

Valider les méthodes analytiques avant les procédés

S'il est important de valider les procédés (stérilisation, nettoyage...), il est impératif de valider en premier lieu les méthodes analytiques afin de garantir la fiabilité des résultats. Étant donné la diversité des dispositifs médicaux, il est généralement nécessaire de passer par des validations spécifiques complexes.

Auteur | **Alexandre Carli, Responsable Dispositifs Médicaux chez Albhades**



Illustr. La validation d'un procédé ne peut s'envisager qu'après avoir validé les méthodes analytiques associées, de façon globale et spécifique.

La validation des procédés repose sur des résultats d'analyses chimiques (COT, HCT, résidus de stérilisation, protéiques et lessiviels) et biologiques (bioburden, essais de stérilité, endotoxines). Avant de valider ces procédés, qu'il s'agisse par exemple de stérilisation ou de nettoyage, il est impératif de valider les méthodes analytiques.

Pour une même méthode analytique, il est important de distinguer ce qui est

commun à l'ensemble des dispositifs médicaux, et ce qui est dépendant de chaque dispositif ou famille de dispositifs.

Dans le premier cas, la méthode peut être validée de façon globale tant que celle-ci ou les appareillages n'évoluent pas. On parle de "validation globale".

Dans le second cas qui nous intéresse ici, la méthode doit faire l'objet d'une validation systématique. On

parle de "validation spécifique". Les validations spécifiques peuvent intégrer plusieurs approches selon les méthodes. Valider une méthode chimique consiste essentiellement à vérifier sa capacité à extraire les molécules recherchées du dispositif étudié. Pour le dosage des endotoxines, la validation consiste plutôt à vérifier l'absence d'effet inhibiteur du DM. Enfin, pour les essais microbiologiques, les validations permettent de s'assurer de la bonne détection de la flore "naturelle" présente sur l'échantillon. Le but est d'éviter de sous-estimer les résultats de charge biologique (biocharge ou bioburden) ou d'avoir des faux négatifs lors des essais de stérilité, avec les conséquences industrielles que cela implique.

Exemple de validation spécifique en microbiologie

La démarche de validation spécifique consiste d'abord à définir les critères d'alertes et d'action. Concernant les bioburden, les critères sont définis par le fabricant selon le mode de stérilisation, l'historique des résultats et la méthode à valider.

Les validations seront réalisées sur des échantillons. L'étape d'échantillonnage est très importante et doit être documentée.

L'analyse de risque décrite dans la norme NF EN ISO 11137-2 définit

plusieurs paramètres (matériaux, géométrie, process, environnement) à prendre en compte. Elle permet d'établir le ou les cas les plus défavorables pour chaque famille de dispositifs appelé(s) "W" (pour *worst case*).

Validation de la méthode de biocharge

Pour la validation de la méthode de biocharge (NF EN ISO 11737-1), il convient de déterminer les conditions de culture. Cette démarche consiste à définir les milieux de culture les plus appropriés et leurs conditions d'incubation pour une croissance sans inhibition de la flore représentative d'une contamination du produit (normale et/ou accidentelle).

Il est important de vérifier qu'il n'existe plus de trace d'un éventuel inhibiteur, provenant de l'objet d'essai.

Il s'agit d'éviter de fausser le dénombrement.

Il faut ensuite évaluer les effets néfastes du protocole d'extraction. Des forces physiques (agitation, filtration, ultra-sons...) sont en effet utilisées dans les méthodes de détermination de la biocharge. Elles aussi peuvent fausser le dénombrement. Il est donc nécessaire de tester leurs éventuels effets.

Enfin, il conviendra de déterminer le coefficient de récupération, autrement dit le rendement d'extraction, de façon à corriger le résultat du dénombrement.

Validation de la méthode de stérilité

Pour valider la méthode de stérilité (NF EN ISO 11737-2), il faut d'abord vérifier l'absence d'effet inhibiteur. La méthode consiste à comparer des résul-

tats obtenus entre les bouillons de culture seuls et en présence de l'échantillon analysé, inoculés ou non par des souches microbiennes. Nous recommandons fortement d'utiliser deux bouillons de culture (ceux de la Pharmacopée Européenne). Les bouillons utilisés pour les essais de stérilité doivent être incubés aux mêmes températures que les milieux retenus pour la détermination de la biocharge. Ils doivent également permettre la croissance de tous les germes potentiellement dénombrés par cette méthode.

La complexité de ces validations implique le plus souvent le soutien d'un partenaire expérimenté, certifié ou accrédité sur l'ensemble des paramètres considérés.

➤ **Albhades Provence,**
F-04700 Oraison,
www.albhades.com