
**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 10993-6:2016](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f011b3e-641d-4762-b633-521285dd418e/iso-10993-6-2016)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f011b3e-641d-4762-b633-521285dd418e/iso-10993-6-2016>



iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-6:2016

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f011b3e-641d-4762-b633-521285dd418e/iso-10993-6-2016>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2016, Publié en Suisse

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
Ch. de Blandonnet 8 • CP 401
CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland
Tel. +41 22 749 01 11
Fax +41 22 749 09 47
copyright@iso.org
www.iso.org

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
5 Méthodes d'essai, aspects généraux	4
6 Rapport d'essai	10
6.1 Généralités.....	10
6.2 Laboratoire d'essai.....	10
6.3 Échantillons à implanter.....	10
6.4 Animaux et implantation.....	10
6.5 Retrait et mode opératoire histologique.....	11
6.6 Évaluation macroscopique et microscopique.....	11
6.7 Évaluation finale.....	11
Annexe A (normative) Méthodes d'essai pour une implantation dans le tissu sous-cutané	12
Annexe B (normative) Méthode d'essai pour une implantation dans le tissu musculaire	15
Annexe C (normative) Méthode d'essai pour une implantation dans l'os	17
Annexe D (normative) Méthode d'essai pour une implantation dans le tissu cérébral	20
Annexe E (informative) Exemples d'évaluation des effets biologiques locaux après implantation	25
Bibliographie	28

[ISO 10993-6:2016](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f011b3e-641d-4762-b633-521285dd418e/iso-10993-6-2016)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f011b3e-641d-4762-b633-521285dd418e/iso-10993-6-2016>

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 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/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 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'OMC concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir le lien suivant: [Avant-propos — Informations supplémentaires](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/1011b5e-641d-4762-b635-521285dd418e/iso-10993-6-2016).

Le comité chargé de l'élaboration du présent document est l'ISO/TC 194, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*.

Cette troisième édition annule et remplace la deuxième édition (ISO 10993-6:2007), qui a fait l'objet d'une révision technique. Les modifications sont les suivantes:

- a) préconisations supplémentaires concernant l'évaluation biologique des dispositifs médicaux absorbables;
- b) nouvelle [Annexe D](#).

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 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*
- *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]*
- *Partie 33: Directives sur les essais pour évaluer la génotoxicité — Supplément à l'ISO 10993-3 [Rapport technique]*

La partie suivante est en cours d'élaboration:

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

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f011b3e-641d-4762-b633-521285dd418e/iso-10993-6-2016>

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-6:2016

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f011b3e-641d-4762-b633-521285dd418e/iso-10993-6-2016>

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 absorbables,
- non solides, comme les matériaux poreux, liquides, en gel, pâteux et particulaires, et
- dégradables et/ou absorbables, qui peuvent être solides ou non solides.

L'échantillon d'essai est implanté 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 à déterminer les performances de l'échantillon d'essai en matière de charge mécanique ou fonctionnelle. 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 pourrait perdre son intégrité, afin d'évaluer les réponses tissulaires locales.

Les effets locaux sont évalués par comparaison de la réponse tissulaire induite par un échantillon 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 l'absorption/dégradation du matériau. Particulièrement pour les matériaux dégradables/absorbables, 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 à long terme destinées à l'évaluation des effets biologiques locaux pourraient, cependant, apporter des informations sur certaines de ces propriétés. Des études de toxicité systémique effectuées par implantation pourraient répondre aux exigences de la présente partie de l'ISO 10993. Lors de la réalisation d'études combinées pour l'évaluation des effets locaux et systémiques, les exigences des deux normes appliquées doivent être satisfaites.

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 relatives à la protection des animaux*

ISO 10993-6:2016(F)

ISO 10993-4, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 4: Choix des essais concernant les interactions avec le sang*

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

ISO 10993-16, *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 absorber/absorption
action d'un matériau ou d'une substance exogène (étrangère), ou de leurs produits de décomposition, qui traversent des cellules et/ou un tissu, ou sont assimilés par ces derniers au cours du temps

3.2 dégradation
décomposition d'un matériau

[SOURCE: ISO 10993-9:2009, 3.1]

3.3 produit de dégradation
tout sous-produit intermédiaire ou final qui résulte de la décomposition physique, métabolique et/ou chimique d'un matériau ou d'une substance

[SOURCE: ISO/TR 37137:2014, 2.2, modifié] <http://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f011b3e-641d-4762-b633-521285dd418e/iso-10993-6-2016>

3.4 dégrader
décomposer un matériau ou une substance de manière physique, métabolique et/ou chimique

[SOURCE: ISO/TR 37137:2014, 2.3]

3.5 biomatériau
matériau ou substance 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

[SOURCE: deuxième congrès de la Société Européenne des Biomatériaux]

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 afin d'être en mesure 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 modèles utilisés, pour être conformes aux exigences de l'ISO 10993-2. Ces études doivent être menées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire ou à d'autres systèmes d'assurance qualité reconnus.

Les dispositions du présent article doivent s'appliquer aux méthodes d'essai spécifiées dans les [Annexes A, B, C et D](#).

4.2 Préparation des échantillons pour l'implantation

4.2.1 La préparation de l'échantillon d'essai et du matériau de contrôle ou de référence doit être conforme à l'ISO 10993-12. La dimension et la forme de l'implant doivent être documentées et justifiées. Les échantillons d'essai destinés aux divers sites d'implantation sont décrits dans les [Annexes A, B, C et 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 donc être consignées et prises en compte pour la caractérisation de la réponse. Il convient que les articles de contrôle correspondent aussi étroitement que possible aux caractéristiques physiques.

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

4.2.3 Concernant les matériaux utilisés comme structure de support pour des produits médicaux issus de l'ingénierie tissulaire, il peut être approprié de ne pas utiliser la préparation finale comportant des cellules et/ou des protéines. En effet, la réaction immunitaire de l'animal aux composants cellulaires/protéiniques de tels produits ainsi que la réaction des cellules à l'animal peuvent interférer avec la réponse tissulaire locale résultante, rendant celle-ci difficile à interpréter.

4.2.4 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. Pour les matériaux multicomposants conçus pour durcir avant d'être mis en place, les composants peuvent être mélangés avant l'utilisation et implantés après le durcissement. Toutefois, les matériaux conçus pour polymériser *in situ* (comme les ciments à os, de nombreux matériaux dentaires) doivent être implantés de manière qu'ils polymérisent *in situ*. Le mode opératoire doit être documenté et justifié.

4.2.5 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 tube. 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.

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.

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

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

4.2.7 Les caractéristiques physiques, comme la forme et surtout l'état de surface du ou des contrôle(s), doivent se rapprocher autant que possible de celles des implants d'échantillons d'essai, tout écart devant être expliqué et justifié. Si le matériau d'essai est contenu dans un tube, le contrôle doit être constitué d'un matériau identique à celui du tube et avoir le même diamètre que le diamètre extérieur du tube. Le choix de la tige ou du tube pour le matériau de contrôle doit être documenté et justifié.

4.2.8 Pour les études d'implantation, la quantité ou la dimension des articles d'essai et de contrôle doit être documentée.

4.3 Conception de l'étude

Pour les dispositifs composés de/comprenant deux matériaux différents ou plus, il convient que les articles d'essai soient de composition similaire ou que des implants multiples soient utilisés; par exemple, si un dispositif est fabriqué en PEHD et en titane, il convient alors que l'article d'essai soit en PEHD et en titane.

5 Méthodes d'essai, aspects généraux

5.1 Tissu et site d'implantation

5.1.1 L'échantillon d'essai doit être implanté dans les tissus qui se rapprochent le plus de 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 différents sites d'implantation sont décrites dans les [Annexes A, B, C et D](#). Si d'autres sites d'implantation sont choisis, les principes scientifiques généraux des méthodes d'essai décrites dans les [Annexes A, B, C et D](#) doivent néanmoins être respectés et la justification doit être fournie.

NOTE Pour certains dispositifs, il y a des normes verticales qui prescrivent des études d'implantation spécifiques pour l'évaluation des réponses tissulaires locales, comme, par exemple, des essais pour un implant de lentille intraoculaire^[47] ou un dispositif dentaire^[48]. Ces études peuvent être utilisées pour satisfaire aux exigences de l'ISO 10993-6.

(standards.iteh.ai)

5.1.2 Pour les matériaux absorbables, 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 au marqueur permanent non invasif et/ou un gabarit pour repérer l'emplacement de l'échantillon pour des intervalles d'étude à court terme uniquement. Dans la plupart des cas, un repère d'emplacement constitué d'un contrôle négatif non absorbable approprié (par exemple: PEHD de 1 mm x 2 mm x 5 mm, sutures en PP, fil en or ou agrafes) peut être utilisé comme repère de l'emplacement du site d'implantation. Ces repères d'emplacement peuvent être éliminés sans induire d'artéfacts dans l'interface article/tissu d'essai avant le traitement histologique.

Exceptionnellement, une intervention chirurgicale non accompagnée d'implantation peut être utilisée afin d'évaluer l'impact du mode opératoire sur le tissu impliqué; dans ces cas, une justification spécifique doit être fournie.

5.2 Animaux

5.2.1 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, les petits animaux, comme les souris, les rats, les hamsters ou les lapins seront préférés.

5.2.2 L'utilisation d'animaux de plus grande taille peut être justifiée sur la base de considérations scientifiques spécifiques du biomatériau particulier étudié, ou s'il est nécessaire de s'adapter à la dimension des implants pour l'essai de l'ensemble du dispositif.

5.2.3 Choisir une espèce animale selon les principes établis dans l'ISO 10993-2, en tenant compte de la dimension des implants d'échantillons d'essai, 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.

5.2.4 Pour des essais à court terme, on utilise généralement des rongeurs ou le lapin. Pour des essais à long terme, 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.

5.2.5 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 absorbables, une étude pilote sur des rongeurs peut être considérée afin de déterminer la vitesse de dégradation attendue avant de mener des études sur des animaux de plus grande taille.

5.2.6 Les échantillons de matériaux d'essai et de contrôle doivent être implantés dans les mêmes conditions sur des animaux de la même espèce et de même âge, sexe et souche, dans des sites anatomiques similaires. Le nombre et la taille des implants insérés dans un animal dépendent de la taille de l'espèce et de l'emplacement anatomique. Lorsque cela est possible, il convient que les échantillons de contrôle et les échantillons d'essai soient implantés dans le même animal.

5.2.7 Cependant, lorsqu'une étude est menée sur une neuroimplantation (voir [Annexe D](#)) ou si les effets locaux après implantation sont étudiés dans le cadre d'une étude de toxicité systémique par implantation, les échantillons de contrôle et d'essai ne doivent pas être implantés dans un même animal.

5.3 Périodes d'essai

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

5.3.2 Pour les matériaux non absorbables, les réponses à court terme sont normalement évaluées entre 1 semaine et 4 semaines; les réponses à long terme sont évaluées dans des essais qui dépassent 12 semaines. La réponse biologique locale aux matériaux implantés dépend des propriétés des matériaux, mais aussi de la réponse associée au traumatisme de l'implantation chirurgicale. La configuration tissulaire à proximité d'un implant évolue en fonction du temps écoulé depuis l'implantation chirurgicale. Au cours des deux premières semaines qui suivent l'implantation, la réaction à l'intervention chirurgicale proprement dite 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 9 à 12 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 de parvenir à un état de stabilité.

5.3.3 Pour les matériaux absorbables, la durée d'essai doit être en rapport avec la durée de dégradation estimée du produit étudié sur un site d'implantation cliniquement pertinent. Une estimation de la durée de la dégradation doit être effectuée lors de la détermination des différents temps de prélèvement pour évaluer 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, il convient que la durée de l'étude s'étende jusqu'au moment de l'absorption complète ou au-delà. La période d'évaluation des matériaux absorbables dépend en partie de la vitesse de dégradation des matériaux. Il convient que les intervalles d'étude s'étendent sur une portion significative de la durée de dégradation de l'implant. Les intervalles d'étude doivent inclure, au minimum, les périodes suivantes:

- a) intervalle initial (lorsqu'il n'y a pas de dégradation ou une dégradation minimale) — Pour les matériaux absorbables, il convient généralement d'utiliser un intervalle d'étude entre 1 semaine et 2 semaines après l'implantation pour évaluer la réponse tissulaire précoce.
- b) intervalle intermédiaire (lorsque la dégradation se produit) — Pour les dispositifs absorbables, il convient que les intervalles d'étude venant ensuite soient guidés par le profil de dégradation du matériau absorbable spécifique. Il convient que l'intervalle cible permette une évaluation de la réponse histologique lorsqu'une réponse tissulaire plus prononcée est attendue (par exemple: lorsqu'une importante perturbation structurelle et/ou une fragmentation du dispositif est

fortement susceptible de se produire). Les implants possédant des profils de dégradation à long terme peuvent nécessiter plusieurs points d'évaluation dans le temps, avec des intervalles ciblés conformément au modèle de dégradation prévu.

Lorsqu'un dispositif à matériaux multiples possédant des taux d'absorption différents est implanté, il convient d'inclure des intervalles reflétant le profil de dégradation de chaque composant.

- c) intervalle final (lorsque l'implant est essentiellement absorbé) — Cet intervalle est destiné à l'observation lorsqu'il reste des quantités minimales du composant absorbable sur le site d'implantation.

Une évaluation macroscopique et microscopique après absorption complète de l'implant est hautement souhaitable. Cependant, en l'absence d'absorption complète, il convient que l'ensemble des données recueillies soit suffisant pour permettre la caractérisation des effets locaux après implantation, si:

- les réponse, structure et fonction tissulaires affectées ont atteint un état de stabilité acceptable, et que
- le matériau absorbable et/ou ses produits de dégradation sont visuellement identifiables, mais en quantité limitée.

NOTE La dégradation *in vivo* peut prendre beaucoup de temps, parfois plus d'un an. Des essais supplémentaires sur l'animal pour étendre la durée d'observation (groupe d'intervalles «à déterminer») peuvent être utiles si l'implant n'a pas été complètement absorbé pendant la durée expérimentale prévue et ne peut pas être observé au microscope.

Dans les situations où le matériau n'est pas complètement absorbé durant l'intervalle final, une justification scientifique appropriée peut être incluse pour terminer l'étude. Il convient alors que le pourcentage estimé (%) de matériau absorbable restant soit indiqué.

Les études à long terme, qui s'étendent sur une portion significative de la durée de dégradation de l'implant, sont recommandées. L'implantation de matériau prédégradé *in vitro* (par exemple, jusqu'à 50 % de perte de poids ou jusqu'à une diminution de 50 % de la résistance mécanique) peut être envisagée au cas par cas, dans le but d'observer plus rapidement les événements de phase finale, après l'implantation. Toutefois, ces études ne remplacent pas les études qui caractérisent le profil de dégradation *in vivo* en temps réel du dispositif absorbable.

5.3.4 La caractérisation du processus de dégradation d'un dispositif absorbable peut ne pas être applicable à l'évaluation des effets locaux du même matériau absorbable lorsque celui-ci est associé à un médicament en tant que vecteur de libération de ce médicament, structure de support pour des produits médicaux issus de l'ingénierie tissulaire ou revêtement pour des implants non absorbables. Parce que les combinaisons de dispositifs avec des médicaments et/ou des cellules peuvent créer de nouveaux problèmes, il convient de consulter les autorités réglementaires appropriées lors de la conception d'études pour des produits combinés absorbables.

5.3.5 Bien que la présente partie de l'ISO 10993 ne traite pas des problèmes liés à la toxicité systémique décrits dans 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.

5.3.6 Pour les études à long terme, les durées d'observation généralement acceptées pour les biomatériaux non absorbables sont données dans le [Tableau 1](#). Il convient d'euthanasier les animaux dans des conditions humaines pour les différents intervalles de temps, conformément à l'ISO 10993-2. Des prélèvements en série sous anesthésie générale avec rétablissement de l'animal peuvent également être acceptables dans certaines circonstances spéciales; le cas échéant, ce mode opératoire doit être documenté et justifié.