

Les évolutions de l'analyse biologique durant la dernière décennie

Coralie Tarrieu,
Ana Lucia Da Costa
et Christian Poinot
du groupe Icare

La réglementation applicable au dispositif médical repose de plus en plus sur la gestion des risques et le management de la qualité. Un certain nombre d'analyses biologiques permettent d'assurer cette gestion du risque. Elles ont connu des évolutions normatives que le groupe Icare nous résume ici.



Coralie Tarrieu,
conseillère technique



Ana Lucia Matos da
Costa, responsable
technico-commercial



Christian Poinot,
directeur scientifique

Les évolutions technologiques de ces 10 dernières années dans le domaine du dispositif médical ont été accompagnées de modifications du cadre réglementaire qui intègrent des pratiques plus responsables de la part des fabricants, reposant de plus en plus sur la gestion des risques et le management de la qualité. Le fabricant est tenu de réduire ou d'éliminer les risques autant que possible, d'assurer les performances du dispositif, de garantir la fabrication, le conditionnement, le transport et le stockage.

La publication au Journal officiel, il y a un an, du nouveau règlement dans tous les pays de l'Union européenne est venue renforcer encore ces notions.

La gestion du risque est assurée par un certain nombre d'analyses biologiques réalisées conformément à des normes bien précises dont la plupart ont subi des modifications au fil du temps.

La norme EN 556-1 qui définit les exigences relatives aux dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal fait exception à cette règle, puisqu'elle n'a pas évolué depuis 2002. Elle mentionne que la stérilité d'un produit est prouvée par la validation initiale, le maintien à l'état validé du procédé de stérilisation ainsi que les contrôles de routine qui permettent de surveiller le niveau de charge microbienne et la résistance des microorganismes présents sur le dispositif médical.

La recherche de contaminants

La surveillance quantitative de la charge microbienne (biocharge) est réalisée par la mise en application de la norme EN ISO 11737-1 qui a évolué entre 2006 et 2018. La révision apporte des précisions sur la réalisation de l'essai de la détermination d'une population de microorganismes, mais ne remet pas forcément en cause les validations de méthodes selon l'ancienne version. Le changement le plus important concerne les conditions de culture des microorganismes. Le recours à un seul milieu de culture et à des conditions d'incubation génériques et non sélectives, est clairement reconnu et préconisé pour les dispositifs faiblement contaminés.

Aujourd'hui, il n'existe pas en Europe de référentiel applicable pour le dosage des endotoxines sur les dispositifs médicaux. Un projet de norme est en cours d'élaboration sur le sujet. Le chapitre <161> de l'USP Pharmacopée Américaine a été modifié le 01/12/2017. La modification de ce chapitre implique un changement de méthode pour l'extraction pré-



Le fabricant de DM doit maîtriser la contamination de son produit sur l'ensemble de la chaîne de fabrication.

alable au dosage des endotoxines bactériennes sur les dispositifs médicaux.

La stérilisation

L'un des modes de stérilisation les plus fréquents pour les dispositifs médicaux est **la stérilisation par irradiation**. La norme EN ISO 11137 est une norme en trois parties qui traite de ce mode de stérilisation. L'EN ISO 11137-1, qui décrit les exigences relatives à la mise au point, à la validation et au contrôle de routine d'un procédé de stérilisation pour les dispositifs médicaux, aujourd'hui en version 2016, a subi une modification importante en 2013 : l'ajout d'un amendement qui revoit la définition d'une famille de stérilisation. La charge biologique présente sur les membres d'une famille de produits destinés à être stérilisés par irradiation doit désormais être constituée de microorganismes de même type et présents dans les mêmes proportions. Pour répondre à cette nouvelle exigence, la détermination la biocharge doit être accompagnée de caractérisations ou identifications afin de surveiller, au cours du temps, l'aspect qualitatif des microorganismes présents sur les dispositifs médicaux et leur résistance au procédé de stérilisation (via l'audit de dose).

La stérilisation à l'oxyde d'éthylène est également une alternative possible. Les normes EN ISO 11135-1:2007 et EN ISO 11135-2:2008 relatives à la validation de la stérilisation par oxyde d'éthylène ont été regroupées dans la norme EN ISO 11135:2014 avec notamment l'ajout de précisions sur le principe d'équivalence et une procédure spécifique pour les essais cliniques. La stérilisation à l'oxyde d'éthylène

fait appel aux **indicateurs biologiques**, eux-mêmes régis par l'ensemble des normes de la série EN ISO 11138 qui ont évolué entre 2006 et 2017. Les modifications principales concernent les spécifications acceptables lors de la vérification, par l'utilisateur, de la population microbienne et de la valeur D, annoncée par le fabricant d'indicateurs biologiques. Pour la qualification de l'absence d'effets inhibiteurs des indicateurs biologiques, 18 porte-germes non inoculés, parmi lesquels des traités et des non-traités, sont désormais nécessaires versus 6 dans les versions précédentes des normes.

Le nettoyage

Les seules normes disponibles concernent toujours les implants orthopédiques. La norme NF S94-091 de 2013 a été récemment annulée et remplacée par la norme ISO 19227 d'août 2018 « Implants chirurgicaux - Propreté des implants orthopédiques - Exigences générales - Nettoyage des implants orthopédiques - Exigences générales ». Dans cette norme il est clairement indiqué qu'elle est applicable au nettoyage final mais aussi aux nettoyages intermédiaires. Les évolutions concernent : l'introduction de l'analyse de risque afin d'identifier les contaminants et les seuils d'acceptation et la recherche des contaminants inorganiques en complément des organiques.

La conservation de la stérilité au cours du temps

Ces dernières années les fabricants privilégient les tests de challenge microbien par voie liquide ou aérosol pour vérifier les propriétés de barrière stérile, en remplacement des essais de stérilité. C'est d'ailleurs le sens du projet de révision de la norme EN ISO 11737-2 qui spécifie clairement que les tests de stérilité ne doivent pas être utilisés pour libérer un produit. Nous pouvons également noter l'intégration beaucoup plus fréquente des essais de simulation de transport dans la validation de la barrière stérile.

En conclusion, la maîtrise de la qualité ne s'arrête pas à la démarche d'obtention du marquage CE du dispositif en vue de sa mise sur le marché. Le fabricant est aussi responsable de la surveillance de la qualité tout au long de la durée de vie du produit. Dans ce processus, la maîtrise de la contamination est un facteur important. La maîtrise de la contamination de l'ensemble de la chaîne de fabrication suppose que le fabricant audite régulièrement ses sous-traitants et contrôle la chaîne de fabrication pour mettre sous surveillance les principales sources de contamination : les matières premières et composants, le personnel, l'environnement de fabrication et les équipements.

www.groupeicare.com

DeviceMed

INFO

Icare offre un panel de prestations sur mesure allant de l'analyse des dispositifs médicaux à la validation des procédés et des équipements. Icare intervient quand une société, un organisme ou un centre de recherche met en œuvre un processus intégrant des risques de contamination.

USINAGE
TRAITEMENTS - FINITION
MARQUAGE
ASSEMBLAGE

AFT
MICROMÉCANIQUE



**VOTRE SPÉCIALISTE DE LA FABRICATION
DE DISPOSITIFS MÉDICAUX**

184, route des Martinets - Z.A.E. de Findrol - 74250 FILLINGES - FRANCE - +33 (0)4 50 31 33 11

www.aft-micromecanique.fr