

**SCIENCES & TECHNIQUES**

L'expérience du CHU de Parme pendant la première vague de la pandémie  
SARS-CoV-2

P.45

**RETOUR D'EXPÉRIENCE**

Validation de l'efficacité de désinfectants sur les surfaces environnementales

P.22

**FAITS & GESTES**

- Moderna lance un nouveau projet d'usine ARNm
- Une salle propre pour les puces 3D

P.8

JUIN-JUILLET 2022 NUMÉRO 135

BIMESTRIEL ISSN 1291-6978

# SALLES PROPRES

N°135 LE MAGAZINE DE LA MAÎTRISE DE LA CONTAMINATION

**DOSSIER**

## Validation du nettoyage et de la désinfection

### CAHIER SPÉCIAL DISPOSITIFS MÉDICAUX

P.32

## ILS ONT PARTICIPÉ À CE NUMÉRO



12

**David Ugolini**

Teranga

Chargé de projet validation nettoyage

**Contact**UPS Consultants  
34 av. du 21 Août 1944  
45270 Bellegarde  
Tél. : 02 38 90 41 01[www.ups-consultants.com](http://www.ups-consultants.com)

17

**Dr Crespin C. Adjidé**  
CHU Amiens-Picardie

PharmD, microbiologiste hospitalier, hygiéniste

**Contact**Centre de biologie humaine  
1 rond-point du Pr Christian Cabrol  
80054 Amiens cedex 1  
Tél. : 03 22 08 70 83  
Email : [crespin.adjide@chu-amiens.fr](mailto:crespin.adjide@chu-amiens.fr)**Roxane Weiss, Anaïs Petit, Christèle Ossart, Aline Regnier, Marie-Noëlle Lacassagne, Odile Obin, Gaëtan Outurquin, Judith Desoutter, Catherine Mullie-Demaily, CHU Amiens-Picardie**

22

**Franck Polyn**  
HeX Lab

Directeur

**Contact**1 square Rameau  
59800 Lille  
Tél. : 0310 38 48 48  
E-mail : [franck.polyn@hex-group.eu](mailto:franck.polyn@hex-group.eu)  
[www.hex-group.eu](http://www.hex-group.eu)

28

**Pierre Devaux**  
Theraxel

Directeur scientifique

**Contact**22 rue de la Chartreuse  
21200 Beaune  
Tél. : 07 88 50 51 13  
E-mail : [pierre.devaux@theraxel.fr](mailto:pierre.devaux@theraxel.fr)  
[www.theraxel.fr](http://www.theraxel.fr)

32

**David Cheung**  
ECP

Ingénieur R&amp;D

**Contact**395 rue Louis Lépine  
34000 Montpellier  
Tél. : 04 67 22 40 95  
E-mail : [david.cheung@ecp-cleaning.com](mailto:david.cheung@ecp-cleaning.com)  
[www.ecp-cleaning.com](http://www.ecp-cleaning.com)

38

**Ségolène Charrat**

Theraxel

Expertise microbiologie et DM

**Contact**22 rue de la Chartreuse  
21200 Beaune  
Tél. : 06 72 20 35 06  
Email : [segolene.charrat@theraxel.fr](mailto:segolene.charrat@theraxel.fr)  
[www.theraxel.fr](http://www.theraxel.fr)

41

**Pr Edith Filaire**

Groupe Icare

Directrice scientifique

**Contact**Rue Emile Duclaux  
Biopôle Clermont-Limagne  
63360 Saint-Beauzire  
Email : [edith.filaire@groupeicare.com](mailto:edith.filaire@groupeicare.com)  
[www.groupeicare.com](http://www.groupeicare.com)**Céline Perez, Icare  
Xavier De Steur, Icare  
Dr Christian Poinsot, Icare**

45

**Roberto Albertini**

Département d'hygiène hospitalière, hôpital universitaire de Parme

Biologiste

**Contact**Via Gramsci 14  
43126 Parma, Italie  
Tél. : +39 05 21 70 29 66  
Email : [roberto.albertini@unipr.it](mailto:roberto.albertini@unipr.it)  
[www.unipr.it](http://www.unipr.it)**Simonetta Turchi, dpt d'hygiène hospitalière  
Ettore Brianti, direction de la santé  
Pietro Vitali, dpt d'hygiène hospitalière**RÉPERTOIRE  
DES ANNONCEURS

A3P SERVICES.....	43
ASPEC.....	.Couv. 3
CONTEC INC.....	.Couv.2
FORUM LABO & BIOTECH.....	7
HEX GROUP.....	35
ICARE.....	11
LAURENTY.....	37
OXYPHARM.....	.Couv. 4
PYC MÉDIA.....	4
SOLIDFOG.....	31
VÉPRES.....	9
VWR INTERNATIONAL SAS.....	25

## IMPLANTS ORTHOPÉDIQUES

# Validation de nettoyage : apports de la norme NF ISO 19227

Par Pr É. FILAIRE, C. PEREZ, X. DE STEUR et Dr C. POINSOT, groupe Icare

La norme ISO EN 19227:2018 est la première norme internationale décrivant les exigences applicables en matière de propreté des implants orthopédiques. Elle intègre l'ensemble des exigences liées à l'élaboration du processus de décontamination et à sa validation dans un processus de gestion des risques.

Les termes « implants orthopédiques » font référence aux dispositifs et matériaux utilisés pour remplacer les articulations. Le marché des dispositifs médicaux implantables (DMI) s'appuie sur des fondamentaux structurels porteurs : vieillissement de la population, augmentation de l'incidence des pathologies chroniques, augmentation de la prévalence de l'obésité, progression des traumatismes urbains et des loisirs à haut risque, adoption croissante des procédures mini-invasives, etc., d'où une croissance régulière de ce segment. Comme tout acte chirurgical, il existe un risque infectieux et/ou inflammatoire lors de la pose

de ces implants orthopédiques, qu'ils soient temporaires ou permanents, même si la fréquence reste faible (inférieure à 3 %) [1 ; 2]. Les conséquences peuvent cependant être graves, imposant le plus souvent une nouvelle intervention. Les recherches pour réduire ces risques portent autant sur la mise au point de nouveaux matériaux implantables et de nouveaux anti-infectieux que sur l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge.

Aux côtés de ces innovations, et en amont de l'acte chirurgical, le nettoyage des implants orthopédiques est un enjeu critique, le niveau de propreté influant directement sur leur biocompatibilité. Ce nettoyage est aussi une étape essentielle pour



© Groupe Icare

le « contrôle de la charge biologique afin qu'elle soit compatible avec le procédé de stérilisation » [3].

Les implants orthopédiques sont en effet exposés à un large éventail d'agents de traitement et de matériaux lors de la fabrication, les niveaux résiduels de ces agents à la surface de l'implant pouvant entraîner une défaillance de celui-ci, une mauvaise performance du dispositif et présenter finalement un risque toxicologique potentiel pour les patients.

On comprend alors l'importance de l'identification et du contrôle de la contamination éventuelle et ce, par l'intermédiaire de la validation du nettoyage. L'objectif de cette validation est de démontrer l'efficacité du processus de

nettoyage pour réduire les contaminants en dessous d'un niveau défini, tâche difficile qui nécessite une connaissance exhaustive du processus de fabrication des implants orthopédiques afin d'identifier les contaminants potentiels et les interactions potentielles entre le processus de nettoyage, les matériaux de l'implant et l'environnement. Par « contaminant » est entendu « toute substance biologique, chimique ou physique présente sur l'implant, et qui peut avoir un effet négatif sur la sécurité ou sur la performance de l'implant ». Dès 2008, la France a été l'un des rares pays à disposer d'un référentiel normatif relatif au nettoyage des implants orthopédiques au travers d'une norme →

## IMPLANTS ORTHOPÉDIQUES

→ expérimentale XP S94-091, qui a ensuite été homologuée en 2013 sous l'appellation NF S94-091. Il est à souligner que la société Icare, par l'intermédiaire du Dr Christian Poinsot, participait à l'écriture de cette norme. Cette dernière traitait uniquement du nettoyage final avant conditionnement, sans considérer les nettoyages interopérations, ni établir les liaisons entre efficacité du nettoyage et biocompatibilité de l'implant [4]. Ce texte précisait les exigences de propreté à atteindre et définissait la façon de valider ces méthodes. Cependant cette démarche n'était pas reconnue à l'étranger.

### Les enjeux de la norme NF ISO 19227:2018

Inspirée de la norme NF S94-091:2013, cette nouvelle norme

permet de disposer d'un référentiel international. Elle décrit les exigences relatives à la propreté des implants orthopédiques et aux méthodes d'essai utilisées pour la validation du procédé de nettoyage et les contrôles. Elle est applicable non seulement pour le nettoyage réalisé avant conditionnement (nettoyage final) mais également pour les nettoyages dits « intermédiaires critiques », essentiels pour la propreté de l'implant. La définition des nettoyages intermédiaires critiques repose sur une analyse de risques du procédé de fabrication et de l'influence de l'étape de nettoyage intermédiaire sur la propreté finale de l'implant. Il est à souligner que la validation de ces deux types de nettoyage peut passer par la définition de la notion

**« La norme NF ISO 19227:2018 définit des essais à envisager lors de chaque procédé de nettoyage intermédiaire et/ou final critique et liste les tests d'analyses à réaliser. »**

de « familles de nettoyage ». Ces familles de nettoyage incluent les implants nettoyés avec le même procédé de nettoyage ou un procédé équivalent, possédant les mêmes spécifications de propreté et qui sont représentés par le même échantillon critique. À noter que l'éprouvette critique doit être en contact avec tous les contaminants qui peuvent être en contact avec les implants de la famille. De plus, elle doit être plus difficile à nettoyer que les implants de la famille.

Pour se mettre en conformité, la norme propose une analyse de risques en identifiant un certain nombre de points de vigilance (neuf sont listés) en lien avec la nature et le risque éventuels des contaminants potentiels que l'on peut retrouver sur l'implant. L'annexe A intitulée « Sources potentielles de dommages au cours du procédé de nettoyage » peut également aider à orienter les recherches. En effet, vingt-sept sources potentielles de dommage au cours du procédé de nettoyage y sont listées, incluant les matériaux constitutifs de l'implant avant nettoyage, la durée du nettoyage, l'agent de rinçage utilisé...

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **O. Cornu, M. Van Cauter, J.-E. Dubuc, E. Thienpont, H. Rodriguez-Villalobos, J.-C. Yombi, Infections de matériaux prothétiques. Orthopédie et traumatologies pratiques.** UC. Louvain, 2016.
- **G. Tan, J. Xu, W. M. Chirume, J. Zhang, H. Zhang, X. Hu, Antibacterial and anti-inflammatory coating material for orthopedic implants: a review.** *Coatings*, 11, 1401, 2021.
- **NF ISO 19227, Implants chirurgicaux, propretés des implants orthopédiques, exigences générales.** août 2018.
- **A. Carli, Nettoyage d'implants : une validation basée sur l'analyse de risques.** *Device Med. IS ISSN 2198-3410*, 20-21, 2017.
- **NF EN ISO 10993-17, Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 17 : établissement des limites admissibles des substances relargables.** Août 2009.
- **NF EN ISO 10993-5, Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 5 : essais concernant la cytotoxicité in vitro.** Juillet 2010.
- **NF EN 13018, Essais non destructifs - Examen visuel - Principes généraux.** Avril 2016.
- **NF EN ISO 11737-1, Stérilisation des produits de santé - Méthodes microbiologiques - Partie 1 : détermination d'une population de micro-organismes sur des produits.** Janvier 2018.
- **AAMI TIR42, Revamped to Provide Risk-Based Guidance on Controlling Particulate Generation.** 2021.
- **M. Azarkane, H. Boussakri, M. Shimi, A. Elibrahimi, Late complications of total hip prosthesis: about 42 cases.** *Pan African Medical Journal*, 14: 17, 2013.

### Focus sur les critères d'acceptation de propreté après nettoyage final

La norme NF ISO 19227:2018 définit des essais à envisager lors de chaque procédé de nettoyage intermédiaire et/ou final critique et liste les tests d'analyses à réaliser. À l'image de ce qui peut être retrouvé dans toute activité de validation dans le secteur de la santé, les méthodes de tests doivent donc

être systématiquement validées. Néanmoins, la norme précise que « si cela est justifié de manière adéquate, certains essais peuvent être exclus en se basant sur les exigences de propreté de l'implant, les caractéristiques du processus de production et/ou du processus de nettoyage, les données recueillies relatives aux procédés de nettoyage précédents et les données provenant de l'historique ». Ainsi, les tests listés ci-après sont *a priori* à réaliser, mais l'exclusion de la validation d'un ou plusieurs d'entre eux peut être justifiée *via* l'analyse de risques. Toujours sur la base de l'analyse de risques, d'autres essais

peuvent également être réalisés. Des critères minimaux de propreté après nettoyage sont définis pour la plupart de tests, à savoir :

#### Test d'endotoxines

Si le but du procédé de nettoyage est de réduire la contamination pour les endotoxines bactériennes, alors un essai validé doit être réalisé pour mesurer le niveau des endotoxines bactériennes. Si un essai lysat d'amebocyte de limule (LAL) est réalisé, le niveau d'endotoxines bactériennes par implant ne doit pas être supérieur à 20.0 unités d'endotoxines.

#### Contaminants organiques

La norme ouvre la possibilité d'utiliser d'autres méthodes que les tests des hydrocarbures totaux (HCT : quantification de la masse d'hydrocarbures extraits dans un solvant apolaire) et des carbones organiques totaux (COT : quantification de la masse de substances carbonées extraites dans l'eau de pureté suffisante). En effet, même si ces deux tests quantifient un large spectre de contaminants organiques, utiles pour démontrer pendant la validation de nettoyage que le procédé est sous contrôle, « ils n'ont pas pour but de

démontrer la non-toxicité de contaminants organiques spécifiques ou leur non-criticité par rapport aux effets biologiques ». Il est stipulé alors dans la norme que « si une société ne dispose d'aucune donnée historique sur les essais COT ou HCT pouvant être rattachées à une évaluation biologique, les limites définies dans la NF S94-091:2013 (0,500 mg par implant pour le COT et HCT) peuvent servir de point de départ pour les niveaux acceptables ».

#### Contaminants inorganiques

Ils doivent être identifiés pendant l'analyse de risques, les niveaux acceptables devant être →



Network | Event | Actualité  
Clean & Sterile Industry

À vos agendas  
Découvrez les  
prochains thèmes abordés à la rentrée !



Suivez-nous  
LinkedIn

#### SEPTEMBRE

##### 21 ROUGING / DEROUGING

Impact produit / Gestion & analyse de risques  
Conférences / Exposition  
Lyon, France

##### 22 SINGLE-USE

Forum A3P Suisse  
Conférences / Exposition  
Lausanne, Suisse

#### OCTOBRE

##### 11 CONGRES INTERNATIONAL A3P

Procédés aseptiques (Annex1, Media Fill, APS...) / Inspection visuelle / CCIT / Bénéfices d'une production responsable  
Conférences / Ateliers / Exposition  
Biarritz, France

##### 27 ISOLATORS RABS

Barrier systems / Impact of Annex1 / Glove management / Media fill approaches...  
Conférences / Sessions Partenaires / Exposition  
Barcelone, Espagne

#### NOVEMBRE

##### 17 USINE 4.0 : DIGITALISATION D'UNE USINE DE PRODUCTION

Réalité virtuelle pour le vide de ligne, EBR, maintenance, gestion des bases de données, impression 3D  
Conférences / Exposition  
Belgique

##### 17 ISOLATORS RABS

Barrier systems  
Conférences / Exposition  
Milan, Italie

##### 29 PURIFICATION DSP

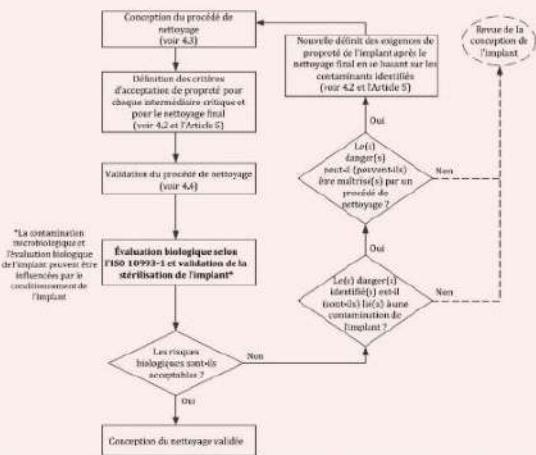
Conférences / Exposition  
Lyon, France



Programme & inscription [www.a3p.org](http://www.a3p.org)

# IMPLANTS ORTHOPÉDIQUES

## ① Relation entre validation de nettoyage, évaluation biologique et validation de la stérilisation (ISO 19227:2018)



L'ordre des étapes peut être modifié à partir du moment où les trois points cruciaux sont réalisés.

→ déterminés à l'aide de données sur les effets biologiques de chaque contaminant inorganique. Il est précisé que les limites admissibles sont fournies dans l'ISO 10993-17 [5], les critères d'acceptation des impuretés élémentaires étant documentés au sein de l'International Conference of Harmonization (ICH) Q3D, applicable depuis juin 2016 pour les nouveaux produits et depuis décembre 2017 pour les produits existants. Cette ligne directrice préconise en effet une évaluation du risque lié à la présence d'impuretés élémentaires dans les produits de santé.

### Test de cytotoxicité

La cytotoxicité est évaluée en se référant à l'ISO 10993-5 [6]. En cas de cytotoxicité avérée, des investigations complémentaires et non liées spécifiquement au procédé de nettoyage sont nécessaires pour en déterminer la cause.

### Inspection visuelle

Même si les critères d'acceptation pour cette inspection des contaminants visibles présents après nettoyage sont à établir par le fabricant d'implants, il est possible de se référer à la norme NF EN 13018:2016 [7], cette dernière présentant des critères d'acceptation qui peuvent être pris en compte.

### Biocharge

La norme ne définit pas de critère dans la mesure où celle-ci sera fonction de la nature de la contamination et du procédé de stérilisation. La norme ISO 11737-1:2018 [8] sert néanmoins de référence si le « *but du procédé de nettoyage est de s'assurer que la charge biologique est inférieure ou égale à un niveau prédéterminé* ».

### Contamination particulière

Même si des études spécifiques doivent être menées, la norme

NF ISO 19227:2018 ne précise pas les critères d'acceptation. Il est par contre possible de se référer au document AAMI tir42 [9], même si ce dernier n'est pas spécifique aux implants orthopédiques.

## Relation entre la validation du nettoyage, l'évaluation biologique et la validation de la stérilisation

Un point fort de cette norme internationale a été d'introduire le lien entre validation de nettoyage et évaluation biologique. Cette démarche est représentée dans la **figure 1** (annexe C nommée « Relation entre la validation du nettoyage, l'évaluation biologique et la validation de la stérilisation »). Bien qu'il soit proposé de réaliser la validation de nettoyage avant l'évaluation biologique et la validation de la stérilisation, l'ordre de ces étapes peut être modifié à partir du moment où ces trois points cruciaux sont réalisés.

### Conclusion

Le nettoyage est un enjeu critique pour la sécurité biologique liée aux implants orthopédiques, le niveau de propreté non seulement influant directement sur leur performance, mais pouvant également entraîner des complications post-opératoires qui peuvent engager le pronostic fonctionnel [10]. Plusieurs opérations peuvent alors être programmées pour améliorer le confort du patient, induisant un traumatisme tant psychologique que physique, mais également un coût pour la société [4].

La norme ISO EN 19227:2018 est ainsi la première norme internationale décrivant les exigences applicables en matière de propreté des implants orthopédiques. Elle

« Le nettoyage est un enjeu critique pour la sécurité biologique liée aux implants orthopédiques, le niveau de propreté non seulement influant directement sur leur performance, mais pouvant également entraîner des complications post-opératoires. »

intègre l'ensemble des exigences liées à l'élaboration du processus de décontamination et à sa validation dans un processus de gestion des risques. Elle définit des caractéristiques minimales (ou critères analytiques) pour évaluer et valider le processus de nettoyage et la propreté des implants orthopédiques. Elle peut se décomposer en cinq étapes :

1. une revue exhaustive de l'analyse des risques liés au nettoyage ;
2. la conception d'un procédé de nettoyage fondé sur les caractéristiques de l'implant, ses performances prévues ;
3. la définition de critères de propreté minimale après nettoyage final ;
4. la validation de méthodes de nettoyage ou de familles de nettoyage ;
5. l'évaluation biologique selon l'ISO 10993-1 et la validation du procédé de stérilisation suivant le nettoyage et le conditionnement final des produits.

Il est à souligner qu'outre son aspect international, elle comble un vide normatif. ■

responsable des relations internationales et des partenariats au MHRA. ■

### Une salle propre pour la recherche sur les puces 3D

Le fondateur taïwanais TSMC (Taiwan Semiconductor Manufacturing Co.) vient d'inaugurer au Japon une salle propre ultra moderne consacrée à la recherche sur la prochaine génération de puces en trois dimensions. Cette nouvelle installation est intégrée au sein du



centre Tsukuba de l'Institut national des sciences et technologies industrielles avancées (AIST). Développée par TSMC Japan 3DIC, filiale du groupe, la technologie d'empilement tridimensionnel des

puces dans un même boîtier permet d'augmenter la puissance de calcul et d'intégrer davantage de fonctionnalités, notamment dans les systèmes électroniques nomades. Pour désigner cette évolution des puces à l'échelle du

boîtier (et plus seulement à celle du transistor), la filière des semi-conducteurs parle désormais de la loi « More than Moore ». « Les puces d'aujourd'hui ont des dizaines de milliards de transistors sur une seule matrice, explique ainsi le Dr Marvin Liao, vice-président de Advanced Packaging Technology and Service au sein de TSMC. Grâce au conditionnement avancé et à la technologie IC 3D, nous pouvons mettre des centaines de milliards de transistors dans un seul boîtier et offrir un nouveau niveau de puissance de calcul. » ■



Anticiper

Rédiger

Guider

Former

Exécuter

Scannez le QR code pour accéder à l'ensemble des contacts du groupe ICARE



[WWW.groupeicare.com](http://WWW.groupeicare.com)

### EXPERT DANS LA MAÎTRISE DE LA SÉCURITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

**Le Groupe Icare vous guide depuis plus de 25 ans dans toutes les étapes de vos projets dans le respect des normes et de la réglementation.**

Cette approche globale, depuis le concept jusqu'au maintien de la conformité, vous permettra de :

- Perfectionner votre production et minimiser les risques
- Respecter la réglementation
- Maîtriser toutes les phases de développement
- Optimiser les tests à déployer pour un contrôle optimum au meilleur coût



Retrouvez-nous lors de nos WebICARE, les rendez-vous mensuels de l'expertise sous forme de webinar sur nos thèmes de prédilection : maîtrise de la contamination, évolutions normatives, formation...

+ d'informations : [communication@groupeicare.com](mailto:communication@groupeicare.com)

