



**Norme  
internationale**

**ISO 10993-6**

**Évaluation biologique des  
dispositifs médicaux —**

**Partie 6:  
Essais concernant les effets locaux  
après implantation**

*Biological evaluation of medical devices —*

*Part 6: Tests for local effects after implantation*

**Quatrième édition  
2026-04**

# Sample Document

get full document from [standards.iteh.ai](https://standards.iteh.ai)



## DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2026

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, 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, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office  
Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8  
CH-1214 Vernier, Genève  
Tél.: +41 22 749 01 11  
E-mail: [copyright@iso.org](mailto:copyright@iso.org)  
Web: [www.iso.org](http://www.iso.org)

Publié en Suisse

# Sommaire

	Page
<b>Avant-propos</b> .....	<b>iv</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Domaine d'application</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Références normatives</b> .....	<b>1</b>
<b>3 Termes et définitions</b> .....	<b>2</b>
<b>4 Dispositions communes pour les méthodes d'essai d'implantation</b> .....	<b>3</b>
4.1 Généralités .....	3
4.2 Préparation des échantillons pour l'implantation .....	3
4.3 Choix des échantillons de contrôle .....	4
<b>5 Aspects généraux et exigences pour l'essai d'implantation</b> .....	<b>5</b>
5.1 Tissu et site d'implantation .....	5
5.2 Modèle animal .....	6
5.3 Périodes d'essai .....	6
5.4 Implantation chirurgicale et conditions d'essai .....	9
5.5 Évaluation .....	9
5.5.1 Généralités .....	9
5.5.2 Évaluation macroscopique .....	10
5.5.3 Retrait de l'implant et prélèvement d'échantillon tissulaire .....	10
5.5.4 Évaluation microscopique .....	11
5.5.5 Évaluation des réponses .....	12
<b>6 Rapport d'essai</b> .....	<b>13</b>
6.1 Généralités .....	13
6.2 Laboratoire d'essai .....	13
6.3 Échantillons d'implants .....	13
6.4 Animaux et implantation .....	13
6.5 Retrait et mode opératoire histologique .....	13
6.6 Évaluation macroscopique et microscopique .....	14
6.7 Évaluation finale .....	14
<b>Annexe A (normative) Méthodes d'essai pour une implantation dans le tissu sous-cutané</b> .....	<b>15</b>
<b>Annexe B (normative) Méthode d'essai pour une implantation dans le tissu musculaire</b> .....	<b>17</b>
<b>Annexe C (normative) Méthode d'essai pour une implantation dans le tissu osseux</b> .....	<b>19</b>
<b>Annexe D (normative) Méthode d'essai pour l'implantation dans le tissu neural</b> .....	<b>22</b>
<b>Annexe E (informative) Méthodes d'essai pour les dispositifs en contact avec le tissu nerveux périphérique</b> .....	<b>27</b>
<b>Annexe F (informative) Exemples de systèmes d'évaluation utilisés pour soutenir l'évaluation des effets biologiques locaux après l'implantation</b> .....	<b>31</b>
<b>Annexe G (informative) Évaluation microscopique des réponses tissulaires aux matériaux implantés</b> .....	<b>34</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>40</b>

## 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](http://www.iso.org/directives)).

L'ISO attire l'attention sur le fait que la mise en application du présent document peut entraîner l'utilisation d'un ou de plusieurs brevets. L'ISO ne prend pas position quant à la preuve, à la validité et à l'applicabilité de tout droit de propriété revendiqué à cet égard. À la date de publication du présent document, l'ISO n'avait pas reçu notification qu'un ou plusieurs brevets pouvaient être nécessaires à sa mise en application. Toutefois, il y a lieu d'avertir les responsables de la mise en application du présent document que des informations plus récentes sont susceptibles de figurer dans la base de données de brevets, disponible à l'adresse [www.iso.org/brevets](http://www.iso.org/brevets). L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié tout ou partie de tels droits de brevet.

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 [www.iso.org/avant-propos](http://www.iso.org/avant-propos).

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*, en collaboration avec le comité technique européen de standardisation CEN/TC 206 du Comité européen de normalisation (CEN), *Évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux*, conformément à l'Accord de coopération technique entre l'ISO et le CEN (Accords de Vienne).

Cette quatrième édition annule et remplace la troisième édition (ISO 10993-6:2016), qui a fait l'objet d'une révision technique.

Les principales modifications sont les suivantes:

- ajout de nouvelles définitions pour «contrôle comparatif», «coupon», «euthanasie», «effet local», «repère d'emplacement», «état stable» et «contrôle de référence» à [l'Article 3](#);
- ajout d'un nouvel alinéa sur l'utilisation d'échantillons ou de coupons ayant une plus petite représentativité de la composition en [4.2.2](#);
- ajout du nouveau [paragraphe 4.3](#) «Choix des matériaux de contrôle»;
- discussion relative à l'évaluation des ganglions lymphatiques pour certains matériaux approfondie;
- ajout de la nouvelle [Annexe E](#) «Méthodes d'essai pour les dispositifs en contact avec le tissu nerveux périphérique» et de l'[Annexe G](#) «Évaluation microscopique des réponses tissulaires aux matériaux implantés»;
- mise à jour de la terminologie relative aux tissus et à la pathologie tout au long du présent document;
- mise à jour des entrées bibliographiques.

Une liste de toutes les parties de la série ISO 10993 se trouve sur le site web de l'ISO.

## ISO 10993-6:2026(fr)

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse [www.iso.org/fr/members.html](http://www.iso.org/fr/members.html).

# Sample Document

get full document from [standards.iteh.ai](https://standards.iteh.ai)

## Introduction

L'objectif des méthodes d'essai d'implantation est de caractériser la réponse tissulaire locale après l'implantation d'un dispositif médical ou d'un matériau (échantillon pour essai), y compris l'intégration, la dégradation ou l'absorption dans un modèle animal approprié.

L'échantillon pour essai est implanté dans un site anatomique adapté à l'évaluation des effets locaux du dispositif médical (ou d'une partie de celui-ci) sur un animal.

Les effets locaux du dispositif médical ou du matériau sont évalués par comparaison de la réponse tissulaire provoquée par un échantillon pour essai à celle causée par des échantillons de contrôle comparatif ou de référence utilisés dans des dispositifs médicaux dont l'acceptabilité clinique et les caractéristiques de biocompatibilité ont été établies.

Une conception d'étude soignée peut inclure d'autres effets biologiques pertinents permettant de réduire le nombre d'animaux utilisés pour évaluer la sécurité et l'efficacité tout en réalisant tous les objectifs de l'étude. De plus, une étude de toxicité systémique à long terme, conçue pour intégrer les méthodes, les effets biologiques, les délais supplémentaires et les résultats des essais d'implantation, peut satisfaire aux exigences du présent document et de l'ISO 10993-11.

# Sample Document

get full document from [standards.iteh.ai](https://standards.iteh.ai)

# Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

## Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation

### 1 Domaine d'application

Le présent document spécifie les exigences relatives aux méthodes d'essai d'implantation pour l'évaluation préclinique des effets locaux après l'implantation de dispositifs médicaux ou de matériaux destinés à être utilisés dans des dispositifs médicaux. Le présent document s'applique à l'évaluation des réponses tissulaires locales à des dispositifs médicaux destinés à être utilisés en cas de lésion de la peau ou des muqueuses, si nécessaire.

Le présent document s'applique aux dispositifs médicaux/matériaux qui nécessitent une évaluation de l'implantation et qui peuvent être solides ou non solides (tels que des matériaux poreux, des liquides, des gels, des pâtes, des poudres et des particules), absorbables, dégradables ou non absorbables, ou qui peuvent être des produits médicaux issus de l'ingénierie tissulaire (TEMPs).

Ces essais d'implantation ne sont pas destinés à évaluer ou à déterminer la performance de l'échantillon d'essai en termes de charge mécanique ou de performance fonctionnelle. Le présent document ne fournit pas non plus de recommandations sur les méthodes et la conception des études permettant de satisfaire aux exigences relatives à la toxicité systémique, à la cancérogénicité, à la tératogénicité ou à la mutagénicité. Cependant, les conceptions d'étude peuvent être modifiées afin d'évaluer d'autres effets biologiques.

### 2 Références normatives

Les documents suivants sont cités dans le texte de sorte qu'ils 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: Exigences et principes généraux pour l'évaluation de la sécurité biologique au sein d'un processus de gestion des risques*

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

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

ISO 10993-9, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation*

ISO 10993-12:2021, *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 les définitions de l'ISO 10993-1, l'ISO 10993-2, l'ISO 10993-4, l'ISO 10993-9, l'ISO 10993-12, l'ISO 10993-16 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:

- ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <https://www.electropedia.org/>

#### 3.1

##### **résorber(se)**

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

#### 3.2

##### **contrôle comparatif**

dispositif médical ou matériau ayant des antécédents d'utilisation clinique sûre et étant utilisé comme point de comparaison pour un nouveau dispositif médical en vue d'obtenir une approbation réglementaire

#### 3.3

##### **coupon**

parties multiples plus petites représentatives du point de vue de la composition, d'un dispositif plus complexe ou plus grand, qui contiennent l'ensemble de tous les matériaux, les finitions de surface et le traitement du dispositif final et définitif

#### 3.4

##### **produit de dégradation**

substance intermédiaire ou finale résultant de la décomposition physique, métabolique ou chimique d'un matériau ou d'une substance

[SOURCE: ISO/TS 37137-1:2021, 3.2, modifié — «et/ou» est devenu «ou» et «agent» a été remplacé par «substance».]

#### 3.5

##### **dégrader**

décomposer un matériau ou une substance de manière physique, métabolique ou chimique

[SOURCE: ISO/TS 37137-1:2021, 3.3, modifié — «et/ou» est devenu «ou».]

#### 3.6

##### **euthanasie**

mise à mort de façon humaine d'un animal par une méthode causant le minimum de souffrance physique et mentale

[SOURCE: ISO 10993-2:2022, 3.5]

#### 3.7

##### **effet local**

réponse tissulaire à un échantillon pour essai implanté qui peut être observée par examen macroscopique et par histopathologie sur le site d'administration ou d'implantation de l'échantillon pour essai

#### 3.8

##### **repère d'emplacement**

matériau ou processus inerte et non absorbable utilisé pour marquer l'emplacement dans le tissu d'un matériau implanté

### 3.9

#### contrôle de référence

matériau ayant des propriétés connues considéré comme généralement inerte en termes d'effets biologiques locaux sur les tissus et ayant été établi sur une base historique dans le cadre d'une pharmacopée ou d'une norme similaire

### 3.10

#### état stable

condition de stabilité biologique dans laquelle plus aucune modification de l'activité, de la morphologie ou des caractéristiques cellulaires du système d'essai n'est détectée au cours d'une période donnée

## 4 Dispositions communes pour les méthodes d'essai d'implantation

### 4.1 Généralités

La série ISO 10993 exige d'éviter les essais sur les animaux, sauf si les données requises ne peuvent pas être obtenues par d'autres moyens. Avant de choisir de réaliser des études d'implantation, il convient de réfléchir au type de données nécessaires, à la méthode et à l'approche appropriées pour les études d'implantation afin de s'assurer que les données recueillies couvrent les préoccupations liées à la réactivité biologique. Il est important que l'étude soit planifiée de manière suffisamment détaillée pour que toutes les informations pertinentes puissent être extraites de l'utilisation de chaque animal et de chaque protocole d'étude conformément à l'ISO 10993-2, l'ISO 10993-11 et l'ISO 10993-16. Les essais d'implantation doivent être planifiés et documentés dans la documentation de l'étude, y compris les informations sur les méthodes d'essai, les échantillons pour essai, les modèles animaux, les sites d'implantation, la durée des essais, les fréquences de mesure, les méthodes d'évaluation et l'évaluation choisis. Lorsque des normes verticales pertinentes existent, se référer à celles qui constituent des recommandations pour l'évaluation biologique spécifique (par exemple, l'ISO 15798, l'ISO 11979-5, l'ISO 7405, la série des ISO 14708, la série des ISO 5840).

Toutes les études sur les animaux doivent être réalisées dans une installation approuvée par un organisme reconnu au niveau national et conformément à toutes les réglementations appropriées traitant du bien-être des animaux de laboratoire afin de satisfaire 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. Bien que les études pilotes sur les implants puissent ou non être réalisées dans le cadre des bonnes pratiques de laboratoire, il convient que l'installation d'essai dispose d'un système qualité adéquat.

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

### 4.2 Préparation des échantillons pour l'implantation

**4.2.1** Les échantillons pour essai et de contrôle doivent être dans un état final et définitif comme décrit dans l'ISO 10993-12 (à moins qu'ils ne soient utilisés dans le cadre d'une étude pilote). La dimension et la forme de l'implant doivent être documentées et justifiées. Pour certains dispositifs, un dosage cliniquement pertinent peut être envisagé. Il convient de fournir une justification pour démontrer que l'on reproduit une dose cliniquement pertinente dans l'étude d'implantation.

Les échantillons d'essai pour les différents sites d'implantation sont décrits à l'[Annexe A](#), à l'[Annexe B](#), à l'[Annexe C](#), et à l'[Annexe D](#). Les propriétés physiques (comme la forme, la densité, la dureté, la porosité de surface et la texture), les caractéristiques géométriques (forme et taille) et la composition peuvent influencer le caractère de la réponse tissulaire au matériau d'essai et doivent être enregistrées et prises en compte lorsque la réponse est caractérisée. Il convient que les échantillons de contrôle comparatifs correspondent aussi étroitement que possible aux propriétés physiques et aux caractéristiques géométriques (forme). Sinon, un contrôle de référence (matériau bien caractérisé avec une réponse bien caractérisée) peut être utilisé, tel que le polyéthylène haute densité (PEHD).

D'autres échantillons de contrôle peuvent être inclus dans l'étude pour aider à interpréter les réactions tissulaires [par exemple, dans le cas d'une association de médicaments, un contrôle supplémentaire tel qu'un dispositif de type placebo (sans médicament) peut être envisagé].

**4.2.2** Chaque implant doit être fabriqué, traité, nettoyé des contaminants et stérilisé selon la méthode prévue pour le produit final, ce qui doit être confirmé dans la documentation d'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.

L'utilisation d'échantillons pour essai ou de coupons d'essai plus petits et conformes aux exigences décrites dans l'ISO 10993-12 peut être pertinente si le dispositif médical à soumettre à essai ne peut l'être tel quel, en raison de sa taille ou de sa géométrie complexe. Les échantillons pour essai ou les coupons d'essai doivent contenir tous les matériaux en contact avec les tissus et toutes les finitions de surface du dispositif médical final et définitif. Pour les dispositifs médicaux comportant deux matériaux différents ou plus, il convient que les échantillons pour essai implantés soient de composition et de finition de surface similaires et incluent chaque matériau individuel dans le produit final. Dans le cas de matériaux multiples, il peut être nécessaire d'implanter plusieurs coupons ensemble, chacun contenant un sous-ensemble de matériaux du dispositif. Il convient de prendre en compte le potentiel de synergies et d'interactions des différents matériaux dans le produit final dans le choix de l'échantillon pour essai.

NOTE Se référer aux annexes correspondantes pour obtenir des recommandations sur le nombre d'échantillons pour essai et de contrôle pour chaque matériau et chaque période d'implantation.

**4.2.3** Pour les matériaux utilisés comme support pour les produits médicaux issus de l'ingénierie tissulaire, il peut être approprié de ne pas utiliser la préparation finale préremplie avec des cellules ou des protéines, car la réaction immunitaire de l'animal aux composants cellulaires ou protéiques humains de ces produits et la réaction des cellules à l'animal peuvent interférer avec la réponse tissulaire locale résultante, ce qui rend difficile l'interprétation.

NOTE 1 L'implantation chez un animal immunodéprimé approprié peut être une option pour éviter les réponses des xénogreffes, si cela est justifié.

NOTE 2 Les produits contenant des cellules vivantes ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux dans toutes les juridictions.

**4.2.4** Pour un dispositif multicomposant conçu pour être durci avant le placement, les composants doivent être mélangés avant utilisation et être mis en place avant l'implantation. Cependant, les matériaux conçus pour polymériser in situ (par exemple, les ciments osseux, de nombreux matériaux dentaires, les scellants tissulaires et les colles) doivent être introduits de sorte que la polymérisation in situ se produise. La procédure utilisée doit être justifiée et documentée.

### 4.3 Choix des échantillons de contrôle

Le processus d'implantation de tout matériau dans les tissus induit un certain degré de réponse cellulaire. Lors de l'évaluation des effets locaux du matériau après l'implantation, le choix des échantillons de contrôle est important pour déterminer l'acceptabilité de la réaction tissulaire observée à l'égard de l'échantillon d'essai. Il convient d'effectuer l'évaluation en comparant la réaction tissulaire à celle d'un matériau similaire (contrôle comparatif) dont les caractéristiques d'acceptabilité clinique et de biocompatibilité ont été établies. Il convient que les caractéristiques géométriques et physiques telles que la forme, la taille, la courbure et particulièrement l'état de surface (y compris la porosité et la texture) du ou des articles de contrôle soient aussi similaires que possible à celles des échantillons pour essai de l'implant. Tout écart doit être expliqué, justifié et consigné. Si aucun contrôle comparatif approprié n'est disponible, un contrôle de référence peut être utilisé. Voir l'ISO 10993-12 pour des préconisations supplémentaires. Par exemple, les matériaux de référence spécifiés dans l'ISO 10993-12:2021, Tableau A.1 colonne «Témoin négatif» peuvent fournir de bons contrôles pour les matériaux solides, lisses et non absorbables. Inversement, la réaction peut vraisemblablement être différente si l'évaluation est utilisée pour faire une comparaison avec un treillis pour hernie non absorbable ou dégradable, en raison des caractéristiques de forme physique différentes. Idéalement, il conviendrait d'utiliser comme contrôle comparatif un matériau disponible dans le commerce, de sorte que la réaction tissulaire soit similaire à ce qui a été cliniquement démontré. Pour les dispositifs médicaux ou matériaux non absorbables, un contrôle comparatif constitué d'un matériau comparatif stable non assimilable doit être utilisé (voir l'[Annexe A](#), l'[Annexe B](#), l'[Annexe C](#) et l'[Annexe D](#)).

Étant donné que les matériaux absorbables sont confrontés à des réactions tissulaires changeantes au fur et à mesure que la dégradation progresse à des vitesses qui diffèrent selon la composition, le traitement et les techniques de stérilisation, il convient d'envisager des contrôles comparatifs de dispositif médical ou de matériau similaires pour les matériaux absorbables.

Il convient que la vitesse d'absorption du matériau de contrôle ou du dispositif médical soit similaire à celle du matériau d'essai ou du dispositif médical (pour plus d'informations, voir l'ISO/TS 37137-1). Sinon, un contrôle comparatif non absorbable peut être utilisé, si cela est justifié (par exemple, s'il n'existe aucun contrôle absorbable cliniquement pertinent). Si un contrôle comparatif est utilisé, des matériaux de référence, tels que spécifiés dans l'ISO 10993-12:2021, Annexe A, sont également implantés dans l'animal à des fins de comparaison et servent de contrôles des modes opératoires, ce qui donne un total de trois articles distincts inclus dans l'étude. Pour les nouveaux matériaux ou dispositifs médicaux, s'il n'existe pas de matériau ou de dispositif médical comparatif disponible dans le commerce, le choix d'un contrôle aussi proche que possible est préférable. Il convient de discuter de la nature de toute réaction inflammatoire indésirable, de tout taux de réactivité élevé ou de toute conclusion d'évaluation histopathologique similaire dans le contexte du contrôle choisi. Le choix du contrôle doit être documenté et justifié. Si aucun contrôle ou aucun contrôle traité par placebo n'est utilisé, cela doit également être documenté et justifié.

## 5 Aspects généraux et exigences pour l'essai d'implantation

### 5.1 Tissu et site d'implantation

**5.1.1** L'échantillon d'essai doit être implanté dans ou sur les tissus les plus pertinents pour l'utilisation clinique prévue du matériau. La justification du choix du nombre d'échantillons, des tissus, des sites d'implantation et de la période d'essai doit être documentée. Les méthodes d'essai pour les différents sites d'implantation sont données à l'[Annexe A](#), à l'[Annexe B](#), à l'[Annexe C](#) et à l'[Annexe D](#). Si d'autres sites d'implantation sont choisis, les principes scientifiques généraux sous-jacents aux méthodes d'essai décrites à l'[Annexe A](#), à l'[Annexe B](#), à l'[Annexe C](#) et à l'[Annexe D](#) doivent toujours être respectés et une justification doit être fournie pour le choix d'un emplacement anatomique qui ne correspond pas à l'utilisation du dispositif.

NOTE Pour certains dispositifs, des normes verticales prescrivent des études spécifiques d'implant pour évaluer les réponses tissulaires locales, par exemple, pour l'implant intraoculaire (voir ISO 11979-5) et les dispositifs dentaires (voir ISO 7405). Les études décrites dans ces normes peuvent être utilisées pour satisfaire aux exigences de l'ISO 10993-6.

**5.1.2** Pour les matériaux absorbables, le site d'implantation doit être marqué d'une manière adaptée à l'identification du site à la fin des périodes désignées, en tenant compte de la croissance et de l'âge de l'animal ou des animaux subissant l'implantation. Il est recommandé d'utiliser un repère cutané au marqueur permanent non invasif ou un gabarit pour repérer l'emplacement de l'échantillon pour une seule application pour des intervalles d'étude à court terme uniquement. Cette méthode de marquage peut s'estomper avec l'exfoliation de la peau et doit être renouvelée aussi souvent que nécessaire pour maintenir le site marqué. De plus, chez de nombreux animaux de laboratoire, la peau lâche et très mobile limite la précision du marquage des sites qui sont plus profonds que la peau. Dans la plupart des cas, un repère d'emplacement constitué d'un matériau inerte ou biocompatible approprié non absorbable (par exemple: PEHD de 1 mm × 2 mm × 5 mm, suture en polypropylène, bande en or, attaches) peut être utilisé comme repère de l'emplacement du site d'implantation. Il convient que ces repères d'emplacement soient suffisamment éloignés de chaque site d'implantation pour ne pas induire de changements au niveau de la réaction tissulaire locale au matériau implanté. Si cela n'est pas possible, c'est-à-dire que le repère du matériau implanté est adjacent ou sur le bord du matériau implanté, il convient alors de ne pas inclure la réaction tissulaire à ce repère dans l'évaluation de la réaction tissulaire au matériau implanté.

**5.1.3** 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. Si une intervention chirurgicale non accompagnée d'implantation est réalisée, il convient d'utiliser, pour celle-ci, le même mode opératoire d'implantation pour l'essai ou le contrôle.

## 5.2 Modèle animal

**5.2.1** Tous les aspects des soins aux animaux et de l'hébergement doivent être réalisés conformément à l'ISO 10993-2.

**5.2.2** Les animaux sont utilisés afin d'évaluer les effets locaux à la suite de l'implantation et sont décrits comme des modèles animaux dans le contexte du présent document. En général, les petits animaux de laboratoire comme les souris, les rats, les cobayes ou les lapins sont privilégiés. L'utilisation d'animaux de plus grande taille tels que des chiens, des moutons, des chèvres ou des porcs peut être justifiée sur la base de considérations scientifiques particulières de l'échantillon pour essai étudié, la longueur de l'étude étant liée à l'espérance de vie de l'animal, ou si nécessaire pour s'adapter à la taille de l'implant, avec des essais complets du dispositif ou une taille des défauts de l'implantation factice applicable.

**5.2.3** Choisir une espèce animale conformément aux principes énoncés dans l'ISO 10993-2, en tenant compte de la taille de l'implant d'essai, du nombre d'implants par animal, de la durée prévue de l'essai par rapport à la durée de vie prévue des animaux, ainsi que des différences potentielles entre les espèces en ce qui concerne les réponses biologiques. Il convient que le nombre d'animaux et de sites d'implantation soit le minimum pour tenir compte de la variabilité d'un site à l'autre et d'un animal à l'autre.

**5.2.4** Pour les essais à court terme, des animaux tels que des rongeurs ou des lapins sont couramment utilisés. 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 estimer le délai de récupération approprié. Pour les matériaux absorbables, une étude pilote sur des rongeurs peut être considérée afin de déterminer la vitesse de dégradation attendue et la durée d'implantation nécessaire pour atteindre l'état stable avant de mener des études sur des animaux de plus grande taille.

NOTE Les recommandations relatives à la caractérisation de la dégradation in vitro peuvent être trouvées dans l'ISO 13781 et l'ASTM F1635[23] pour les constructions en polymères hydrolysables et dans l'ASTM F3268[25] pour les constructions métalliques absorbables. Des recommandations générales concernant le lien entre les observations in vitro et la détermination des délais de récupération in vivo pertinents peuvent être trouvées dans l'ISO/TS 17137. Des recommandations supplémentaires sur le choix des intervalles de temps d'implantation pour les matériaux absorbables peuvent être trouvées dans l'ISO/TS 37137-1.

**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. Dans la mesure du possible, il convient que le contrôle et les échantillons pour essai soient implantés dans le même animal, à moins que les effets de toxicité systémique ne soient également évalués dans l'étude. Dans les cas où les effets d'implantation et de toxicité systémique sont évalués, les échantillons de contrôle et pour essai doivent être implantés sur des animaux distincts. Des recommandations relatives à l'évaluation de la toxicité systémique peuvent être trouvées dans l'ISO 10993-11.

**5.2.7** Lorsqu'une étude de neuroimplantation (voir [Annexe D](#)) est menée, les échantillons de contrôle et pour essai ne doivent pas être placés sur le même animal. Il convient que les évaluations histologiques suivent les meilleures pratiques de traitement et d'analyse des tissus du système nerveux central (voir [Annexe D](#) et Référence [70]) ou des tissus nerveux périphériques (voir [Annexe E](#) et Référence [70]).

## 5.3 Périodes d'essai

**5.3.1** La période d'essai doit être déterminée par le temps d'exposition clinique probable ou être prolongée jusqu'au moment où un état d'équilibre relatif à la réponse biologique a été atteint. Les différents temps de prélèvement, ainsi que l'explication et la justification de leur choix, doivent être consignés.

**5.3.2** La réponse biologique locale aux matériaux implantés dépend à la fois des propriétés des matériaux et de la réponse au traumatisme chirurgical associé. 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. Le temps nécessaire pour atteindre un état stable peut être fonction des tissus et de la conception du dispositif. Une justification du délai sélectionné pour l'évaluation dans un tissu spécifique (par exemple le muscle, l'os) doit être documentée. Dans les muscles et les tissus conjonctifs, en fonction de l'espèce, de la conception du dispositif et de la gravité du traumatisme chirurgical, un état stable peut être observé dans l'interface tissu-implant (y compris la maturation microscopique du tissu fibreux immature et le remodelage associé) et peut prendre 9 à 12 semaines mais peut survenir plus tôt. 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 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. Des délais supplémentaires peuvent être nécessaires pour caractériser la réponse par rapport à l'utilisation clinique du dispositif.

**5.3.4** Pour les matériaux absorbables, la période d'essai doit être liée à la durée de dégradation estimée du produit d'essai 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 accéléré 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 de 1 à 4 semaines après l'implantation pour évaluer la réponse tissulaire précoce.

Si un dispositif est complètement absorbé dans les quatre semaines suivant l'implantation, une étude d'implant à court terme peut être considérée comme un point d'évaluation; les durées supplémentaires peuvent être omises dans les études d'implantation.

- 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 ou une fragmentation du dispositif sont fortement susceptibles 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 avec un état stable de la réaction tissulaire.

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 ou ses produits de dégradation sont à peine visibles lors de l'examen au microscope optique.

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.

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, et si cela est possible, le pathologiste peut estimer le pourcentage de dégradation dans le rapport pour la période finale de dégradation tardive.

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 masse 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.

**5.3.5** La caractérisation du processus de dégradation d'un dispositif absorbable n'est pas nécessairement applicable à l'évaluation des effets locaux du même matériau absorbable lorsque celui-ci est associé, par exemple, à un médicament en tant que vecteur de libération de ce médicament, en tant que structure de support pour des produits médicaux issus de l'ingénierie tissulaire ou en tant que revêtement pour des implants non absorbables. Parce que les combinaisons de dispositifs avec des médicaments 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.

**5.3.6** Bien que le présent document ne traite pas des questions de toxicité systémique indiquées dans l'ISO 10993-11, il est recommandé d'obtenir les informations requises pour satisfaire à ce document à partir d'études de toxicité systémique conçues de manière appropriée en utilisant l'implantation.

**5.3.7** Pour les études à long terme, des exemples de périodes d'observation généralement admises pour des matériaux non absorbables sont donnés dans le [Tableau 1](#). Il convient d'euthanasier les animaux 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.

**Tableau 1 — Durées d'essai possibles pour une implantation de matériaux non absorbables à long terme**

Espèces	Période d'implantation en semaines <sup>a</sup>				
	13	26	52	78	104
Souris	X	X	X	—	—
Rats	X	X	X	—	—
Cobayes	X	X	X	—	—
Lapins	X	X	X	X	X
Chiens	X	X	X	X	X
Moutons	X	X	X	X	X
Chèvres	X	X	X	X	X
Porcs	X	X	X	X	X

<sup>a</sup> Ces durées d'implantation sont généralement utilisées. Néanmoins, d'autres durées peuvent être appliquées en fonction des caractéristiques spécifiques du matériau d'essai. Selon l'usage prévu du matériau d'essai, toutes les durées d'implantation ne sont pas nécessaires.

## 5.4 Implantation chirurgicale et conditions d'essai

**5.4.1** 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, intra-osseuse ou neurale sont décrits, respectivement, dans l'[Annexe A](#), l'[Annexe B](#), l'[Annexe C](#) et l'[Annexe D](#).

**5.4.2** Le nombre d'implants par animal et le nombre d'animaux par période d'observation sont décrits dans l'[Annexe A](#), l'[Annexe B](#), l'[Annexe C](#) et l'[Annexe D](#). Si d'autres sites d'implantation sont choisis, les principes scientifiques généraux sous-jacents aux méthodes d'essai décrites dans l'[Annexe A](#), l'[Annexe B](#), l'[Annexe C](#) et l'[Annexe D](#) doivent toujours être respectés et une justification doit être fournie pour établir le nombre d'implants par animal et le nombre d'animaux par période d'observation. Un nombre suffisant d'échantillons d'essai et de contrôle doit être implanté pour garantir que le nombre final d'échantillons à évaluer donnera des résultats valables.

**5.4.3** 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 au minimum le traumatisme au niveau du site d'implantation. Éliminer les poils de la zone chirurgicale par tonte, rasage, tout autre moyen mécanique ou dépilatoire. Désinfecter la zone exposée de la peau avec un antiseptique 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. Il convient de justifier l'utilisation d'antibiotiques.

**5.4.4** La santé des animaux doit être surveillée, observée et consignée chaque jour pendant l'étude, à des intervalles réguliers. Après l'implantation chirurgicale, chaque animal doit être observé au moins une fois par jour pendant la période d'essai, et l'observation doit inclure tout développement de signes cliniques pouvant nécessiter une intervention vétérinaire ou une euthanasie précoce. Toute constatation anormale doit être consignée, analysée en fonction de son influence potentielle sur les résultats obtenus et décrite dans les rapports d'essais.

**5.4.5** La pesée des animaux doit être effectuée et consignée. Il convient de procéder à cette pesée à des intervalles pertinents pour l'étude. L'utilisation des analgésiques postopératoires doit être conforme aux exigences de l'ISO 10993-2.

**5.4.6** À la fin de la période d'expérimentation, euthanasier les animaux conformément aux méthodes d'euthanasie acceptables actuelles (voir Référence [60]), et conformément aux principes énoncés dans l'ISO 10993-2.

## 5.5 Évaluation

### 5.5.1 Généralités

Évaluer la réponse biologique en documentant les données pathologiques cliniques (si elles sont disponibles), ainsi que 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. Effectuer la comparaison entre l'implant d'essai et l'implant de contrôle d'emplacements équivalents. Il convient d'indiquer clairement les différences dans les types de réponses tissulaires, car des scores numériques totaux similaires ne signifient pas intrinsèquement que les réponses tissulaires sont similaires entre les types d'implants.

**NOTE** Des exemples de systèmes d'évaluation donnés dans l'[Annexe F](#) et dans la Bibliographie peuvent être informatifs et peuvent être utilisés par le pathologiste pour choisir les fonctions tissulaires et les critères appropriés à évaluer. Cependant, les exemples présentés dans l'[Annexe F](#) seule peuvent être insuffisants pour caractériser les observations pathologiques, en particulier ceux qui indiquent qu'un examen plus approfondi de la réponse tissulaire est justifié, et il convient de ne pas considérer les modèles comme la seule méthode appropriée pour l'évaluation des réponses tissulaires.