

# Evaluation biologique des DM : analyse de la nouvelle ISO 10993-1 (2018)

Aurélien Bignon, directeur de BioM Advice, membre du réseau DM Experts

Si la révision de la norme ISO 10993-1 ne révolutionne pas le processus d'évaluation biologique, elle apporte de nombreuses clarifications. L'introduction de la notion de "seuil toxicologique approprié" doit notamment retenir dès maintenant l'attention des industriels.

DeviceMed

## INFO

BioM Advice est un cabinet de conseil technique et réglementaire à destination exclusive de l'industrie médicale. L'entreprise offre aux fabricants de DM son expertise en évaluations cliniques MEDDEV 2.7.1, évaluations biologiques ISO10993-1, évaluations substances extractibles ISO10993-17, validations QI-QO-QP, marquage CE, système qualité ISO13485...

La nouvelle norme ISO 10993-1 (2018) sur l'évaluation biologique des dispositifs médicaux a été publiée en août 2018. Compte tenu du contexte de révision de la réglementation européenne, il est difficile de prédire si cette version sera harmonisée selon la directive 93/42 et/ou selon le règlement 2017/745. Etant donné qu'il n'y a pas d'incompatibilités entre les deux versions, les organismes notifiés risquent pour l'instant d'exiger l'application de la version 2018 et de la norme harmonisée de 2010...

Globalement, cette révision ne révolutionne pas le processus d'évaluation biologique (heureusement pour les fabricants qui peinent parfois encore à mettre en application la version 2009 de la norme...), mais elle clarifie de nombreux points et confirme que la caractérisation chimique est une première étape indispensable à l'évaluation des risques biologiques. De nombreuses définitions ont été ajoutées : « contact direct », « contact indirect », « communication avec l'extérieur »... Pour les dispositifs médicaux dont la classification était parfois à la limite entre différentes catégories, ces définitions seront fort utiles.

On peut aussi noter que le contenu du rapport technique ISO/TR 15499 (2012) a été intégré dans l'annexe B de l'ISO 10993-1. Cette annexe informative fournit donc maintenant des éléments supplémentaires pour l'interprétation de la norme.

## Une extension du champ d'application

Un changement important est que la norme ne s'applique plus seulement aux dispositifs médicaux en contact direct ou indirect avec le corps du patient mais aussi aux DM en contact avec le corps de l'utilisateur, lorsque le DM a pour finalité la protection de l'utilisateur (gants, masques...).

Une nouvelle catégorie de temps de contact a également été ajoutée : les dispositifs à « contact

transitoire ». Il est précisé en 5.3.2 qu'il s'agit par exemple de lancettes, aiguilles hypodermiques, tubes capillaires qui sont utilisés pendant moins d'une minute (en tenant compte du temps de contact cumulé). Selon la norme, ces DM « ne nécessitent généralement pas d'effectuer des essais pour évaluer leur biocompatibilité. Cependant, pour les produits constitués de matériaux tels que des enduits ou des lubrifiants qui peuvent rester en contact avec les tissus après le retrait du dispositif, une évaluation plus détaillée de la biocompatibilité peut être nécessaire. »

## Confirmation du rôle primordial de la caractérisation chimique

Le processus est toujours basé sur une analyse des risques du dispositif et de son processus de fabrication, analyse fondée sur des informations physiques et chimiques, qui permettra de déterminer quels essais de biocompatibilité mener pour statuer sur les risques biologiques résiduels. Cette démarche est désormais concrétisée dans le tableau A.1 par l'addition d'une première colonne "informations physiques et/ou chimiques".

La version 2018 de la norme 10993-1 confirme que la caractérisation chimique est une première étape indispensable à l'éva-



Aurélien Bignon

luation des risques biologiques. Elle mentionne : « la caractérisation chimique au moyen d'un « seuil toxicologique approprié » peut être utilisée pour déterminer si oui ou non des essais supplémentaires sont nécessaires » (§4.3). Ce « seuil » introduit la notion d'AET « Analytical Evaluation Threshold » qui sera détaillée dans la version révisée de l'ISO 10993-18 : les limites de quantification (LQ) des méthodes d'analyse devront être inférieures à l'AET et tous les extractibles avec une quantité supérieure à l'AET devront être pris en compte.

Les fabricants ont tout intérêt à appliquer ce principe dès maintenant pour ne pas être obligés de refaire leurs caractérisations chimiques dans 1 an, quand l'ISO 10993-18 sortira.

## De nouveaux éléments pris en considération

Parmi les précisions apportées par la version 2018, on notera également :

### ■ la prise en compte des défaillances de type mécanique / modifications au fil du temps

On pense évidemment aux risques liés aux particules d'usure, à la corrosion, au vieillissement, etc... Il peut être nécessaire de réaliser la caractérisation chimique ou les essais biologiques sur le produit vieilli ou ayant subi un certain nombre de cycles d'utilisation. Cela impacte le délai et le coût des essais...

### ■ la prise en compte des matériaux d'emballage

Il convient que l'évaluation biologique (les essais de caractérisation chimique notamment) prenne en compte les matériaux d'emballage en contact avec le dispositif. L'un des risques à considérer est la dégradation de l'emballage par la stérilisation qui peut générer des substances susceptibles de s'adsorber sur le dispositif et d'être relarguées dans le corps. Les mousses de calage en contact avec des dispositifs médicaux poreux sont particulièrement à risque du fait de la surface de contact entre la mousse et le DM.

### ■ l'intégration d'essais biologiques supplémentaires à considérer

Le tableau A.1 a été fortement modifié. Il intègre maintenant la pyrogénicité induite par le matériau, la cancérogénicité, la toxicité sur la reproduction et le développement et la dégradation.

Ceci n'est pas un changement majeur puisque ces paramètres étaient déjà à considérer dans la version 2009. En revanche, de nombreux changements ont été faits dans la matrice. A quelques exceptions près, il ne s'agit que d'essais supplémentaires à considérer. Rappelons que « à considérer » ne veut pas dire « à faire » : c'est à l'issue d'une première évaluation des risques, en tenant compte des données disponibles et des résultats de caractérisation chimique, que l'on peut définir quels essais biologiques doivent être réalisés.

Enfin, le paragraphe 4.11 de la norme fournit une aide précieuse quant à la prise en compte de la nouvelle version pour les produits qui ont déjà fait l'objet d'une évaluation biologique et qui bénéficient d'un historique clinique. Il sera nécessaire de mettre à jour l'évaluation biologique, mais, si l'on respecte certaines conditions précisées dans la norme, l'historique clinique peut permettre de justifier de ne pas refaire certains essais. eg

[www.biom-advice.com](http://www.biom-advice.com)

DeviceMed

## INFO

La version 2018 invite à se référer à la norme ISO/TR 10993-22 pour l'évaluation biologique des DM qui contiennent, génèrent ou sont constitués de nanomatériaux. Elle précise que des études toxicocinétiques doivent être envisagées si des quantités substantielles de nanomatériaux sont susceptibles d'être libérées par le DM pendant son utilisation clinique. Les particules d'usure de taille nanométrique libérées pendant la durée de vie du DM sont également à prendre en compte.



VÊPRES  
SALLES BLANCHES



**RECHERCHE,  
HIGH-TECH  
ET INDUSTRIES**

Conception, réalisation  
ou modification de vos salles  
blanches, laboratoires, locaux  
techniques et bureaux.

Engagements d'excellence :  
services, qualité, délais  
et garanties.

[www.vepres.fr](http://www.vepres.fr)