'au moment de la résorption complète ou au-delà sont nécessaires pour l'évaluation des matériaux dégradables.

Pour les matériaux dégradables/résorbables, la durée d'essai doit être en rapport avec la durée de dégradation estimée du produit étudié. L'Annexe A énonce des considérations générales relatives aux matériaux dégradables/absorbables. Il faut procéder à une estimation de la durée de la dégradation avant de commencer des études sur l'animal et de déterminer les points de temps pour l'évaluation de l'échantillon. Cette estimation peut être effectuée *in vitro* par des études de dégradation en temps réel ou accélérée, ou dans certaines circonstances par une modélisation mathématique. De manière générale, des essais qui s'étendent jusqu'au moment de la résorption complète ou au-delà sont nécessaires pour l'évaluation des matériaux dégradables. L'évaluation des matériaux dégradables dépend en partie de la vitesse de dégradation des matériaux.

La réponse tissulaire locale doit être évaluée en rapport avec le processus de dégradation de l'implant à différents points dans le temps:

- au moment où la dégradation est nulle ou minime, généralement entre une semaine et douze semaines après l'implantation;
- au moment où a lieu la dégradation;
- au moment où un état de stabilité a été atteint, entraînant une restauration tissulaire, ou au moment où la dégradation est presque complète.

En cas d'absence de dégradation, d'absorption ou de résorption complètes, ou de restauration de la structure et de la fonction du tissu, les données globales recueillies peuvent être suffisantes pour la caractérisation des effets locaux après implantation.

NOTE La dégradation *in vivo* peut prendre beaucoup de temps, parfois plus d'un an. Des essais supplémentaires sur l'animal peuvent être utiles pour étendre la durée d'observation si l'implant n'a pas été complètement dégradé pendant la durée expérimentale attendue.

Bien que la présente Norme internationale ne traite pas des problèmes liés à la toxicité systémique comme l'ISO 10993-11, il est recommandé d'obtenir les informations requises par la présente partie de l'ISO 10993 au moyen d'études de toxicité systémique utilisant une implantation.

Pour les études d'implantation de longue durée, les durées d'observation généralement acceptées sont données dans le Tableau 1.

Il convient d'euthanasier les animaux en chaque point du temps, conformément à l'ISO 10993-2. Un prélèvement sérial sous anesthésie générale peut également être acceptable dans certaines circonstances spéciales; le cas échéant, ce mode opératoire doit être documenté et justifié.

Tableau 1 — Sélection des durées d'essai pour une implantation de longue durée

Espèce	Durée d'implantation en semaines				
	12	26	52	78	(104) ^a
Rat	X	X	X		
Cobaye	X	X	X		
Lapin	X	X	X	X	X
Chien	X	X	X	X	X
Mouton	X	X	X	X	X
Chèvre	X	X	X	X	X
Porc	X	X	X	X	X

^a En fonction de l'utilisation prévue du matériau d'essai, toutes les durées d'implantation ne sont pas forcément nécessaires (voir l'ISO 10993-12). Une période d'observation de 104 semaines peut être intéressante dans certains cas choisis.

5.4 Implantation chirurgicale et conditions d'essai

L'implantation chirurgicale doit être effectuée sous anesthésie générale. L'utilisation d'un autre type d'anesthésie doit être justifiée et être conforme à l'ISO 10993-2. Les modes opératoires spécifiques d'insertion ou d'implantation pour une implantation sous-cutanée, intramusculaire ou intraosseuse sont décrites respectivement dans les Annexes B, C et D.

Le nombre d'implants par animal et le nombre d'animaux utilisés par durée d'observation sont indiqués dans les Annexes B à D. Il faut implanter un nombre suffisant d'implants afin d'assurer la validité des résultats donnés par le nombre final d'éprouvettes à évaluer.

La technique chirurgicale adoptée peut fortement affecter les résultats d'un mode opératoire d'implantation. L'intervention chirurgicale doit être menée dans des conditions d'asepsie et de manière à réduire le traumatisme au niveau du site d'implantation à sa valeur minimale. Éliminer les poils de la zone chirurgicale par tonte, rasage ou tout autre moyen mécanique. Désinfecter la zone exposée de la peau avec un désinfectant approprié. Vérifier que les poils n'entrent pas en contact avec les implants ou les surfaces de la plaie. Après l'intervention chirurgicale, refermer la plaie avec des agrafes ou du fil de suture, en prenant des précautions pour maintenir les conditions d'asepsie.

Pendant toute la durée de l'étude, l'état de santé des animaux doit être régulièrement vérifié et consigné. Après l'intervention chirurgicale, chaque animal doit être surveillé à des intervalles appropriés pendant la durée de l'essai, et toute observation anormale doit être consignée, notamment les anomalies locales, systémiques et comportementales, et leur influence potentielle sur les résultats obtenus doivent être décrits dans les rapports d'essai.

S'il existe des signes de maladie, il convient de procéder à la pesée des animaux à des intervalles appropriés. L'utilisation d'analgésiques postopératoires doit être compatible avec les exigences de l'ISO 10993-2.

À la fin de la période d'expérimentation, euthanasier les animaux avec une surdose d'anesthésique ou par toute autre méthode acceptable, compatible avec les principes énoncés dans l'ISO 10993-2.

5.5 Évaluation

5.5.1 Généralités

Évaluer la réponse biologique en documentant les réponses macroscopiques et histopathologiques en fonction du temps. Comparer les réponses à l'échantillon d'essai avec les réponses obtenues avec l'échantillon de contrôle ou sur les sites ayant subi une implantation factice.

NOTE L'Annexe E et la Bibliographie donnent des exemples de systèmes d'évaluation.

Effectuer la comparaison entre l'implant de contrôle et l'implant d'essai en des emplacements d'implantation équivalents, de manière à réduire l'effet des mouvements relatifs entre l'implant et les tissus à sa valeur minimale.

Pour une éprouvette cylindrique, cet emplacement correspond à la partie médiane de l'éprouvette. Dans le cas d'implants cylindriques comportant des gorges, ce sont les parties centrales situées entre les gorges et les surfaces planes des extrémités de l'implant qui conviennent pour l'évaluation.

Un nombre suffisant d'échantillons doit être évalué pour chaque point de temps, comme défini dans les Annexes B, C et D. Ces échantillons doivent être prélevés sur au moins trois animaux différents.

5.5.2 Évaluation macroscopique

Chaque site d'implantation doit être examiné pour rechercher des modifications de la structure normale. Il convient également d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux qui drainent le site d'implantation^[32]. Il est recommandé d'utiliser une loupe à faible pouvoir de grossissement. Consigner la nature et l'étendue de toute réaction tissulaire observée, comme un hématome, un œdème, une encapsulation et/ou d'autres