
**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

Partie 4:
**Choix des essais pour les interactions
avec le sang**

iTeh STANDARD PREVIEW —
Biological evaluation of medical devices —
Part 4. Selection of tests for interactions with blood
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-4:2017](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/91f3675b-a9c5-4f32-933c-45c46ce03ce0/iso-10993-4-2017)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/91f3675b-a9c5-4f32-933c-45c46ce03ce0/iso-10993-4-2017>



iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-4:2017

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/91f3675b-a9c5-4f32-933c-45c46ce03ce0/iso-10993-4-2017>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2017, 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
Introduction.....	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
4 Abréviations	4
5 Types de dispositifs en contact avec le sang (selon la classification de l'ISO 10993-1)	5
5.1 Dispositifs sans aucun contact avec le sang.....	5
5.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur.....	5
5.2.1 Généralités.....	5
5.2.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur qui sont en contact indirect avec le sang circulant.....	6
5.2.3 Dispositifs communiquant avec l'extérieur qui sont en contact direct avec le sang circulant.....	6
5.3 Dispositifs implantés.....	6
6 Caractérisation des interactions avec le sang	7
6.1 Exigences générales.....	7
6.2 Catégories d'essais et d'interactions avec le sang.....	13
6.2.1 Essais recommandés pour les interactions entre les dispositifs et le sang.....	13
6.2.2 Dispositifs sans aucun contact.....	14
6.2.3 Dispositifs communiquant avec l'extérieur et dispositifs implantés.....	14
6.2.4 Limites.....	14
6.3 Types d'essais.....	15
6.3.1 Essais <i>in vitro</i>	15
6.3.2 Essais <i>ex vivo</i>	15
6.3.3 Essais <i>in vivo</i>	15
Annexe A (informative) Évaluation préclinique des dispositifs et prothèses cardio-vasculaires	17
Annexe B (informative) Essais de laboratoire recommandés — Principes, base scientifique et interprétation	23
Annexe C (informative) Thrombose — Méthodes d'essai <i>in vivo</i>	36
Annexe D (informative) Hématologie/hémolyse — Méthodes d'essai — Évaluation des propriétés hémolytiques de dispositifs médicaux et de matériaux de dispositifs médicaux	43
Annexe E (informative) Complément — Méthodes d'essai	50
Annexe F (informative) Essais de laboratoire peu courants	54
Annexe G (informative) Essais non recommandés	58
Bibliographie	60

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 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.html

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*.

Cette troisième édition annule et remplace la deuxième édition (ISO 10993-4:2002), qui a fait l'objet d'une révision technique.

Elle incorpore également l'Amendement ISO 10993-4:2002/Amd.1:2006.

Les modifications apportées sont les suivantes:

- a) certaines définitions ont été révisées et de nouvelles définitions ont été ajoutées;
- b) les [Tableaux 1](#) et [2](#) ont été regroupés dans un nouveau [Tableau 1](#) dont les catégories d'essais et les en-têtes ont été réorganisés pour mettre l'accent sur les essais d'hémolyse induite par des matériaux et induite mécaniquement et sur les essais *in vitro* et *in vivo* d'évaluation du risque de thrombose, et inclure ces essais;
- c) les [Tableaux 3](#) et [4](#) ont été regroupés dans un nouveau [Tableau 2](#) qui présente une liste simplifiée d'essais conseillés et très couramment utilisés;
- d) l'[Annexe B](#) a été mise à jour de manière à ne couvrir que les essais les plus couramment utilisés pour évaluer les interactions avec le sang;
- e) l'[Annexe C](#) a été ajoutée pour couvrir la question de la thrombose et des méthodes d'essai *in vivo*;
- f) l'[Annexe D](#), qui correspondait à l'[Annexe C](#) dans l'édition précédente, a été mise à jour et comprend désormais des informations supplémentaires sur l'hémolyse induite mécaniquement;

- g) l'[Annexe E](#) a été ajoutée pour couvrir la question des essais du complément et des meilleures pratiques concernant les méthodes d'essai;
- h) les [Annexes F](#) et [G](#) ont été ajoutées pour présenter respectivement les essais peu utilisés pour évaluer les interactions avec le sang et les essais qui ne sont pas recommandés pour l'évaluation préclinique des interactions des dispositifs médicaux avec le sang. La plupart de ces méthodes étaient précédemment présentées à l'[Annexe B](#);
- i) de légères retouches linguistiques ont été apportées dans l'ensemble du document révisé;
- j) la Bibliographie a été réorganisée par sujets d'intérêt communs et a été actualisée par l'ajout de références supplémentaires et la mise à jour des références existantes.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-4:2017](#)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/91f3675b-a9c5-4f32-933c-45c46ce03ce0/iso-10993-4-2017>

Introduction

Lors du choix et de la conception des méthodes d'essai relatives aux interactions des dispositifs médicaux avec le sang, il convient de prendre en considération la conception du dispositif, les matériaux, l'utilité clinique, l'environnement d'utilisation et le bénéfice du risque. Ce niveau de spécificité ne peut être couvert que dans des normes verticales.

La source initiale sur laquelle s'est appuyée l'élaboration du présent document est la publication *Guidelines for blood/material interactions*, Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute^[14], chapitres 9 et 10. Cette publication a été révisée par la suite^[15].

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO 10993-4:2017](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/91f3675b-a9c5-4f32-933c-45c46ce03ce0/iso-10993-4-2017)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/91f3675b-a9c5-4f32-933c-45c46ce03ce0/iso-10993-4-2017>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 4: Choix des essais pour les interactions avec le sang

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie des exigences générales pour l'évaluation des interactions des dispositifs médicaux avec le sang.

Il décrit les éléments suivants:

- a) une classification des dispositifs médicaux destinés à être en contact avec le sang lors de leur utilisation, classification fondée sur l'utilisation prévue et la durée du contact définies dans l'ISO 10993-1;
- b) les principes fondamentaux qui gouvernent l'évaluation de l'interaction des dispositifs avec le sang;
- c) la justification du choix des essais retenus selon les catégories, ainsi que les principes et la base scientifique de ces essais.

Les exigences détaillées pour les essais ne peuvent pas être spécifiées en raison de limites de connaissance et de précision des essais relatifs à l'évaluation des interactions des dispositifs avec le sang. Le présent document décrit l'évaluation biologique en termes généraux et il se peut qu'il ne fournisse pas nécessairement des recommandations suffisantes concernant les méthodes d'essai relatives à un dispositif spécifique.

Les modifications apportées au présent document ne signifient pas que les essais réalisés selon les versions précédentes sont invalides. Pour les dispositifs commercialisés dont l'utilisation clinique sûre est établie, il n'est pas recommandé de réaliser des essais supplémentaires selon la présente révision.

2 Références normatives

Les documents suivants cités dans le texte 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 10993-12, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés de l'ISO 10993-1 et de l'ISO 10993-12, ainsi que les 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 <http://www.iso.org/obp>.

3.1 **anticoagulant**

agent destiné à empêcher ou à retarder la coagulation du sang

EXEMPLE Héparine, acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA), citrate de sodium.

3.2 **interaction sang/dispositif**

interaction entre le sang ou un composant du sang et un dispositif

3.3 **coagulation**

phénomène résultant de l'activation de la cascade des facteurs de la coagulation

Note 1 à l'article: Les facteurs intervenant dans cette cascade de coagulation et dans les systèmes fibrinolytiques peuvent être analysés après exposition aux dispositifs *in vitro* ou *in vivo*.

3.4 **système du complément**

partie du système immunitaire naturel constituée de plus de 30 protéines plasmatiques différentes, y compris des enzymes, des cofacteurs et des récepteurs cellulaires pouvant favoriser l'apparition d'une thrombose

Note 1 à l'article: Les molécules effectrices produites à partir des composants du complément peuvent intervenir dans les phénomènes d'inflammation, de phagocytose et de lyse cellulaire. L'activation du complément liée à l'immunotoxicité, à l'hypersensibilité et à la génération d'anaphylatoxines n'est pas couverte dans le présent document (voir l'ISO/TR 10993-20).

Note 2 à l'article: Le présent document s'attache à traiter l'activation du complément, car celle-ci peut favoriser et accélérer l'hémolyse, l'activation plaquettaire et leucocytaire et la thrombose sur les surfaces des matériaux de dispositif (voir également l'Annexe E relative à l'activation du complément).

3.5 **contact direct avec le sang**

terme employé lorsque le dispositif ou un matériau du dispositif entre en contact physique avec le sang ou les éléments sanguins

3.6 **embolisation**

processus par lequel un thrombus sanguin, ou un corps étranger, transporté dans le courant sanguin, peut rester bloqué et empêcher l'irrigation sanguine en aval

3.7 **système d'essai *ex vivo***

terme qui s'applique à un système d'essai dirigeant le sang d'un sujet humain ou d'un animal d'essai directement vers un système d'essai situé à l'extérieur du corps

Note 1 à l'article: Si l'on utilise un modèle animal, le sang peut retourner directement à l'animal (recirculation) ou être récupéré dans des tubes à essai à des fins d'évaluation (passage unique). Dans les deux cas, le système d'essai se trouve à l'extérieur du corps.

3.8 **hématologie**

étude du sang, comprenant la quantification des composants cellulaires et plasmatiques du sang

3.9 **hématocrite**

rapport du volume d'érythrocytes sur le volume de sang total dans un échantillon donné

3.10**hémolyse**

libération de l'hémoglobine des érythrocytes soit par destruction, soit parce que la membrane cellulaire est partiellement endommagée mais intacte

3.11**hémocompatible**

<dispositif ou matériau de dispositif> pouvant entrer en contact avec le sang sans provoquer d'effets indésirables notables et cliniquement significatifs tels qu'une thrombose, une *hémolyse* (3.10), une activation des plaquettes, des leucocytes et du complément et/ou tout autre événement indésirable lié au sang

3.12**contact indirect avec le sang**

nature des dispositifs qui sont en contact avec le circuit sanguin du patient en un seul point et qui servent de conduit pour la pénétration dans le système vasculaire

EXEMPLE Dispositifs d'administration d'agent médicamenteux ou de solution de nutrition parentérale.

3.13**dispositif comparateur ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché****LMCD**

dispositif médical approuvé ou accepté, utilisé de longue date et d'innocuité reconnue, employé comme témoin de référence lors de l'évaluation de la sécurité *in vitro* ou *in vivo* d'un dispositif d'essai, de conception, de matériau(x) et d'utilisation clinique similaires

Note 1 à l'article: Il peut être nécessaire que le LMCD obtienne une autorisation de mise sur le marché dans la même région que celle de la demande d'homologation du dispositif d'essai.

3.14**aucun contact avec le sang**

nature du contact du dispositif ou du matériau avec le corps du patient lorsque le dispositif ou le matériau potentiellement extrait n'est pas en contact direct ou indirect avec le sang

3.15**pression osmotique colloïdale**

influence totale des protéines ou d'autres substances à poids moléculaire élevé sur l'activité osmotique du plasma

3.16**plaquettes**

corps cellulaires sans noyau qui sont présents dans le sang et qui contribuent au processus de thrombose en adhérant aux surfaces, en libérant des facteurs et/ou en s'agrégeant pour former un clou hémostatique

3.17**enclin à l'adhésion des plaquettes**

<matériau ou dispositif> ayant la tendance à laisser les *plaquettes* (3.16) adhérer à sa surface ou à favoriser leur adhésion

Note 1 à l'article: Cela est souvent caractérisé par rapport à un témoin négatif, un témoin positif et/ou un LMCD lors du contact avec le sang, du fait de ses propriétés de surface.

Note 2 à l'article: Le terme «enclin à l'adhésion des plaquettes» ne sous-entend pas nécessairement une activation des plaquettes: en d'autres termes, les plaquettes présentes sur une surface peuvent être activées ou ne pas l'être.

3.18
générateur de thrombine

<matériau ou dispositif> du fait de ses propriétés de surface, ayant la tendance à favoriser la formation de thrombine ou à présenter une formation de thrombine accrue

Note 1 à l'article: Cela est souvent caractérisé par rapport à un témoin négatif, un témoin positif et/ou un LMCD lors du contact avec le sang.

3.19
thrombogénique

<matériau ou dispositif> du fait de ses propriétés de surface, ayant la tendance à former un thrombus ou à favoriser sa formation

Note 1 à l'article: Cela est souvent caractérisé par rapport à un témoin négatif, un témoin positif et/ou un LMCD lors du contact avec le sang.

3.20
thrombo-embolisation

processus par lequel un *thrombus* (3.21) délogé est entraîné en aval, où il peut provoquer un blocage vasculaire ou une occlusion

3.21
thrombus

mélange coagulé de globules rouges, de *plaquettes* (3.16) agrégées, de fibrine et d'autres éléments cellulaires

3.22
thrombose

formation d'un *thrombus* (3.21) *in vivo*, *ex vivo* ou dans des conditions simulées *in vitro*, provoquée par l'activation du système de coagulation et des *plaquettes* (3.16) dans du sang total circulant

Note 1 à l'article: Une thrombose peut également survenir dans certaines zones d'un vaisseau sanguin ou d'un dispositif en cas de stase.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-4:2017

https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/45c46ce03ce0/iso-10993-4-2017

3.23
sang total

sang non fractionné provenant d'un donneur humain ou d'un animal d'essai

Note 1 à l'article: Le sang peut être anticoagulé (contenir par exemple du citrate de sodium ou de l'héparine comme anticoagulant) ou non.

4 Abréviations

Bb	fragment enzymatiquement actif de Facteur B produit par clivage (par le Facteur D) lors de l'activation de la voie alterne
β-TG	bêta-thromboglobuline
C4d	produit de dégradation de C4 suite à l'activation du complément par la voie classique
C3a, C5a	produits de dégradation du complément à partir de C3 et de C5
CH-50	quantité de complément requise pour lyser 50 % d'une suspension de globules rouges
D-dimère	produits de dégradation spécifique de la fibrine (fibrine réticulée par le facteur XIII) constitués de fragment dimère D
ELISA	dosage immunoenzymatique [enzyme-linked immunosorbent assay]
PDF	produits de dégradation de la fibrine/du fibrinogène

FPA	fibrinopeptide A
F1.2	fragment non catalytique séparé de la prothrombine lors de sa conversion en thrombine (également désigné par F1+2)
iC3b	forme inactive de C3b, un sous-fragment de C3
IFU	instructions d'utilisation [instruction for use]
VCI	veine cave inférieure
IRM	imagerie par résonance magnétique
TEP	tomographie par émission de positrons
PF-4	facteur plaquettaire 4
PRP	plasma riche en plaquettes
PT	temps de prothrombine [prothrombin time]
PTT	temps partiel de thromboplastine [partial thromboplastin time]
SC5b-9	produit de la voie terminale de l'activation du complément
MEB	microscopie électronique à balayage
TAT	complexes thrombine-antithrombine [thrombin-antithrombin complexes]
TCC	complexe terminal du complément [terminal complement complex]; également appelé complexe d'attaque membranaire (CAM); estimé par l'analyse de SC5b-9
TT	temps de thrombine https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/91f3675b-a9c5-4f32-933c-45c46ce03ce0/iso-10993-4-2017
TxB2	thromboxane B2

5 Types de dispositifs en contact avec le sang (selon la classification de l'ISO 10993-1)

5.1 Dispositifs sans aucun contact avec le sang

Les dispositifs sans aucun contact avec le sang sont des dispositifs qui ne sont pas en contact direct ou indirect avec le sang ni avec les éléments sanguins se trouvant dans le corps ou réinjectés dans le corps. Les dispositifs de diagnostic *in vitro* et les tubes de prélèvement sanguin en sont des exemples. Certains dispositifs, tels que les systèmes d'introduction d'implants, peuvent comporter à la fois des composants en contact avec le sang et des composants sans aucun contact avec le sang.

5.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur

5.2.1 Généralités

Il s'agit de dispositifs qui sont en contact avec le sang circulant et qui servent de conduit pour la pénétration dans le système vasculaire. Certains d'entre eux peuvent comporter des composants ou des parties présentant des types de contact différents (direct et indirect). La liste d'exemples suivante n'est pas limitative.

5.2.2 Dispositifs communiquant avec l'extérieur qui sont en contact indirect avec le sang circulant

- Dispositifs de prélèvement sanguin.
- Canules.
- Systèmes «cell savers» (système de récupération de sang périopératoire).
- Dispositifs de stockage et de transfusion de sang et de produits sanguins (par exemple tubes et sacs).
- Ensembles d'extension.
- Cathéters intravasculaires.

5.2.3 Dispositifs communiquant avec l'extérieur qui sont en contact direct avec le sang circulant

- Dispositifs d'athérectomie.
- Moniteurs sanguins en contact direct ou indirect avec le sang.
- Circuit de circulation extracorporelle.
- Dispositifs d'adsorption de substances sanguines spécifiques.
- Équipement d'aphérèse donneur et thérapeutique.
- Oxygénateurs extracorporels à membrane.
- Dispositifs d'hémodialyse/hémofiltration.
- Dispositifs de cardiologie interventionnelle et dispositifs vasculaires.
- Cathéters intravasculaires (ballonnet, imagerie, laser, ultrason).
- Filtres leucocytaires.
- Dispositifs percutanés d'assistance circulatoire.
- Cathéters de perfusion coronaire rétrograde.
- Guides vasculaires.

5.3 Dispositifs implantés

Il s'agit de dispositifs qui sont placés en grande partie ou entièrement dans le système vasculaire. La liste d'exemples suivante n'est pas limitative:

- anneaux d'annuloplastie;
- shunts artérioveineux;
- moniteurs sanguins (implantables);
- dispositifs d'assistance circulatoire (dispositifs d'assistance ventriculaire, cœurs artificiels, pompes intra-aortiques à ballonnet);
- dispositifs d'embolisation;
- greffes endovasculaires synthétiques;
- sondes de défibrillateur implantable et de défibrillateur automatique;

- filtres de veine cave inférieure;
- cathéters internes d'administration d'agent médicamenteux;
- oxygénateurs intravasculaires (poumons artificiels);
- valves cardiaques mécaniques ou tissulaires;
- sondes de stimulateur cardiaque;
- greffes vasculaires chirurgicales synthétiques ou tissulaires;
- stents vasculaires.

6 Caractérisation des interactions avec le sang

6.1 Exigences générales

IMPORTANT — Étant donné que la présente norme est une Norme internationale horizontale, une approche basée sur une argumentation solide peut justifier le choix d'une (de plusieurs) catégorie(s) d'essai(s) selon le dispositif à caractériser. Par exemple, on privilégie souvent la réalisation d'essais *in vivo* destinés à mettre en évidence une thrombose pour caractériser un dispositif dans la catégorie thrombose. Toutefois, dans certains cas, il est possible de remplacer les essais de thrombose par des justifications écrites incluant une combinaison d'essais des catégories coagulation plaquettes, hématologie et complément.

6.1.1 La [Figure 1](#) représente un arbre de décision qui peut être utilisé pour déterminer si les essais concernant l'interaction avec le sang sont nécessaires. Les interactions avec le sang peuvent être classées dans différentes catégories, en fonction du système ou du processus primaire analysé. Le [Tableau 1](#) donne des exemples de dispositifs en contact avec le sang circulant et les catégories d'essais appropriées pour chacun. La liste qu'il contient n'est pas exhaustive et pour les dispositifs non répertoriés, la prise de décision doit s'appuyer sur une argumentation solide.

Pour les dispositifs médicaux faisant l'objet d'une Norme internationale particulière (norme verticale), les exigences en matière d'évaluation biologique et les méthodes d'essai spécifiées dans la norme en question doivent prévaloir sur les exigences générales indiquées dans le présent document.

6.1.2 Dans la mesure du possible, les essais doivent utiliser un modèle ou un système approprié qui simule la géométrie et les conditions de contact du dispositif avec le sang dans les applications cliniques. Il convient que la simulation inclue une durée de contact, une température, un état de stérilité, un type d'anticoagulant (et son taux, voir [6.1.12](#)) et des conditions d'écoulement appropriés. Par exemple, pour les dispositifs ayant une géométrie définie tels que les stents vasculaires, la superficie, en cm², utilisée lors de l'essai doit être considérée par rapport au volume de fluide du système d'essai *in vitro*. Pour les dispositifs ayant une géométrie non définie ou complexe (par exemple dispersion de particules d'alcool polyvinylique utilisée comme agent d'embolisation), il convient d'utiliser la masse à la place de la superficie pour déterminer la quantité d'échantillon utilisée dans le système d'essai.

Il convient de ne soumettre à essai que les parties en contact direct ou indirect avec le sang. Il convient que les paramètres et les méthodes d'essai sélectionnés soient conformes à l'état de l'art.

Le type et le taux appropriés d'anticoagulant peuvent dépendre de l'utilisation indiquée du dispositif et du type d'essai mené. Il convient d'inclure des informations sur le type et le taux d'anticoagulation utilisés, et d'argumenter sur la capacité à discerner les réponses positives des réponses négatives. Pour de plus amples informations, voir [6.1.6](#) et [C.2](#) pour les études expérimentales sur les animaux, [6.1.12](#) pour les essais *in vivo* et *ex vivo*, [6.3.1](#) pour les essais *in vitro*, et [A.3](#) pour les cathéters et les guides.

Puisque de nombreux essais d'hémocompatibilité sont considérés comme étant strictement dépendants de la surface de contact, ces essais (par exemple activation du complément) ne concerneront pas les applications à contact indirect.

6.1.3 Des témoins (positifs et négatifs) doivent être utilisés, sauf si leur non-mise en œuvre peut être justifiée. Dans la mesure du possible, il convient que les essais incluent un dispositif prédictif approprié déjà utilisé en clinique (c'est-à-dire un LMCD) ou un matériau bien caractérisé^[6].

Il convient que les témoins incluent des matériaux de référence négatifs et positifs. Tous les matériaux et dispositifs LMCD soumis à essai doivent être conformes aux spécifications de contrôle et d'assurance qualité du fabricant et du laboratoire d'essai. Leur origine, leur fabricant, leur classe et leur type doivent être identifiés.

6.1.4 Des essais sur des matériaux susceptibles d'être utilisés comme composants d'un dispositif peuvent être effectués à des fins de sélection. Toutefois, de tels essais préliminaires ne dispensent pas de l'exigence de soumettre à essai le dispositif stérile dans son ensemble ou le composant du dispositif, dans des conditions simulant ou amplifiant son application clinique.

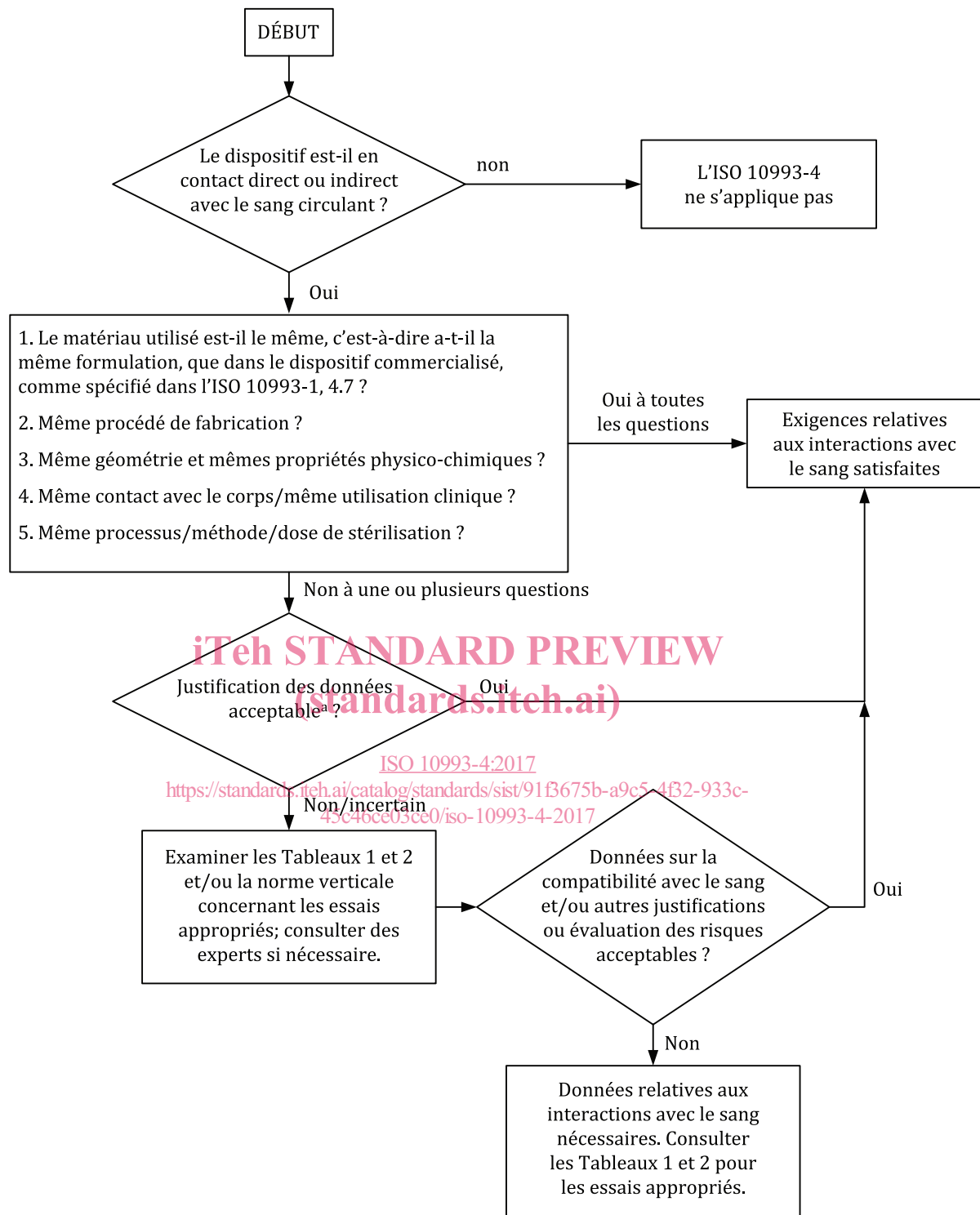
NOTE 1 Les changements dans le procédé de fabrication (y compris l'utilisation d'auxiliaires de fabrication) pouvant affecter les propriétés de surface, ou les caractéristiques chimiques du dispositif stérilisé complet, sont également susceptibles d'affecter l'hémocompatibilité.

NOTE 2 Lorsque les propriétés finales du dispositif peuvent être altérées par le vieillissement, il peut également être nécessaire d'utiliser des échantillons vieillis (par exemple les propriétés des revêtements biologiquement actifs, comme l'héparine, peuvent changer dans le temps).

6.1.5 Il se peut que les essais qui ne simulent pas les conditions d'utilisation d'un dispositif ne prédisent pas avec précision la nature des interactions entre le sang et le dispositif qui peuvent se produire dans les applications cliniques. Par ailleurs, les essais *in vitro* ou *ex vivo* à court terme sont censés mieux prédire les performances dans une application clinique réelle, si celle-ci implique une exposition limitée et non une exposition prolongée ou permanente.

NOTE La réalisation d'essais simplifiés sur des matériaux de dispositif candidats (par exemple modifications géométriques de surface et modifications chimiques fonctionnelles) peut constituer une étape déterminante dans l'identification, l'optimisation et la sélection d'un matériau de dispositif.

6.1.6 Si une étude expérimentale sur les animaux doit être menée, il convient que les dispositifs destinés à une utilisation *ex vivo* (communication avec l'extérieur) soient soumis à des essais *ex vivo* et que ceux destinés à une utilisation *in vivo* (implants) soient soumis à des essais *in vivo* sur un modèle animal simulant les conditions de l'utilisation clinique aussi fidèlement que possible. Il convient que les protocoles utilisés dans de telles études s'appuient spécifiquement sur chaque catégorie d'essai (voir [6.2.1](#)) à évaluer et décrivent la (les) méthode(s) d'évaluation utilisée(s).



^a Pour les dispositifs en contact direct et indirect, il convient de considérer la nécessité des essais d'hémocompatibilité sur la base d'une analyse de risque appropriée, incluant des essais antérieurs d'hémocompatibilité, des données cliniques, des données sur les substances extractibles/relargables et/ou des informations sur les caractéristiques de surface. Par exemple, pour les dispositifs en contact direct, il se peut que les essais concernant les substances extractibles/relargables ne soient pas suffisants si la morphologie de la surface n'est pas la même, même si la chimie des substances extractibles/relargables est la même (voir l'ISO 10993-1)

Figure 1 — Arbre de décision aidant à déterminer si des essais relatifs à l'interaction avec le sang sont nécessaires