



# Evaluation de la biocompatibilité des dispositifs médicaux

G Grimandi  
CHU Nantes

# Introduction



- ❑ Biocompatibilité = capacité à provoquer une réponse appropriée de l'organisme hôte dans une application spécifique (Conférence Européenne sur les Biomatériaux, Chester, UK, 1986),
  - ❑ Concerne tous les dispositifs médicaux
    - ❑ Non limitée aux implants

# Introduction



- Biofonctionnalité = Capacité à remplir *in vivo* les fonctions biologiques auxquelles le dispositif est destiné



Études *in vivo* animales  
Études *in vivo* humaines

# Biocompatibilité et Biofonctionnalité



- ❑ Il y a interactions entre ces deux propriétés
  - ❑ La bioincompatibilité peut conduire à la perte de la biofonctionnalité →
  - ❑ Une biofonctionnalité insuffisante peut conduire à une perte de la biocompatibilité à long terme

# Biocompatibilité des Implants



- ❑ Biocompatibilité = Trois processus qui évoluent parallèlement
  - ❑ Processus de guérison de la lésion induite par l'introduction du DM
    - ❑ → inflammation
  - ❑ Processus de réaction du corps contre le dispositif
    - ❑ Immunité non spécifique
    - ❑ → inflammation
  - ❑ Processus de dégradation du dispositif dans le corps
    - ❑ → inflammation

# Biocompatibilité des Implants



## ❑ Inflammation

### ❑ Interactions dispositif – sang

#### ❑ Adsorption des protéines sanguines et tissulaires

##### ❑ IG, Fibrinogène, Albumine, Fc, ATIII, Facteurs de croissance...

#### ❑ Adhésion et dégranulation des plaquettes

#### ❑ Modulation de la réaction inflammatoire selon le matériau

#### ❑ Activation de la voie de la coagulation

#### ❑ Activation du système du complément

#### ❑ Modification de la perméabilité vasculaire

# Biocompatibilité des Implants

## □ Inflammation

### □ Phase cellulaire

#### □ Migration des PN, monocytes

#### □ Fixation sur le biomatériau

#### □ Transformation des monocytes en macrophages, fibroblastes, ostéoclastes...(selon le tissu)

##### □ Attaque lytique du biomatériau

##### □ Pénétration dans le biomatériau

##### □ Synthèse d'une matrice extracellulaire et enkystement





# Biocompatibilité des Implants

- ❑ Conséquences de l'introduction d'un DM
  - ❑ Réaction inflammatoire immédiate et intense
  - ❑ Puis selon le tissu, le matériau, le DM
    - ❑ Rejet long terme
    - ❑ Enkystement
      - ❑ coque fibreuse continue ou discontinue
    - ❑ Résorption
    - ❑ Développement de tissus comportant des cellules spécifiques et fonctionnelles

# Biocompatibilité des implants



- Processus de dégradation de l'implant
  - Dépendante de sa composition
  - Influence de la porosité de l'implant
  - Dépendante du tissu au contact
  - Production possible de composants toxiques
  - Production possible de particules d'usure

# Biocompatibilité des dispositifs médicaux



- ❑ Cas particulier des dispositifs médicaux non implantables
  - ❑ Réaction inflammatoire / action directe ou libération de molécules par le biomatériau
  - ❑ Si administration ou utilisation itérative, amplification possible de la réaction inflammatoire et de ses conséquences (hémodialyse)

# Biocompatibilité des dispositifs médicaux



## ❑ Bioincompatibilité

### ❑ Complications survenant lors des phases d'inflammation et de réparation

#### ❑ Inflammation chronique +/- intense

##### ❑ Infiltration de cellules mononuclées

##### ❑ Réaction immunitaire autoentretendue

##### ❑ Prolifération vasculaire et fibroblastique

#### ❑ Cellules impliquées: macrophages

##### ❑ Fusion des macrophages en cellules géantes



# Evaluation de la biocompatibilité

- Place des normes
  - La conformité d'un matériau à une norme est suffisante pour l'organisme notifié en terme de niveau de preuve de respect des exigences essentielles
  - Les normes CEN sont les normes de référence pour le marquage CE

# Evaluation de la biocompatibilité

- ❑ Référentiel : Norme ISO - EN -NF 10993
  - ❑ 18 normes existantes
  - ❑ normes en projets



# Norme ISO - EN -NF 10993



- ❑ 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion des risques
- ❑ 2: Exigences relatives à la protection des animaux
- ❑ 3: Essais de génotoxicité et cancérogénicité, et de la toxicité de la reproduction
- ❑ 4: Choix des essais concernant les interactions avec le sang
- ❑ 5: Essais concernant la cytotoxicité in vitro
- ❑ 6: Essais concernant les effets locaux après implantation
- ❑ 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène
- ❑ 8: Sélection et quantification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques
- ❑ 9: Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation
- ❑ 11: Essais de toxicité systémique

# Norme ISO - EN -NF 10993

- ❑ 12: Préparations des échantillons et matériaux de référence
- ❑ 13: Identification et quantification des produits de dégradation des dispositifs médicaux à base de polymères.
- ❑ 14: Identification et quantification des produits de dégradation des dispositifs médicaux à base de céramiques
- ❑ 15: Identification et quantification des produits de dégradation des dispositifs médicaux à base de métaux et alliages.
- ❑ 16: Conception des études de toxicocinétiques des produits de dégradation et substances relargables
- ❑ 17: Établissement des essais limites admissibles des substances relargables
- ❑ 18: Caractérisation chimiques des matériaux



# Évaluation biocompatibilité



- ❑ Critères à prendre en compte (ISO 10993-1 et 2)
  - ❑ Temps de contact avec l'organisme
  - ❑ Tissus ou organes en contact avec le biomatériau
  - ❑ L'expérimentation animale doit être justifiée
- ❑ Durées de contact
  - < 24 h
  - 24h - 30 j
  - > 30 j
- ❑ Tissus ou organes en contact
  - Dispositifs externes
  - Dispositifs invasifs
  - Dispositifs implantables

# Évaluation biocompatibilité



- ❑ Nombre de tests dépendant du matériau et de son indication
  - ❑ DM contact avec la peau: 3 tests
  - ❑ DM contact avec le sang: 11 tests
- ❑ Tests
  - ❑ *in vitro*
  - ❑ *in vivo*

# Évaluation biocompatibilité



- ❑ Objectif des normes
  - ❑ Tester l'absence de toxicité des matériaux
- ❑ Leurs limites
  - ❑ Tests issus de la pharmacologie
    - ❑ Inapplicables?
    - ❑ Non appliqués?
      - Inadaptés?
  - ❑ N'évaluent pas les composants
    - Additifs (polymères)

# Évaluation biocompatibilité



- ❑ Ce que les normes ne proposent pas
  - ❑ L'évaluation d'une réponse favorable = cytocompatibilité
  - ❑ Des outils permettant de réellement comparer l'impact de la composition des DM, des conditions de fabrication sur la réaction de l'organismes pour des applications spécifiques

# Stratégie pour l'étude de la biocompatibilité



- ❑ Elle repose sur le management du risque
- ❑ Analyse de risque
  - ❑ Identification de l'utilisation prévue du DM
  - ❑ Identification interactions tissus -matériaux
  - ❑ Estimation du risque de survenue des dangers identifiés
  - ❑ Connaissances des études publiées sur la biocompatibilité des DM (non publiées?)

# Conclusions



- ❑ Biocompatibilité = Cinétique de guérison
- ❑ Composition des dispositifs médicaux variable
  - ❑ Les matériaux ( PVC, aciers, céramiques, ....) ne sont jamais génériques
- ❑ Association de nombreux matériaux pour un même DM
  - ❑ Caractériser les interactions sur le dispositif médical et non sur ses matériaux constitutifs même si ils sont testés lors d'étapes préalables
- ❑ Les utilisateurs n'ont aucune information fiable
- ❑ Une véritable stratégie de recherche serait à mettre en place pour ne pas refaire l'histoire continuellement
- ❑ Lire David D Williams et A Pizzoferrato