

**STÉRILISATION DE DISPOSITIFS MÉDICAUX
LA VALIDATION DE LA
STÉRILISATION PAR
RAYONNEMENT**

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	03
2. LA STÉRILISATION, DERNIÈRE ÉTAPE DU PROCESSUS DE PRODUCTION	04
3. LE CHOIX DU PROCÉDÉ DE STÉRILISATION	05
4. LES FONDAMENTAUX TECHNIQUES	05
5. LA VALIDATION DE LA STÉRILISATION PAR RAYONNEMENT	06
5.1 VALIDATION MICROBIOLOGIQUE	06
5.2 VALIDATION DOSIMÉTRIQUE	11
5.3 VALIDATION SPÉCIFIQUE À L'APPLICATION	12
5.4 RENOUVELLEMENT DE LA VALIDATION	15
6. LA QUALIFICATION D'UNE SECONDE SOURCE	15
CONCLUSION	17

1. INTRODUCTION

L'industrie des dispositifs médicaux est considérée comme un secteur en plein essor, bien préparé pour l'avenir – et innovant ! En effet, selon la fédération allemande de l'industrie des dispositifs médicaux, un tiers du chiffre d'affaires des fabricants allemands provient de produits ayant moins de trois ans. Le ministère de la santé allemand estime par ailleurs qu'il existe au total 400 000 produits médicaux différents. Outre les dispositifs chirurgicaux, de diagnostic et de soins intensifs, ce portefeuille comprend également les implants, les bandages, le matériel de bloc opératoire et les instruments de laboratoire. Nombre de ces produits, tout comme les conditionnements pharmaceutiques et les bioréacteurs, nécessitent d'être stérilisés afin d'être commercialisables. Ainsi, il est important de prendre en compte tous les aspects du procédé de stérilisation dès la phase de conception du produit. Se pose alors toute une série de questions stratégiques concernant les matières utilisées. De plus, la validation préalable du produit est indispensable.

Étant donné la technologie très complexe et les nombreux processus liés à l'exploitation des installations, les fabricants de dispositifs médicaux confient en règle générale la stérilisation de leurs produits à un prestataire externe de services spécialisés. Ces dernières années, les nombreux avantages de la stérilisation par rayonnement au niveau de la simplicité et de la durée de traitement ont permis à ce procédé de s'imposer de plus en plus en Allemagne.

Si les rayonnements gamma restent la source de prédilection, les rayonnements bêta s'utilisent de plus en plus. Les rayons X se trouvent quant à eux encore dans une phase très précoce. La validation de la stérilisation par rayonnement requiert différentes étapes qui sont aussi complexes que pour toute autre méthode de stérilisation. Elle nécessite notamment une coopération étroite entre le fabricant et le prestataire de services.

N'oublions pas que la moindre modification ultérieure du produit ou de son procédé de fabrication devra être évaluée par le fabricant, rendant éventuellement nécessaire un renouvellement de la validation du procédé de stérilisation sélectionné. La validation de la méthode de stérilisation est également indispensable quand il s'agit de décisions stratégiques visant à réduire les risques de défaillance ou de garantir la sécurité d'approvisionnement, notamment en qualifiant une seconde installation ou un autre prestataire de stérilisation.

Souvent, le processus de validation soulève de nombreuses questions pour les fabricants : Combien de temps dure-t-il et quelles étapes implique-t-il ? Quelles sont les ressources nécessaires ? Que faut-il faire concrètement pour valider un produit sur une deuxième installation ? Et que faut-il prendre en compte pour passer d'un autre procédé à la stérilisation par rayonnement ?



Définition du concept de la stérilité pour les dispositifs médicaux

Selon la norme DIN EN 556-1, un dispositif médical peut être étiqueté « stérile » si la probabilité théorique qu'un micro-organisme viable soit présent sur ou dans le produit est inférieure à 1 pour 1 000 000. Cette définition montre que la stérilité à 100 % n'existe pas.

2. LA STÉRILISATION, DERNIÈRE ÉTAPE DU PROCESSUS DE PRODUCTION

Les dispositifs médicaux et de diagnostic tels que les implants ou produits à usage unique pour le bloc opératoire (cathéters, canules, endoprothèses vasculaires ou pansements) doivent impérativement être stériles. Or, même les processus de fabrication les plus strictes et hygiéniques réalisés en salle blanche ne permettent pas d'obtenir un produit stérile. Un traitement de stérilisation en aval est donc nécessaire.

Aujourd'hui, différentes méthodes et technologies de stérilisation existent et chacune d'elles requiert une validation préalable. Celle-ci est nécessaire quand

- un nouveau produit doit être lancé ;
- une deuxième installation ou un deuxième prestataire doit être qualifié pour le même procédé ;
- il est prévu de passer d'un procédé de stérilisation établi à un nouveau.



Définition de la validation et de la vérification de routine

La validation est un processus complexe qui doit démontrer que les exigences normatives qui s'appliquent à la production de dispositifs médicaux sont remplies. La vérification de routine certifie, quant à elle, que les exigences initialement définies lors de la validation sont toujours respectées (cf. DIN EN ISO 11139).

3. LE CHOIX DU PROCÉDÉ DE STÉRILISATION – QUELS PRODUITS PEUVENT ÊTRE STÉRILISÉS PAR RAYONNEMENT ?

Différentes méthodes permettent d'obtenir des produits stériles. Outre des procédés thermiques ou chimiques tels que le traitement par oxyde d'éthylène, la stérilisation par rayonnements bêta ou gamma fait partie des procédés les plus courants. Lorsqu'un nouveau produit nécessitant d'être stérilisé doit être conçu, il convient tout d'abord d'évaluer s'il se prête à la stérilisation par rayonnement. Il en est de même pour passer d'un autre procédé de stérilisation établi à la stérilisation par rayonnement. Lors de cette évaluation, les matières utilisées, la structure, les fonctions ainsi que les matières et le format d'emballage du produit jouent un rôle majeur. Plus sa structure est simple, plus il est probable qu'il sera validé.

Les rayonnements bêta et gamma permettent de stériliser des produits en plastique ainsi que d'autres matières très diversifiées – et ce dans leur emballage final étanche. Autre atout : les produits ainsi traités peuvent être commercialisés immédiatement, ce qui constitue un véritable gain de temps. L'irradiation ne génère aucun résidu et se déroule sans augmentation de température notable. Étant donné que les rayonnements pénètrent le produit entier, cette forme de stérilisation est particulièrement avantageuse pour le traitement de géométries complexes, même si l'irradiation par électrons est limitée en fonction de la structure et de la densité du produit. En revanche, la stérilisation par rayonnement ne se prête pas aux produits qui comprennent des composants micro-électroniques. Pour les objets en polymère, il convient d'analyser leur résistance aux rayonnements ionisants, qui peuvent altérer la couleur, voire détériorer les caractéristiques fonctionnelles. Ceci est particulièrement le cas pour le PTFE et les polyacétals tels que le POM (voir tableau 3).

4. LES FONDAMENTAUX TECHNIQUES : LE PRINCIPE DU TRAITEMENT PAR RAYONNEMENTS BÊTA ET GAMMA

Le rayonnement endommage l'ADN se trouvant dans le noyau cellulaire des micro-organismes. Ceux-ci ne sont alors plus capables de se reproduire ou sont éradiqués, rendant les produits stériles de manière sûre et fiable. Par conséquent, les macromolécules des matériaux polymères du dispositif médical ou de l'emballage, entre autres, peuvent être réticulées, voire décomposées, effet indésirable de ce traitement. Si ce principe constitue la base des deux technologies, les rayonnements bêta et gamma présentent également des différences qui ressortent du tableau ci-après.

Tableau 1 : Différences technologiques entre les faisceaux d'électrons et les rayonnements gamma

Paramètre	Rayonnements bêta	Rayonnements gamma
Débit de dose	Élevé	Faible
Pouvoir de pénétration	Moyen	Très élevé
Durée d'irradiation	Quelques secondes	Plusieurs heures
Source d'énergie	Courant électrique	Cobalt 60
Unité traitée	Cartons individuels	Palettes
Description du procédé	Une cathode chaude émet des électrons qui sont ensuite accélérés grâce à un champ électrique puissant dans un vide poussé pour atteindre une vitesse très élevée. En sortant de l'accélérateur, le faisceau d'électrons est dévié à travers un champ magnétique pour arriver en rangées à une fréquence élevée sur le produit.	Les rayonnements gamma proviennent de la désintégration d'un isotope radioactif comme le cobalt 60 (^{60}Co). Ils se caractérisent par un fort pouvoir de pénétration et peuvent donc traverser des palettes ou des lots complets. Les sources individuelles de cobalt 60 sont intégrées dans un mur, ce qui crée un grand champ de rayonnement homogène que les produits devant être irradiés traversent selon une trajectoire prédéfinie. Ils reçoivent alors la dose d'irradiation requise.

5. VALIDATION DE LA STÉRILISATION PAR RAYONNEMENT

Quiconque veut stériliser ses produits doit faire valider son processus de stérilisation par rayonnement selon la norme DIN EN ISO 11137. À cette fin, il est conseillé d'établir une coopération étroite entre le fabricant et le prestataire de stérilisation concernant les questions techniques. La validation est composée de trois éléments :

- la validation microbiologique,
- dosimétrie et
- spécifique à l'application.

Ces trois procédés dépendent les uns des autres et requièrent un échange très régulier entre les partenaires. Ils seront décrits plus en détail par la suite.

5.1 VALIDATION MICROBIOLOGIQUE

La validation microbiologique sert à calculer la dose d'irradiation qui permet de stériliser un produit. Pour ce faire, l'état initial microbiologique, c'est-à-dire le nombre et le type de micro-organismes contenus, est tout d'abord déterminé au moyen d'échantillons représentatifs.

Lors de la deuxième étape de la validation microbiologique, d'autres échantillons sont traités au moyen de la dose dite de vérification afin de prouver que cette dernière permet de stériliser toutes les pièces.

Cette preuve peut être apportée de différentes manières, qui sont décrites dans la deuxième partie de la norme DIN EN ISO 11137.

Les procédés suivants peuvent être utilisés pour obtenir la validation microbiologique :

- Méthode 1
- Méthodes VD_{max}^{15} et VD_{max}^{25}
- Méthode 2

La méthode adéquate dépend notamment :

- de la charge microbienne ou de la situation microbiologique initiale ;
- des conditions de production (degré d'automatisation, environnement de production, fabrication en salle blanche ou à la main) ;
- des matières (utilisation de substances naturelles présentant un degré de contamination plus important à l'état brut telles que le coton, ou de matières synthétiques telles que le plastique) ;
- des dimensions des lots et des volumes de production (production continue, nombre d'unités) ;
- ainsi que des coûts.



NOTA BENE : Les conditions de fabrication des produits doivent être surveillées et contrôlées. Il est important de définir la tolérance du degré d'infestation par les germes (charge biologique ou microbienne).

Avant 2006, les méthodes 1 et 2 étaient les procédés établis, les méthodes VD_{max}^{15} et VD_{max}^{25} s'ajoutant dans le cadre de la mise à jour de la norme. Aujourd'hui, ces dernières constituent les procédés les plus utilisés car elles permettent de déterminer au stade initial une dose d'irradiation standard de 15 kGy (VD_{max}^{15}) ou 25 kGy (VD_{max}^{25}) tout en réduisant les coûts et le volume de travail. La méthode 1 arrive en deuxième position alors que la méthode 2 n'est utilisée que très rarement en raison de sa grande complexité.

Les principales différences qui existent entre ces trois méthodes sont présentées ci-après :

- **Méthode 1 : détermination de la dose sur la base de la charge biologique**
La méthode 1 vise à estimer le degré de résistance de la population de micro-organismes à l'irradiation, cette corrélation étant définie par les tableaux de la norme DIN EN ISO 11137-2. En effet, ces derniers contiennent des dosages correspondant à une charge biologique donnée sur un produit

* Niveau d'assurance de la stérilité

et garantissant un certain NAS* pour une distribution normale des résistances au sein de cette population.

Dans le cas de la méthode 1, un NAS de 10^{-2} est choisi pour l'expérimentation de la dose de vérification. Ainsi, la validation est reconnue lorsque, après le traitement des produits avec une dose de vérification donnée, le test de stérilité révèle au maximum deux produits positifs, c'est-à-dire non stériles, sur 100.

Dans ce cas, les micro-organismes présents sur le produit sont aussi, voire moins résistants au traitement par rayonnements. Une fois la validation achevée, lesdits tableaux donnent également la dose nécessaire afin de garantir un NAS de 10^{-6} pour le traitement de routine. Le déroulement de ce procédé sera expliqué en bref plus loin.

→ **Méthode VD_{max}^{25} : confirmation d'une dose d'irradiation définie**

À l'instar de la méthode 1, la méthode VD_{max}^{25} vise à déterminer si la population de micro-organismes présente sur un produit est aussi ou moins résistante à l'irradiation que celle de l'expérimentation. Ce procédé se base également sur les tableaux de la norme DIN EN ISO 11137-2. Dans le cas de la méthode VD_{max}^{25} , un NAS de 10^{-1} est choisi pour l'expérimentation de la dose de vérification. Ainsi, la validation est reconnue lorsque, après le traitement des produits avec une dose de vérification donnée, le test de stérilité révèle au maximum un produit positif, c'est-à-dire non stérile, sur dix.

Dans ce cas, les micro-organismes présents sur le produit sont aussi, voire moins résistants au traitement par rayonnements. Une fois la validation obtenue, une dose stérilisante de 25 kGy suffit à garantir un NAS de 10^{-6} . Étant donné que seuls dix, et non plus 100 unités doivent être soumises individuellement à l'expérimentation de la dose de vérification, ce procédé permet de nettement réduire les coûts de la validation. La méthode VD_{max}^{25} se distingue par ailleurs de la méthode 1 par la limitation de la charge biologique moyenne à 1 000 unités formant colonie (UFC) par unité de produit.

Ce procédé sera lui aussi expliqué en bref plus loin. Le déroulement de la méthode VD_{max}^{15} est comparable à celui de la méthode VD_{max}^{25} , la différence essentielle résidant dans la limitation de la charge biologique moyenne à un maximum de 1,5 UFC par unité de produit.

→ **Méthode 2 : détermination de la dose à l'aide d'un facteur d'extrapolation**

En raison de sa grande complexité et du processus de validation laborieux, la méthode 2 est la moins utilisée. Elle vise à recueillir des informations sur la résistance de micro-organismes tels qu'ils sont présents sur les produits en question. Pour ce faire, 280 unités de produit reçoivent des doses d'irradiation incrémentales. Une fois l'irradiation achevée, un test de stérilité est effectué sur chacun de ces 280 échantillons. Ensuite, le nombre d'échantillons positifs est déterminé pour chaque niveau de dosage. Par conséquent, ce chiffre diminue à mesure que la dose augmente. Ce résultat reflète la résistance à l'irradiation des micro-organismes présents sur le produit. Par la suite, il convient de déterminer une plage de doses qui est appliquée à 100 échantillons supplémentaires, essai constituant la réelle expérimentation de la dose de vérification. Une fois l'irradiation terminée, ces 100 unités sont elles aussi soumises au test de stérilité. La validation est reconnue lorsque, après le traitement des produits avec une dose de vérification donnée, le test de stérilité révèle au maximum deux produits positifs, c'est-à-dire non stériles, ce qui correspond à un NAS de 10^{-2} . Ensuite, la dose stérilisante est déterminée grâce à une équation.

Contrairement aux méthodes 1 et VD_{max}^{25} , la charge biologique n'est pas évaluée en dehors de la surveillance de routine effectuée au quotidien

Tableau 2 : Synthèse des différentes méthodes de validation microbiologique

Méthode	Nombre d'échantillons pour déterminer la charge biologique	Nombre d'échantillons devant être irradiés de la dose de vérification/test de stérilité*	Seuils/valeurs [UFC]
Méthode 1	3x 10 unités 10 unités par lot 3 lots	Tableaux 5, 6 100 unités d'un lot NAS 10^{-2}	0,1 à 1 000 000
VD_{max}^{15}	3x 10 unités 10 unités par lot 3 lots	Tableau 10 10 unités prélevées d'un lot NAS 10^{-1}	max. 1,5
VD_{max}^{25}	3x 10 unités 10 unités par lot 3 lots	Tableau 9 10 unités prélevées d'un lot NAS 10^{-1}	max. 1 000
Méthode	Nombre d'échantillons pour le traitement de doses incrémentales	Nombre d'échantillons devant être irradiés de la dose de vérification/test de stérilité*	Seuils/valeurs [UFC]
Méthode 2A Méthode 2B	3x 180 unités 180 unités par lot 3 lots	100 unités d'un lot NAS 10^{-2}	1 à 1 000 000 0,1 à 1,5

* cf. DIN EN 11137-2

EXEMPLE DU DÉROULEMENT DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE SUR LA BASE DE LA MÉTHODE 1

Pour déterminer la charge microbienne grâce à cette méthode, il convient d'analyser trois lots de production en prélevant dix échantillons chacun.

Une fois ces 30 échantillons individuels analysés, on calcule la charge biologique moyenne de tous les lots (Overall Average Bioburden), ce qui permet de déterminer une dose de vérification pour un NAS de 10^{-2} grâce au tableau 5 de la norme DIN EN ISO 11137-2. Au cours de l'expérimentation de la dose de vérification qui suit, 100 unités individuelles reçoivent la dose de vérification établie en respectant des limites prédéfinies très strictes. Dans ce contexte, l'écart entre la dose réelle et la dose de vérification ne doit pas excéder 10 %. Un test de stérilité est ensuite effectué sur ces 100 échantillons irradiés. La validation est reconnue lorsque le test de stérilité révèle au maximum deux produits positifs, c'est-à-dire non stériles, parmi les échantillons examinés. La dose stérilisante de routine minimale découle du tableau 5 de la norme DIN EN ISO 11137-2. Elle correspond à la dose stérilisante nécessaire afin d'atteindre le NAS requis.

EXEMPLE DU DÉROULEMENT DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE SUR LA BASE DE LA MÉTHODE VDMAX²⁵

Pour déterminer la charge microbienne grâce à cette méthode, il convient d'analyser trois lots de production en prélevant dix échantillons chacun. Une fois ces 30 échantillons individuels analysés, on calcule la charge biologique moyenne (Overall Average Bioburden), ce qui permet de déterminer une dose de vérification pour un NAS de 10^{-1} grâce au tableau 9 de la norme DIN EN ISO 11137-2. Au cours de l'expérimentation de la dose de vérification qui suit, dix unités non stériles supplémentaires reçoivent la dose de vérification établie. Dans ce contexte, l'écart entre la dose réelle et la dose de vérification ne doit pas excéder 10 %. Un test de stérilité est ensuite effectué sur ces dix échantillons irradiés.

La validation est reconnue lorsque le test de stérilité révèle au maximum un produit positif, c'est-à-dire non stérile, parmi les échantillons examinés.

La méthode 2 se distingue des étapes décrites ci-dessus en plusieurs aspects, comme l'indique le tableau 2.

5.2 VALIDATION DOSIMÉTRIQUE

L'objectif de la validation dosimétrique est de décrire la répartition des doses par rapport à un agencement défini du produit dans son emballage pendant l'irradiation. Elle vise à déterminer les positions des doses minimale et maximale et à calculer les facteurs de correction pour l'irradiation de routine en fonction des exigences individuelles des clients.

La validation dosimétrique est basée sur les critères suivants devant être définis :

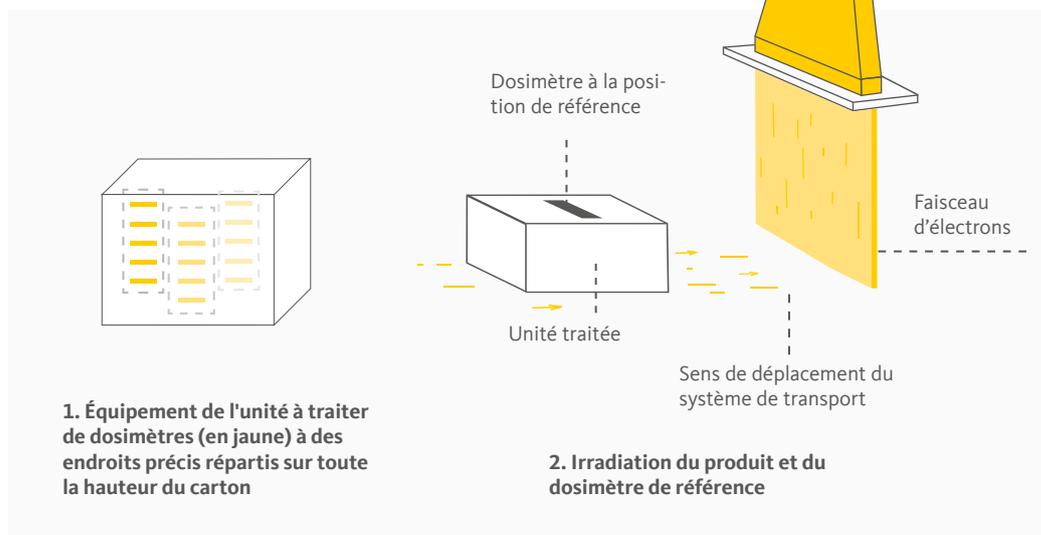
- nombre de cartographies de dose à effectuer
- produit (unité individuelle/catégorie de traitement)
- orientation des produits dans le champ de rayonnement
- évaluation des charges partielles
- emballage
- positionnement du produit dans l'emballage

La détermination de la répartition des doses permet d'établir :

- les positions maximales
- les positions minimales
- les seuils de mesure de la dose lors du traitement de routine afin de calculer les doses minimale et maximale
- l'évaluation statistique des résultats individuels en cas de plusieurs mesures

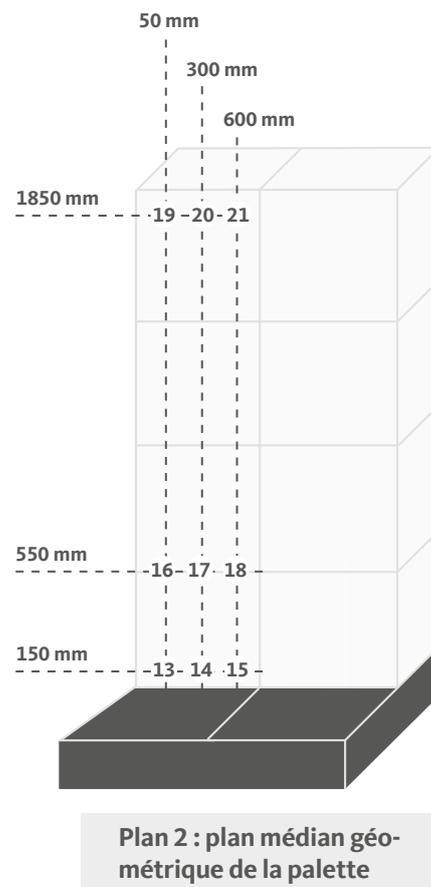
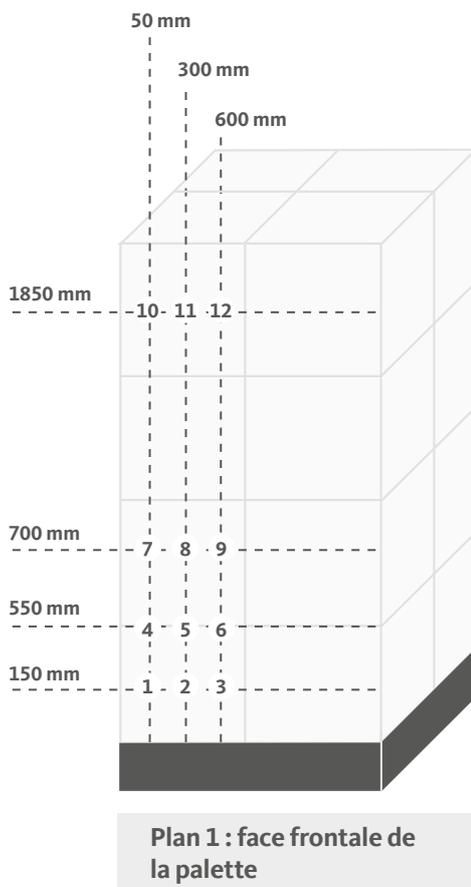
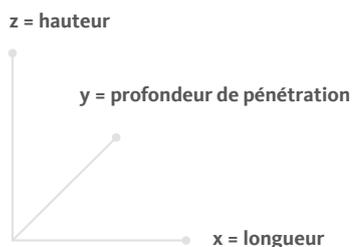
Déroulement de la cartographie de dose pour les rayonnements bêta

Lors de l'irradiation de produits par électrons accélérés, la cartographie de dose est effectuée sur des cartons de transport individuels constituant l'unité de traitement finale.



Validation dosimétrique pour le traitement par rayonnements gamma

La source de rayonnements gamma permettant d'irradier des palettes complètes, la validation dosimétrique est effectuée sur des palettes. Voici une illustration de la répartition dosimétrique : elle découle de la qualification de l'installation et est déterminée, le cas échéant, en accord avec le client en fonction du produit.



5.3 VALIDATION SPÉCIFIQUE À L'APPLICATION

Une fois tous les processus de production achevés, la validation spécifique à l'application consiste à évaluer les caractéristiques du produit et de son emballage. Étant donné que l'irradiation par rayonnements bêta et gamma n'éradique pas seulement les micro-organismes mais pourrait également altérer les caractéristiques et fonctions des matières, emballages et produits traités, il convient d'analyser ces modifications. Les altérations survenues sur le produit sont souvent liées à la dose d'irradiation. Pour les évaluer, des échantillons sélectionnés sont irradiés de la dose maximale en respectant des limites très strictes. Ils sont ensuite analysés de différentes manières en fonction du produit concerné.

L'irradiation peut notamment altérer les matériaux en polymères. Ces modifications sont dues à des réactions chimiques déclenchées par l'énergie ionisante, comme la réticulation, la scission des chaînes ou les décompositions liées à l'oxygène contenu dans l'air. Le tableau 3 résume quelles matières se prêtent, d'un point de vue général, à la stérilisation par rayonnement, en prenant en compte exclusivement des paramètres mécaniques tels que la résistance à la déformation thermique, l'usure, la friction, les caractéristiques élastomères, etc. En règle générale, les métaux, les alliages métalliques et les substances céramiques ne sont pas altérés par l'irradiation.

Tableau 3 : Résistance de substances polymères à l'irradiation

Catégorie	Plastique	Résistance	Commentaires
Matières thermoplastiques	Polyamide-imides aromatiques	***	Résistance élevée grâce à la structure moléculaire cyclique
	Polysulfone (PSU)	***	Couleur brunâtre-jaune, très résistant
	Polyimide (PI)	***	Très résistant grâce à la structure moléculaire cyclique
	Polystyrène (PS)	**	Très résistant ; risque d'altération des couleurs pour les sortes transparentes ; types résistants aux chocs moins résistants au rayonnement
	Acrylonitrile butadiène styrène (ABS)	**	Décomposition à partir d'environ 100 kGy ; éviter les doses élevées pour les configurations résistantes aux chocs
	Polycarbonate (PC)	**	Altérations des couleurs possibles, types spéciaux moins propices à la décoloration disponibles ; les altérations des couleurs peuvent disparaître après recuisson
	Polyesters aromatiques (PET/PETG/PBT)	**	Très stables, conservent bien leur transparence ; sécher avant toute transformation !
	Copolymère styrène-acrylonitrile (SAN)	**	Jaunissement possible
	Polyfluorure de vinylidène (PVDF)	**	_____
	Éthylène tétrafluoroéthylène (ETFE)	**	_____
	Polyéthylène (LDPE/HDPE/LLDPE/MDPE)	**	La réticulation provoque une résistance plus élevée, mais diminue la résistance à la rupture ; le LDPE est le plus résistant
	Polyméthacrylate de méthyle (PMMA)	*	Altérations des couleurs à environ 20 à 40 kGy
	Copolymère d'oléfine cyclique (COC/COP)	*	Conserve sa bonne transparence et résistance aux chocs
	Acétate-butyraté de cellulose	*	Préserve sa bonne transparence et résistance aux chocs
	Polyamides (PA) aliphatiques et amorphes	*	Altérations des couleurs possibles ; éviter les films et fibres peu épais ; PA 11 et 12 préférables
	Polychlorure de vinyle (PVC)	*	Types standards à éviter car émission de gaz corrosifs ; types spéciaux plus résistants aux rayonnements disponibles, altérations des couleurs possibles
Éthylène-propylène fluoré (FEP)	*	_____	

Aptitude en fonction des caractéristiques mécaniques :

- *** se prête très bien à la stérilisation par rayonnement
- ** se prête à la stérilisation par rayonnement
- * se prête partiellement à la stérilisation par rayonnement
- o ne se prête pas à la stérilisation par rayonnement

Catégorie	Plastique	Résistance	Commentaires
Matières thermoplastiques	Copolymère de polypropylène (PP)	*	Plus stable que les homopolymères de PP ; types stabilisés préférables
	Homopolymère de polypropylène (hPP)	*	En cas de stockage, détérioration des caractéristiques mécaniques à mesure que la dose d'irradiation augmente ; utiliser seulement des types stabilisés
	Polyacétal (POM)	O	À éviter car très friable
	Polytétrafluoroéthylène (PTFE)	O	Forte détérioration, émission de gaz corrosifs ; inadéquat
Thermodurcissables	Phénol-formaldéhyde (composés de moulage PF)	***	Tous les thermodurcissables sont très résistants, libération de produits gazeux possible chez certains types
	Urée/formaldéhyde (composés de moulage UF)		
	Mélanine-formaldéhyde (composés de moulage MF)		
	Résines polyester insaturées (résines UP)		
Élastomères	Caoutchouc nitrile	**	_____
	Caoutchouc EPDM (éthylène-propylène-diène monomère)	**	Réticulation des produits possible
	Caoutchouc de polyuréthane Éthylène-acétate de vinyle (EVA)		
	Polyuréthane thermoplastique (TPU)		
	Caoutchouc naturel	*	Altérations des caractéristiques fortement dépendantes de l'épaisseur de la paroi
	Silicones	*	Augmentation de la dureté Shore possible
	Élastomères fluorés	*	_____
	Caoutchouc isoprène-isoprène (halogéné)	*	Détérioration, stérilisation uniquement possible avec des plages dosimétriques très restreintes

Aptitude en fonction des caractéristiques mécaniques :

- *** se prête très bien à la stérilisation par rayonnement
- ** se prête à la stérilisation par rayonnement
- * se prête partiellement à la stérilisation par rayonnement
- O ne se prête pas à la stérilisation par rayonnement

Outre les paramètres mécaniques présentés dans le tableau ci-dessus, les caractéristiques biologiques telles que la biocompatibilité et la cytotoxicité jouent un rôle majeur pour l'évaluation des matières. La norme DIN EN ISO 10993 « Évaluation biologique des dispositifs médicaux » décrit les méthodes d'analyse applicables en fonction du produit et de l'utilisation. Par ailleurs, il convient de veiller à ce que le produit et son emballage préservent leurs caractéristiques définies tout au long de la durée de vie indiquée. Pour ce faire, l'intégrité des joints scellés ainsi que l'étanchéité aux micro-organismes du système d'emballage sont vérifiées en laboratoire. Tous les tests effectués dans ce contexte sont utilisés pour la validation de l'emballage. Aujourd'hui, le transport des dispositifs médicaux est lui aussi de plus en plus souvent pris en compte dans la validation afin d'examiner l'impact des processus logistiques sur la qualité de produit.

5.4 RENOUELEMENT DE LA VALIDATION

Afin de commercialiser des produits stériles, les fabricants de dispositifs médicaux doivent prouver à intervalles réguliers prédéfinis l'efficacité du procédé de stérilisation de leur choix en produisant des analyses microbiologiques. Outre ces examens effectués dans le cadre du renouvellement de la validation microbiologique, toutes les modifications survenues au cours de la vie du produit de santé doivent être évaluées et validées. L'objectif est ici de déterminer si elles influent sur la qualité du produit, auquel cas des mesures correctives devront être prises. Afin d'éviter tout problème lié à la stérilisation, il est recommandé d'évaluer toute modification avec le prestataire de stérilisation, ce qui permet de prévoir à temps d'éventuelles adaptations nécessaires. Idéalement, ces changements de produit devraient être annoncés suffisamment à l'avance car ils pourraient rendre nécessaire un renouvellement partiel ou complet de la validation du procédé.

6. LA QUALIFICATION D'UNE SECONDE SOURCE : COMMENT FAIRE VALIDER UNE SOLUTION ALTERNATIVE ?

Aujourd'hui, tout fabricant doit impérativement analyser ses chaînes d'approvisionnement et de production ainsi que les risques de défaillance qui y sont liés. Ainsi, il peut s'avérer stratégique d'utiliser un autre procédé, une deuxième installation ou un autre prestataire pour la stérilisation d'un produit qui est d'ores et déjà sur le marché. Une telle décision entraîne d'importantes modifications du processus de production et doit donc être validée. Le tableau 4 résume les étapes de validation nécessaires pour passer d'un autre procédé de stérilisation à la stérilisation par rayonnement, du traitement par rayonnements gamma à celui par rayonnements bêta (ou vice versa) ainsi que pour changer d'installation.

Tableau 4 : Changement de procédé de stérilisation, de prestataire ou d'installation et étapes de validation correspondantes

Changement de procédé de stérilisation	Étapes de la validation		
	Validation microbiologique*	Validation du procédé de stérilisation	Validation spécifique à l'application
Responsable	Prestataire de stérilisation et fabricant	Prestataire de stérilisation	Fabricant
Autre procédé de stérilisation (par ex. stérilisation EtO, à la vapeur d'eau) > stérilisation par rayonnement	Autre méthode : définition des cycles de stérilisation et des tests de stérilisation correspondants selon les normes applicables Traitement par rayonnements : expérimentation de la dose de vérification selon DIN EN ISO 11137-2	Autre méthode : définition du cycle de stérilisation (objectif : détermination des paramètres de traitement tels que la température, l'humidité, la durée, la pression et le temps de dégazage) Traitement par rayonnements : triple cartographie de dose avec évaluation statistique selon DIN EN ISO 11137-3	Vérification des caractéristiques de produit en prenant en compte les paramètres de stérilisation modifiés plus emballage adéquat
Rayonnements gamma > rayonnements bêta	Expérimentation de la dose de vérification selon DIN EN ISO 11137-2	Triple cartographie de dose avec évaluation statistique selon DIN EN ISO 11137-3	Vérification des caractéristiques du produit en prenant en compte les paramètres de stérilisation modifiés (les rayonnements bêta étant en règle générale moins agressifs que les rayonnements gamma)
Aucun changement de procédé, mais changement d'installation ou de prestataire	Aucune action supplémentaire requise ; la validation existante reste valide car les conditions de production restent inchangées	EtO : définition du cycle de stérilisation (objectif : détermination des paramètres de traitement tels que la température, l'humidité, la durée, la pression et le temps de dégazage) Traitement par rayonnements : triple cartographie de dose avec évaluation statistique selon DIN EN ISO 11137-3	Aucune action supplémentaire requise ; la validation existante reste valide pour les mêmes conditions de traitement

* Détermination et confirmation du NAS

Si le fabricant souhaite conserver son procédé de stérilisation actuel et qualifier son produit sur une deuxième installation ou pour un deuxième prestataire, les validations microbiologique et spécifique à l'application restent valides. Dans ce cas, la nouvelle installation doit être validée ou le prestataire doit être homologué – un processus relativement simple et court. Si, au contraire, le fabricant envisage de passer d'un procédé de stérilisation à un autre, les validations microbiologique et spécifique à l'application correspondantes sont également requises.

Néanmoins, d'un point de vue stratégique, la qualification de plusieurs installations ou prestataires de stérilisation reste un sujet sur lequel tous les fabricants devraient se pencher. Par ailleurs, étant donné les nombreuses étapes à franchir, il n'est jamais trop tôt pour commencer. Dans tous les cas, les avantages prévalent sur le travail supplémentaire lié aux validations nécessaires. Comme le montre le tableau 4, il est relativement simple de qualifier un produit sur une deuxième installation – la validation correspondante vaut donc la peine d'être envisagée.

CONCLUSION

Compte tenu des nombreuses dispositions normatives applicables à la commercialisation de dispositifs médicaux stériles, les processus de validation à respecter par les fabricants de dispositifs médicaux sont plus compliqués que dans d'autres secteurs. En effet, l'évolution actuelle des lois et des normes est loin de faciliter ce processus, assurément long et complexe en soi. Afin de garantir une validation sans accrocs en interne, il est nécessaire de prévoir et planifier non seulement le processus de validation lui-même mais aussi les ressources personnelles et financières requises ainsi qu'un agenda adéquat. Ceci vaut pour la validation aussi bien de nouveaux produits que de ceux qui sont d'ores et déjà sur le marché. Par ailleurs, quand il s'agit de choisir le prestataire de stérilisation, il est important de miser sur une coopération durable. Il convient donc de cerner très précisément les besoins du fabricant et de prévoir les capacités d'installation et de stérilisation nécessaires à long terme. En effet, une bonne préparation et une implication dès le début du projet du prestataire de stérilisation, suivie d'un échange étroit avec ce dernier constituent la clé du succès de tout projet de validation. Les experts de BGS se feront un plaisir de vous conseiller dans votre démarche.

WIEHL

BRUCHSAL

SAAL AN
DER DONAU

CONTACTEZ-NOUS

BGS BETA-GAMMA-SERVICE GMBH & CO. KG

www.bgs.eu

info@bgs.eu



FRITZ-KOTZ-STRASSE 12
51674 WIEHL

T +49 (0) 2261 7899-0
F +49 (0) 2261 7899-44



JOHN-DEERE-STRASSE 3
76646 BRUCHSAL

T +49 (0) 7251 786-0
F +49 (0) 7251 786-33



INDUSTRIESTRASSE 9
93342 SAAL A. D. DONAU

T +49 (0) 9441 1777-0
F +49 (0) 9441 1777-44