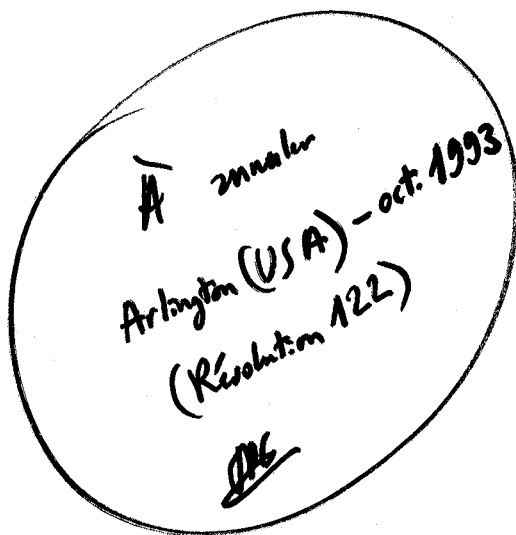

**Implants chirurgicaux — Biocompatibilité —
Sélection des méthodes d'essai biologiques pour
matériaux et dispositifs**

*Implants for surgery — Biocompatibility — Selection of biological test methods for
materials and devices*



Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

La tâche principale des comités techniques de l'ISO est d'élaborer les Normes internationales. Exceptionnellement, un comité technique peut proposer la publication d'un rapport technique de l'un des types suivants :

- type 1: lorsque, en dépit de maints efforts au sein d'un comité technique, l'accord requis ne peut être réalisé en faveur de la publication d'une Norme internationale;
- type 2: lorsque le sujet en question est encore en cours de développement technique et requiert une plus grande expérience;
- type 3: lorsqu'un comité technique a réuni des données de nature différente de celles qui sont normalement publiées comme Normes internationales (ceci pouvant comprendre des informations sur l'état de la technique, par exemple).

La publication des rapports techniques dépend directement de l'acceptation du Conseil de l'ISO. Les rapports techniques des types 1 et 2 font l'objet d'un nouvel examen trois ans au plus tard après leur publication afin de décider éventuellement de leur transformation en Normes internationales. Les rapports techniques du type 3 ne doivent pas nécessairement être révisés avant que les données fournies ne soient plus jugées valables ou utiles.

L'ISO/TR 9966, rapport technique du type 2, a été élaboré par le comité technique ISO/TC 150, *Implants chirurgicaux*.

L'annexe A est donnée uniquement à titre d'information.

© ISO 1989

Droits de reproduction réservés. Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie et les microfilms, sans l'accord écrit de l'éditeur.

Organisation internationale de normalisation
Case postale 56 • CH-1211 Genève 20 • Suisse

Imprimé en Suisse

Introduction

Lors de la réunion plénière de l'ISO/TC 150, *Implants chirurgicaux* à Washington en décembre 1981, il avait été décidé de créer un nouveau groupe de travail (GT4) chargé de réunir et de coordonner toutes les informations relatives à la biocompatibilité et à l'hémocompatibilité.

Étant donné la grande diversité des biomatériaux ainsi que la rapide évolution des connaissances dans le domaine de la biocompatibilité le GT4 a décidé de publier le projet de travail final sous forme d'un rapport technique ISO qui n'a donc qu'un caractère indicatif.

Le rapport s'applique uniquement aux matériaux et dispositifs destinés à l'usage humain. Il traite des expériences *in vitro* et des expériences pratiquées sur les animaux qui devraient être effectuées avec des produits nouveaux ou modifiés avant leur utilisation. Il recommande un contrôle clinique lors de la période initiale d'utilisation sur l'homme ainsi que le recueil de toutes les informations réunies à partir de l'examen des implants qui ont été explantés, quelles que soient les raisons de cette explantation.

La biocompatibilité des matériaux qui constituent des dispositifs simples ou à multi-composants utilisés sur l'homme peut varier (par exemple, durée et fréquence de l'exposition et importance de l'activité biologique sur une substance migrant dans le corps) en fonction de l'application finale. Les réactions biologiques préjudiciables au succès d'un matériau pour un type d'implantation peuvent avoir peu ou pas de conséquences sur le succès de l'utilisation de ce matériau pour un autre type d'implantation. Une série de méthodes d'essai est donc décrite selon l'application clinique particulière de l'implant. Les essais incluent ceux effectués sur les matériaux et les produits et sur des extraits de ces derniers. La connaissance des composants chimiques de la formule des matériaux utilisés pour la fabrication du dispositif ainsi que celle de leur absorption et de leur métabolisation est une condition préalable au choix d'une méthode d'essai.

Aucun matériau non viable n'est supposé être absolument biocompatible. Il est reconnu que la nécessité clinique exige et continuera d'exiger l'utilisation de matériaux et de dispositifs qui ne sont pas entièrement biocompatibles. Il existe donc un degré de biocompatibilité acceptable permettant d'utiliser ces matériaux et dispositifs à des fins spécifiques.

Le présent Rapport technique a pour but de recommander un programme d'essais minimal, évitant certains essais inutiles, qui permet d'établir un niveau de confiance raisonnable de la réponse biologique aux matériaux et aux dispositifs. Toute modification substantielle dans la fabrication du biomatériau constituant le dispositif peut nécessiter la répétition de tout ou partie du programme d'essai. Tous les modes opératoires décrits dans les articles 5 à 7 présentent des limites d'utilisation et d'interprétation. Le jugement d'une personne expérimentée ou spécialisée est fondamental pour déterminer l'importance des essais nécessaires pour établir la sécurité d'un matériau utilisé pour certains implants.

NOTE — L'ISO/TC 150 a l'intention de réviser régulièrement le présent Rapport technique à la lumière des progrès technologiques et de l'acquisition de nouvelles informations, avec pour objectif final sa transformation en Norme internationale.

STANDARDSISO.COM : Click to view the full PDF of ISO/TR 9966:1989

Implants chirurgicaux — Biocompatibilité — Sélection des méthodes d'essai biologiques pour matériaux et dispositifs

1 Domaine d'application

Le présent Rapport technique dresse une liste des essais et systèmes de contrôle qui peuvent être mis en œuvre pour évaluer la biocompatibilité des matériaux utilisés en l'état ou entrant dans la constitution d'implants chirurgicaux, en fonction de leur application clinique finale et de leurs conditions normales d'emploi. Il ne traite pas des conséquences biologiques d'une défaillance fonctionnelle ou d'une mauvaise utilisation.

NOTE — Les implants utilisés en chirurgie dentaire font l'objet de l'ISO/TR 7405.

2 Références normatives

Les normes suivantes contiennent des dispositions qui, par suite de la référence qui en est faite, constituent des dispositions valables pour le présent Rapport technique. Au moment de la publication, les éditions indiquées étaient en vigueur. Toute norme est sujette à révision et les parties prenantes des accords fondés sur le présent Rapport technique sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer les éditions les plus récentes des normes indiquées ci-après.

CAN 3-Z310.6-M84, *Testing of biocompatibility.*

S 90-702, *Matériel médico-chirurgical — Évaluation in vitro de la cytotoxicité des matériaux et dispositifs médicaux.*

NF S 90-703, *Matériel médico-chirurgical — Implants chirurgicaux — Essais de tolérance d'un biomatériau destiné à entrer en contact avec les tissus musculaires et osseux: implantations à court et long termes.*¹⁾

BS 3531-22 : 1988, *Recommendations for retrieval and examination of orthopaedic surgical implants and associated tissues.*

BS 5736-2 : 1981, *Evaluation of medical devices for biological hazards — Part 2: Method of testing by tissue implantation.*

BS 5736-3 : 1981, *Evaluation of medical devices for biological hazards — Part 3: Method of test for systemic toxicity; assessment of acute toxicity of extracts from medical devices.*

BS 5736-6 : 1983, *Evaluation of medical devices for biological hazards — Part 6: Methods of test for sensitization; assessment of the potential of medical devices to produce delayed contact dermatitis.*

BS 5736-10 : 1988, *Evaluation of medical devices for biological hazards — Part 10: Method of test for toxicity to cells in culture of extracts from medical devices.*

ASTM F 561-87, *Retrieval and analysis of metallic orthopedic implants.*

ASTM F 647-85, *Evaluating and specifying implantable shunt assemblies for neurosurgical application.*

ASTM F 720-81, *Testing guinea pigs for contact allergens: Guinea pig maximization test.*

ASTM F 750-87, *Evaluating material extracts by systemic injection in the mouse.*

ASTM F 756-87, *Assessment of hemolytic properties of materials.*

ASTM F 763-87, *Short-term screening of implant materials.*

ASTM F 813-83, *Direct contact cell culture evaluation of materials for medical devices.*

ASTM F 895-84, *Agar diffusion cell culture screening for cytotoxicity.*

ASTM F 981-86, *Standard Practice for assessment of compatibility of biomaterials (nonporous) for surgical implants with respect to effect of materials on muscle and bone.*

3 Définitions

Pour les besoins du présent Rapport technique, les définitions suivantes s'appliquent.

3.1 biomatériau: Matériau non viable en contact avec un tissu vivant, assurant une fonction à des fins médicales.

NOTE — Un biomatériau devrait être biocompatible, mais il peut être biodégradable.

1) À publier.

3.2 biocompatibilité : État de réaction souhaitable entre des tissus vivants et des matériaux non viables.

3.3 biodégradation : Désintégration des matériaux non viables en contact avec des tissus vivants.

3.4 matériau et dispositif biocompatibles : Un matériau ou un dispositif est biocompatible s'il fonctionne de façon harmonieuse et cohérente au contact de, ou dans l'environnement d'un corps vivant sans provoquer de maladie ou de réaction dangereuse.

3.5 matériau et dispositif biodégradables : Un matériau ou dispositif est biodégradable s'il vise à être partiellement ou complètement absorbé, métabolisé et/ou remplacé par le tissu vivant.

4 Classification des dispositifs et matériaux selon l'application prévue

La classification des dispositifs et matériaux est principalement basée sur le site d'implantation ou d'utilisation réel et, selon le cas, sur les caractéristiques du tissu en contact avec le même dispositif ou un dispositif similaire. La classification ne prend pas en considération la composition chimique des matériaux, leur forme géométrique, la qualité de la surface ou la structure poreuse ou non du matériau. Des méthodes d'essai individuelles devraient prendre en compte la surface relative du dispositif par rapport au tissu en contact ou au poids du corps du sujet.

Dans le tableau 1 des essais les dispositifs et matériaux sont divisés en deux grandes catégories :

- A Dispositifs implantés, et
- B Dispositifs implantés communiquant avec l'extérieur,

et chacune des catégories est divisée en quatre groupes, en fonction du type de contact avec les tissus (voir tableau des essais en 9).

5 Principes généraux — Expérimentation *in vitro* et sur l'animal

Les essais devraient être effectués selon les bonnes pratiques de laboratoire.

Les échantillons soumis à l'essai devraient être prélevés à partir de l'implant à l'état fini ou devraient être des parties représentatives de l'implant ou des matériaux ou éprouvettes préparées en utilisant le procédé de fabrication complet de l'implant, y compris la stérilisation. L'échantillon devrait présenter des caractéristiques physiques (forme, surface, etc.) aussi proches que possible de celles du produit fini.

Si des extraits d'implant sont préparés, les solvants et conditions d'extraction devraient prendre en compte l'utilisation finale de l'implant.

Des contrôles négatifs, et le cas échéant positifs, devraient être utilisés dans tous les modes opératoires.

Outre l'utilisation finale de l'implant, le mode opératoire devrait tenir compte de

- a) la nature physique et chimique du produit, et
- b) toute propriété toxicologique des composants chimiques entrant dans la formule du matériau constituant l'implant.

La conception du protocole d'essai devrait prendre en compte la nécessité d'une évaluation statistique des résultats.

Sauf preuve de corrélation clinique, les modes opératoires peuvent être utilisés uniquement pour donner des comparaisons par rapport à des produits et des matériaux dont on sait qu'ils peuvent être utilisés en toute sécurité sur l'homme.

6 Méthodes d'essai *in vitro*

6.1 Essai de cytotoxicité

Ces essais montrent la toxicité potentielle des composants extractibles ou diffusibles des matériaux constituant les implants sur des cellules de lignée ou différenciées, en culture, par contact direct ou en présence d'extraits.

Ces techniques constituent une méthode de détection rapide et sensible des effets délétères sur des cellules mais la cytotoxicité à elle-seule ne devrait pas servir à indiquer que l'implant peut présenter un danger pour la santé dans les conditions réelles d'utilisation.

6.2 Hémocompatibilité

Plusieurs domaines de la compatibilité avec le sang peuvent être étudiés en fonction du type et de l'utilisation de l'implant. Il s'agit de l'hémolyse, de la thrombose, de l'effet sur des éléments sanguins figurés, de l'effet sur l'hémostase et de l'effet sur le système de complément.

Le caractère thrombogène peut être étudié avec des méthodes spécifiquement conçues, *in vitro*, *in vivo* ou *ex-vivo*, propres au type d'implant essayé.

Les essais sont normalement dynamique, simulant la procédure d'utilisation.

6.3 Pouvoir mutagène

Ces essais impliquent l'application de techniques de cultures cellulaires de mammifères ou de non-mammifères pour déterminer les mutations génétiques, les changements dans la structure et le nombre des chromosomes, les altérations de l'ADN ou des toxicités génétiques.

Aucun essai unique ne peut actuellement déceler tous les types d'agents mutagènes.

7 Méthodes d'essai *in vivo* sur l'animal

7.1 Essai de toxicité aigüe systémique

Essai conçu pour déterminer la réponse biologique de la souris à une injection unique par voie intraveineuse ou intrapéritonéale d'extraits de l'échantillon.

Une connaissance utile de la toxicité générale peut être obtenue à partir de l'évaluation de l'activité toxicologique des ingrédients utilisés dans la formule des matériaux constituant l'implant. Tout essai n'entraînant pas de réponse biologique ne signifie pas nécessairement l'innocuité de l'implant.

7.2 Essai d'implantation à court terme

Essai conçu pour évaluer la réaction des tissus vivants tant sur le plan macroscopique que microscopique par rapport à un échantillon implanté chirurgicalement dans le site tissulaire approprié d'un animal, pour une durée allant de 7 jours à 30 jours. Il est effectué comme un essai *in vivo* à court terme des matériaux, généralement dans des sites tissulaires tendres non spécifiques tels qu'un muscle ou un espace sous-cutané.

7.3 Essai d'implantation à long terme

Essai conçu pour évaluer la réaction des tissus vivants tant sur le plan macroscopique que microscopique à un échantillon implanté chirurgicalement sur un animal pour des périodes allant de 6 mois à 2 ans. Cet essai est effectué si possible dans les tissus correspondant à l'utilisation finale du dispositif. Pour les matériaux en contact avec le sang, l'évaluation devrait inclure également l'hémocompatibilité.

7.4 Essai de sensibilisation

Essai permettant d'estimer le potentiel de sensibilisation soit par contact direct soit par diffusion des composants de l'implant.

Les limites des protocoles d'essai existants sont telles que les essais sur des échantillons ne peuvent pas être significatifs et que l'examen des constituants chimiques peut fournir des informations plus utiles.

Les effets de la sensibilisation sur des individus susceptibles peuvent ne pas être décelés lorsque l'implant est en place (voir 8.2 et 8.3).

7.5 Pouvoir carcinogène

Les essais sont conçus pour déterminer le potentiel carcinogène des échantillons à partir d'expositions uniques ou multiples, pendant toute la durée de vie de l'animal de laboratoire (rat). On sait parfaitement que la réponse carcinogène varie de façon importante selon les espèces et les contraintes. La fréquence de la malignité provoquée par les implants chez les êtres humains ne peut être déterminée que par un suivi clinique à long terme des êtres humains.

8 Contrôle clinique des implants

8.1 Généralités

Aucun résultat d'essai ne peut garantir l'absence totale de risque biologique. Les recherches biologiques *in vitro* sur l'animal devrait être suivies d'observations minutieuses pour déceler toute réaction préjudiciable inattendue sur l'homme au début de l'utilisation clinique des implants.

8.2 Essai clinique limité

Alors que les essais humains préliminaires au lancement sur le marché ont pour but essentiel de confirmer la fonctionnalité et la performance de l'implant, ils peuvent également permettre de noter les effets dangereux dus aux matériaux utilisés plutôt qu'à des défauts de conception. Il convient, en particulier, d'étudier tout signe de sensibilisation ou de morbidité non expliquée. Pour les implants en contact avec le sang, il convient d'étudier tout signe de thrombose non seulement pour en rechercher les raisons physiques mais également les raisons liées aux matériaux.

Les implants contenant des matériaux biodégradables devraient faire l'objet d'études spécifiques.

8.3 Suivi clinique

Après le lancement sur le marché, toutes les procédures organisées de suivi clinique devraient comprendre une analyse statistique de tous les rapports de sensibilisation et de morbidité inexpliquée ainsi que d'échec des implants. Dans le dernier cas, il convient de considérer la biodégradation des matériaux constituant l'implant comme une cause possible.

8.4 Retrait et analyse des implants

Les procédures de retrait et d'analyse des implants devraient prendre en compte la possibilité d'une dégradation ou d'une usure ainsi que toutes les conséquences biologiques du relargage de ces produits de dégradation dans le système humain.

9 Tableau des applications et des méthodes d'essai potentiellement applicables pour la biocompatibilité

Voir tableau 1. Lorsqu'une méthode d'essai est considérée comme applicable, les normes nationales existantes appropriées sont citées. Les vides laissés indiquent qu'un essai est nécessaire mais qu'aucune norme appropriée n'est disponible.

Tableau 1

Classification des matériaux ou dispositifs et des applications ¹⁾	Évaluation <i>In vitro</i>		Pouvoir mutagène	Essai Animal		Sensibilisation	Pouvoir carcinogène	Contrôle Humain		
	Cytotoxicité <i>in vitro</i>	Hémo-com- patibilité		Implantation à court terme <i>in vivo</i> sur l'animal ²⁾	Implantation à long terme <i>in vivo</i> sur l'animal ²⁾			Évaluation préliminaire sur l'homme	Suivi clinique	Information sur retrait et analyse
Normes applicables										
A Dispositifs implantés utilisés dans										
A1 Os et articulation	ASTM F 813	non applicable	CAN3-Z310.6 OECD Guidelines	ASTM F 750	ASTM F 763	ASTM F 981	ASTM F 720	ASTM F 981		ASTM F 561 BS 3531-22
	ASTM F 895 BS 5736-10 NF S 90-702			BS 5736-3 CAN3-Z310.6 NF-S 90-703	CAN3-Z310-6 NF S 90-703	BS 5736-6 CAN3-Z310.6				
A2 Sang	BS 5736-10 NF S 90-702	ASTM F 756								
A3 Tissu nerveux	BS 5736-10 NF S 90-702	ASTM F 647		ASTM F 647	ASTM F 647	ASTM F 647		ASTM F 981		
A4 Autres tissus et fluide tissulaire	BS 5736-10 NF S 90-702	non applicable								
B Dispositifs implantés communiquant avec l'extérieur										
B1 Tissus et fluides corporels	BS 5736-10 NF S 90-702					3)		3)		
B2 Directement dans les voies sanguines ⁵⁾	BS 5736-10 NF S 90-702									
B2.1 Exposition unique	BS 5736-10 NF S 90-702		non applicable			non applicable	non applicable	non applicable		
B2.2 Exposition multiple ⁶⁾	BS 5736-10 NF S 90-702					non applicable		4)		
1) Les dispositifs en contact avec plusieurs tissus doivent être essayés dans tous les groupes concernés.										
2) Pour la réponse animale <i>in vivo</i> à long terme et à court terme, les implantations suivantes peuvent être étudiées :										
— l'implantation intramusculaire										
— l'implantation sous-cutanée										
— l'implantation intravasculaire										
— l'implantation osseuse										
— l'implantation dans le cerveau et la moelle épinière										
3) Les implants qui sont en contact avec l'extérieur du corps peuvent être temporaires ou permanents mais même lorsqu'ils sont temporaires, ils peuvent rester dans le corps pendant de longues périodes.										
Si ces implants restent plus de 24 h, l'implantation animale <i>in vivo</i> à long terme ainsi que l'essai de sensibilisation et la détermination du pouvoir carcinogène devraient être effectués.										
4) Le cas de l'exposition à court terme répété n'est pas traité de façon appropriée par l'implantation animale <i>in vivo</i> à long terme.										
5) Seuls les compartiments et membranes remplis de sang des dispositifs de désintoxication et d'oxygénation doivent être soumis à l'essai.										
6) Actuellement, une exposition multiple correspond à une exposition répétée à des dispositifs similaires.										

Annexe A **(informative)**

Bibliographie

ISO/TR 7405 : 1984, *Évaluation biologique des matériaux dentaires.*

NF S 90-700-86, *Matériel médico-chirurgical — Choix des essais permettant d'évaluer la biocompatibilité des matériaux et dispositifs médicaux.*

NF S 90-701, *Matériel médico-chirurgical — Biocompatibilité des matériaux et dispositifs médicaux — Méthodes d'extraction.*

DIN V 13 930-05.87, *Dentistry; biological testing of dental materials.*

BS 5828 : 1989, *Methods of biological assessment of dental materials.*

ASTM F 748-87, *Selecting generic biological test methods for materials and devices.*

STANDARDSISO.COM : Click to view the full PDF of ISO/TR 9966:1989