

DOSSIERS  
RÉGLEMENTAIRES :  
BER, TRA, CER...

AUDITS

VALIDATIONS DE  
PROCÉDÉS

LOBBYING  
NORMATIF

FORMATION

Aurélien BIGNON  
Consultant



[a.bignon@biom-advice.com](mailto:a.bignon@biom-advice.com)

Sophie BIGNON  
Consultant



[s.bignon@biom-advice.com](mailto:s.bignon@biom-advice.com)

BioM ADVICE

45A rue de Margnolles  
Caluire et Cuire (69) - FRANCE

+33 (0)6 79 82 08 22

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

© BIOM ADVICE

## Évaluation Biologique des Dispositifs Médicaux Nouvelle norme ISO 10993-1 (2025)

*Note d'analyse Tech & Reg, Mai 2026*

La norme 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 » a été publiée en novembre 2025 et vient d'être reconnue par la FDA (Recognition #2-313). Dans cette *Note d'analyse Tech & Reg*, BioM ADVICE analyse pour vous les nouveautés de cette révision.

### Pourquoi une révision de la norme ?

Cette norme étant un pilier de la démonstration de la sécurité des DM, son élaboration a fait l'objet de longues discussions à l'ISO. Le résultat, sans révolutionner le processus actuel d'évaluation biologique, est beaucoup plus claire et pragmatique que l'ancienne version. Un changement important, qui évitera bien des ambiguïtés entre les fabricants et les organismes réglementaires, est la révision complète de la figure 1 qui décrit le processus d'évaluation biologique. L'ancienne figure posait en effet des problèmes majeurs :

- La place des essais de caractérisation chimique, s'ils doivent être réalisés, n'était pas claire.
- Le fait que le processus d'évaluation est itératif (les étapes suivantes dépendent du résultat des étapes précédentes) n'était pas pris en compte.
- L'intégration de l'évaluation biologique dans le processus de gestion des risques ISO 14971 n'était pas clair.

Malgré ces améliorations, les USA avaient voté contre la publication à l'ISO. La reconnaissance de cette norme par la FDA était donc très attendue. Cette reconnaissance a été publiée en mai 2026 et elle est finalement pratiquement totale (les quelques exceptions sont détaillées sur le site de la FDA<sup>1</sup>).

### Présentation de la nouvelle figure 1

#### « Processus de réalisation d'une évaluation biologique »

Les étapes du processus sont les suivantes :

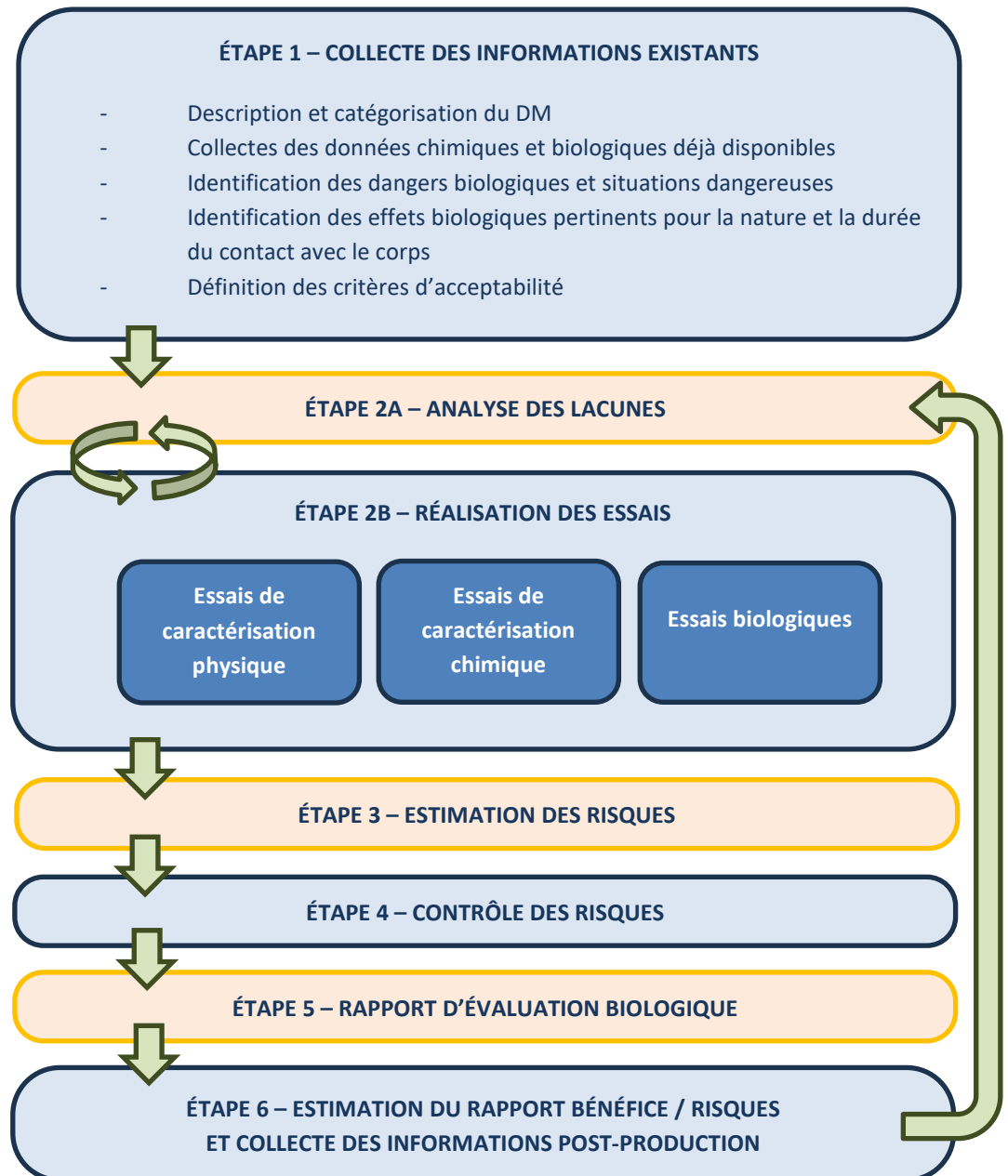
- Collecte d'informations sur le DM :
  - Description et catégorisation du DM
  - Collecte des données chimiques et biologiques déjà disponibles
  - Identification des dangers biologiques et situations dangereuses
  - Identification des effets biologiques pertinents pour la nature et la durée du contact avec le corps
  - Définition des critères d'acceptabilité
- Analyse des lacunes et détermination des essais nécessaires

L'analyse des données collectées à l'étape précédente permet de déterminer quelles informations manquent pour évaluer les risques biologiques et du coup quels essais sont nécessaires :

- Essais de caractérisation physique
- Essais de caractérisation chimique
- Essais biologiques

1

[https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/detail.cfm?standard\\_identification\\_no=47116](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/detail.cfm?standard_identification_no=47116)



On notera que, bien que la protection des animaux (3R) reste un principe fondamental de l'évaluation biologique, la figure ne présente plus d'ordre séquentiel avec, en premier, les essais physico-chimiques, puis les essais sur animaux en dernière étape. Cela sera plus favorable aux fabricants de DM à faibles risques, qui avaient souvent bien des difficultés à justifier qu'il est plus pragmatique de lancer directement des essais de cytotoxicité, irritation et sensibilisation plutôt que de commencer par lancer une caractérisation chimique des extractibles, souvent inadéquate pour conclure sur ces effets biologiques.

Cette étape l'analyse des lacunes est un processus itératif, réalisé après chaque essai

complémentaire, jusqu'à ce que les informations collectées soient suffisantes pour pouvoir évaluer la sécurité biologique. L'analyse des lacunes prend en compte les données sur des produits jugés équivalents.

Les dernières étapes de l'évaluation sont :

- Estimation des risques
- Mise en place des mesures de contrôle des risques
- Réalisation du rapport d'évaluation biologique
- Poursuite des activités de gestion des risques selon l'ISO14971 :
  - Estimation du rapport bénéfice / risque
  - Après mise sur le marché du produit, prise en compte des informations de post-production qui, si elles remettent en cause la sécurité biologique du DM,

engendrent un retour à l'étape d'analyse des lacunes (étape 2a).

### Plan d'évaluation biologique

Si jusqu'à présent le plan d'évaluation biologique ne faisait pas toujours l'objet d'un document séparé, la nouvelle norme en fait un document à part entière. Il inclut les étapes 1 et 2a de la figure précédente et se termine par le plan de test. Il doit également définir les aspects de l'évaluation biologique nécessitant des compétences techniques spécifiques et le personnel responsable de l'évaluation.

### Analyse des risques biologiques

Les caractéristiques à analyser ont été précisées :

Caractéristiques de sécurité biologique à analyser
(a) Conception du DM et les matériaux de construction avec contact direct ou indirect et leurs interactions
(b) Caractéristiques physiques, y compris, mais sans s'y limiter, la porosité, la taille des particules, la forme et la morphologie de surface
(c) Impact des procédés de fabrication sur les matériaux de construction (par exemple passivation, marquage laser, stérilisation)
(d) Introduction de constituants supplémentaires au cours des activités de fabrication et de retraitement (par ex. additifs, contaminants de procédés ou résidus de stérilisation)
(e) Matériaux d'emballage primaire, qui peuvent transférer des constituants vers le DM
(f) Interactions avec d'autres DM ou médicaments en contact avec le DM, qui peuvent transférer des constituants vers les composants du DM en contact avec les tissus ou influencer sur les caractéristiques physiques de ces composants
(g) Constituants disponibles à la surface du dispositif ou sous forme de constituants libérés par le dispositif médical fini
(h) Le cas échéant, produits de dégradation potentiels
(i) Conséquences de la modification des performances et des caractéristiques du DM fini au cours de son cycle de vie

Les points ci-dessus peuvent servir de trame à l'analyse de risque dans le BER, ou bien servir de

check-list pour vérifier qu'aucune caractéristique n'a été oubliée dans cette analyse.

Autre point important : la norme demande désormais clairement de prendre en compte les mauvaises utilisations raisonnablement prévisibles lors de l'analyse.

### Cycle de vie du DM

Un paragraphe spécifique traite de l'évaluation des risques biologiques tout au long du cycle de vie du DM. Pour les DM réutilisables, il n'est plus exigé que la sécurité biologique soit « évaluée pour le nombre maximal de cycles de traitement prévus par le fabricant » (ISO 10993-1 : 2018). Cela posait des problèmes d'application car les fabricants ne spécifient pas toujours ce nombre maximum et les hôpitaux n'ont pas toujours les moyens de suivre ce nombre de cycle de réutilisation (par ex. pour les instruments chirurgicaux). Il est désormais mentionné : « Pour les dispositifs réutilisables, l'évaluation de la sécurité biologique doit tenir compte du nombre de cycles de traitement basés sur la durée d'utilisation prévue du dispositif. Si le nombre maximal de cycles de traitement n'est pas spécifié par le fabricant, les mesures de maîtrise des risques biologiques doivent être justifiées et documentées. »

### Équivalence biologique

Bien que les fabricants considèrent souvent les données disponibles sur un ancien dispositif pour évaluer si elles peuvent être extrapolées à un nouveau dispositif (les deux produits étant alors considérés équivalents d'un point de vue biologique), cette notion d'équivalence était assez peu discutée dans la version 2018 de la norme. La nouvelle norme consacre un paragraphe à cette notion et le schéma C.1 de l'ISO 10993-18 sur le même sujet est désormais inclus dans l'ISO 10993-1. L'équivalence biologique est basée sur :

- Une équivalence de matériau (qui inclut une équivalence physique et chimique)
- Une équivalence de contact

Pour que l'équivalence soit démontrée, il faut que les éléments suivants soient suffisamment similaires :

- Le type et la durée du contact avec le corps,

- La composition,
- Les caractéristiques physiques ou les propriétés mécaniques pertinentes pour la sécurité biologique,
- Les processus de fabrication (y compris l'emballage et la stérilisation, le cas échéant),
- La population de patients, et
- La taille ou la quantité (nombre ou quantité) de matériaux ou de dispositifs médicaux.

Cette démonstration d'équivalence est donc plus complète que celle suggérée par la première ligne de questions de la figure 1 de la norme version 2018.

### Catégorisation des DM

Un autre changement important concerne la catégorisation des DM en fonction du type de contact avec le corps. Les 3 types de contact « surface », « communicant avec l'extérieur » et « implantable » sont remplacés comme suit

ISO 10993-1 (2018)	ISO 10993-1 (2025)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surface                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peau intacte</li> <li>- Muqueuse</li> <li>- Surface lésées ou endommagées</li> </ul> </li> <li>• Communicant avec l'extérieur                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tissus / os...</li> <li>- Indirect circulation sanguine</li> <li>- Direct circulation sanguine</li> </ul> </li> <li>• Implantable                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tissus / os</li> <li>- Sang</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peau intacte</li> <li>• Muqueuses intactes</li> <li>• Surfaces lésées ou endommagées (peau ou muqueuses) ou des tissus internes autres que le sang circulant</li> <li>• Sang circulant</li> </ul>

Cette nouvelle catégorisation, bien que n'étant pas totalement différente de l'ancienne, est plus proche des notions de risques toxicologiques, qui dépendent de la voie d'exposition : les nouvelles catégories vont dans un ordre croissant de risque d'absorption des substances, de dose interne et donc de risque toxicologique.

Les catégories de temps de contact ( $\leq 24h$ ,  $>24$  à  $\leq 30$  jours et  $> 30$  jours) n'ont pas été modifiées. Cependant, les notions de « contact quotidien »,

de « contact intermittent » et de « période d'exposition totale » du patient ont été ajoutées :

- « Un contact est quotidien dès lors qu'un dispositif médical est tous les jours en contact avec le corps pendant une partie de la journée. Pour ces dispositifs médicaux, la période d'exposition totale correspond au nombre de jours calendaires entre la première et la dernière utilisation du dispositif médical ou un remplacement du même dispositif médical sur un seul patient. »
- « Un contact intermittent correspond à l'utilisation du dispositif avec une période d'au moins 24 heures entre des contacts consécutifs avec les tissus. Il peut s'appliquer pour l'utilisation répétée d'un dispositif médical ou un remplacement du même dispositif médical considéré. Pour ces dispositifs médicaux, la période d'exposition totale est calculée en additionnant le nombre de jours de contact de la première à la dernière utilisation du dispositif médical sur un seul patient, quelle que soit la durée d'utilisation d'un seul dispositif sur une journée donnée. »

La norme fournit l'exemple suivant : Les dispositifs médicaux utilisés pour des périodes de traitement d'une heure, tous les six mois sur une durée maximale de trois ans seraient considérés comme six jours et seraient classés comme des dispositifs à exposition prolongée, sauf justification contraire.

On notera que la durée du contact pendant la journée n'est pas prise en compte, donc un contact, quelle que soit sa durée, comptera comme un jour complet.

On notera également que la période sur laquelle faire le cumul n'est pas précisée : est-ce la durée du traitement ou toute la vie ? Prenons l'exemple d'un pansement classique pour soigner des petites lésions cutanées : renouveler le pansement pendant 2 jours est généralement suffisant et le DM serait catégorisé  $\leq 30$  jours si l'on se base sur la durée du traitement ; Cependant, si l'on prend en compte toutes les petites blessures que l'on a dans sa vie, on arriverait à une catégorisation  $> 30$  jours... La justification de la catégorie reviendra au fabricant. Il pourra pour cela s'appuyer sur le fait que, lorsqu'il n'y a pas de substances bio-

persistantes dans le DM, la plupart de substances absorbées sont éliminées en moins de 8 jours, ce qui limite les risques toxicologiques liés à l'accumulation des doses. Cependant, dans le cas contraire, la norme précise que « la bioaccumulation des constituants des dispositifs médicaux doit être prise en compte pour toutes les catégories de durée. Lorsqu'une bioaccumulation est prévisible (par exemple, une matière première contient de l'acide perfluoro-heptanoïque, une substance connue pour être bioaccumulable chez l'homme), la durée de contact du dispositif médical doit être à long terme, sauf justification contraire ». La prise en compte des risques liés aux substances bio-persistantes, notamment pour le cas des DM à contact répété, fera l'objet d'un guide ISO/TS 26420 qui devrait être publié en 2027.

Dernier point concernant la durée de contact : la notion de contact transitoire a été remplacée par celle de « contact bref », généralement inférieur à 1 minute.

### Paramètres biologiques à évaluer

Le tableau de l'annexe A de la version 2018, qui fait le lien entre la catégorisation du DM et les paramètres biologiques à évaluer, a été scindé en plusieurs tableaux (un par catégorie de contact).

Les paramètres biologiques à évaluer sont ceux indiqués avec un « E » dans les tableaux suivants (Remarque : des notes sont présentes dans les tableaux de la norme ISO et doivent être prises en compte pour l'interprétation des tableaux).

Contact avec la peau intact								
Durée	Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation	Toxicité systémique	Effets locaux sur tissus	Génotoxicité	Cancérogénicité	Hémocompatibilité
≤24h	E	E	E	-	-	-	-	-
24h à 30j	E	E	E	-	-	-	-	-
> 30j	E	E	E	-	-	-	-	-

Contact avec des muqueuses intactes								
Durée	Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation	Toxicité systémique	Effets locaux sur tissus	Génotoxicité	Cancérogénicité	Hémocompatibilité
≤24h	E	E	E	-	-	-	-	-
24h à 30j	E	E	E	E	E	<b>E</b>	-	-
> 30j	E	E	E	E	E	E	<b>E</b>	-

Contact avec des surfaces lésées ou endommagées (peau ou muqueuses) ou des tissus internes autres que le sang circulant								
Durée	Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation	Toxicité systémique	Effets locaux sur tissus	Génotoxicité	Cancérogénicité	Hémocompatibilité
≤24h	E	E	E	E	-	-	-	-
24h à 30j	E	E	E	E	E	<b>E</b>	-	-
> 30j	E	E	E	E	E	E	E	-

Contact avec le sang circulant								
Durée	Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation	Toxicité systémique	Effets locaux sur tissus	Génotoxicité	Cancérogénicité	Hémocompatibilité
≤24h	E	E	E	E	-	E	-	E
24h à 30j	E	E	E	E	E	E	-	E
> 30j	E	E	E	E	E	E	E	E

Les « **E** » rouges signalent les principaux changements de paramètre à évaluer par rapport à la version 2018.

Les principaux changements des paramètres biologiques à considérer sont discutés dans l'annexe B de la norme. On notera :

- « Effets d'implantation » a été remplacé par « effets locaux après contact avec les tissus ». Cette modification a pour but de clarifier que les effets locaux ne sont pas à évaluer que pour les implants. C'était déjà le cas dans la version 2018, mais souvent mal compris.
- Il n'y a plus de colonnes toxicité systémique aigue, subaiguë, sub-chronique et chronique dans le tableau. Il y a désormais une seule colonne « toxicité systémique ». La note « Il convient que les évaluations de la toxicité systémique reflètent la durée d'utilisation » a été ajoutée. Sur le fond, ce changement n'a pas d'impact. On notera que selon l'ISO 10993-17, la toxicité systémique aigue correspond, chez l'homme, à une durée d'exposition d'une journée, subaiguë à 1 mois, sub-chronique à 1 an et chronique au-delà d'1 an. La norme ISO 10993-11 spécifie des essais sur animaux pour évaluer les différents types de toxicité systémique.
- La colonne « pyrogénicité liée au matériau » a été supprimée dans une volonté de moins mettre l'accent sur cet effet, extrêmement rare dans les DM. La pyrogénicité véhiculée par les matériaux est désormais discutée en §6.5.10.5. Il est précisé que « la pyrogénicité véhiculée par les matériaux et induite chimiquement est rare et n'a été démontrée que dans le cas d'un petit nombre de substances, qui ne sont normalement pas trouvées en tant que constituants » et la norme encourage à faire des justifications de l'absence de risque plutôt qu'à réaliser un essai sur animal.
- Une évaluation de la génotoxicité a été ajoutée pour les dispositifs médicaux en contact avec les muqueuses, les surfaces lésées ou endommagées et en contact indirect avec le sang. L'évaluation de la génotoxicité est désormais applicable à tous les dispositifs

médicaux en contact prolongé, à l'exception des dispositifs médicaux uniquement en contact avec la peau intacte.

- Une évaluation de la cancérogénicité a été ajoutée pour les dispositifs médicaux en contact long terme avec les muqueuses.

Rappelons que les « E » dans les tableaux signifient « évaluer » et ne signifient pas de systématiquement réaliser des essais. Les données disponibles sur le DM ou un DM équivalent permettent parfois d'évaluer un paramètre sans réaliser d'essai. L'évaluation toxicologique après caractérisation chimique permet souvent d'évaluer les effets de toxicité systémiques, la génotoxicité ou la carcinogénicité sans réaliser d'essais in vivo. Rappelons enfin que d'autres paramètres que ceux indiqués dans les tableaux peuvent être évalués selon les cas (immunotoxicité, neurotoxicité, toxicité sur la reproduction et le développement, pyrogénicité, etc.).

### Révision des évaluations antérieures

Comme dans la version 2018, un paragraphe (§6.6.2) aide à justifier de ne pas refaire l'évaluation biologique uniquement en raison de la publication de la nouvelle norme. Cependant, comme les tableaux des paramètres biologiques à évaluer ont été modifiés, si un nouveau paramètre est à prendre en compte, alors l'évaluation doit être mise à jour.

D'autre part, les critères de catégorisation modifiés pouvant avoir un impact sur la catégorisation de certains DM : la nécessité de refaire l'évaluation selon la nouvelle version de la norme doit être évaluée soigneusement au cas par cas.

Enfin, les DM étant régulièrement soumis à des changements, il sera plus ou moins rapidement nécessaire de mettre à jour les évaluations biologiques.

### Conclusion

La nouvelle norme ISO 10993-1 (2025), clarifie le processus d'évaluation biologique. Sans révolutionner la démarche, de nombreux changements sur la catégorisation des DM et les paramètres biologiques à évaluer peuvent avoir un impact sur l'évaluation des DM. Cet impact doit être évalué au cas par cas. Différents guides sont en cours d'élaboration à l'ISO pour faciliter l'application de cette norme.



## BioM ADVICE peut vous aider à réaliser les différentes étapes de la démarche d'évaluation biologique

- ✓ Analyse de votre process, définition des familles de produits et de leurs produits représentatifs



- ✓ Mise en relation avec les laboratoires de caractérisation chimique, calcul d'AET et vérification des protocoles des laboratoires



- ✓ Interprétation des résultats d'analyse chimique (TRA) selon l'ISO 10993-17 : 2023



- ✓ Établissement du dossier d'évaluation biologique (BER) selon l'ISO 10993-1



- ✓ Formation à l'évaluation biologique
- ✓ Gap Analysis

