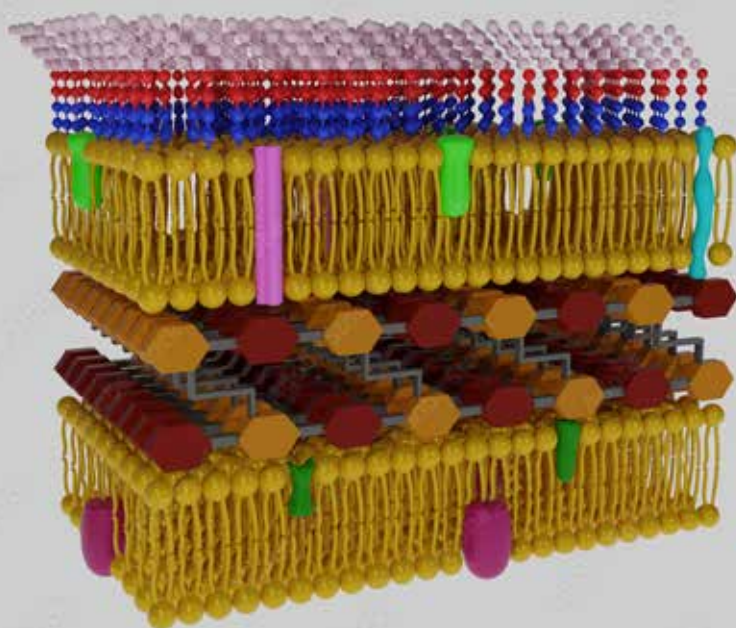


# Enfin une norme internationale sur le dosage des EEB spécifique aux DM !

Carole Lemaitre,  
Directrice technique  
biologie chez Albhades

La version DIS de la norme ISO 11737-3 « Stérilisation des produits de santé – Méthodes microbiologiques - Partie 3 : Essais des endotoxines bactériennes » vient d'être publiée. Albhades décrypte ici les atouts principaux de cette nouvelle norme.



Les endotoxines bactériennes sont des composants de la membrane cellulaire des bactéries Gram-négatif.

La série de normes ISO 11737, qui décrit les méthodes microbiologiques associées à la stérilisation des produits de santé, se déclinera dorénavant en trois volets :

- La norme ISO 11737-1:2018/AMD1:2021 spécifie les exigences et fournit des recommandations relatives au dénombrement et à la caractérisation microbienne de la population de microorganismes viables sur ou dans un produit de santé.
- La norme ISO 11737-2:2019 décrit les essais à réaliser pour contrôler la stérilité des dispositifs médicaux qui ont été exposés à un traitement par un agent stérilisant.
- Enfin, la norme ISO 11737-3 décrit les critères généraux à appliquer pour la détermination des endotoxines bactériennes dans les produits de santé, les composants ou les matières premières, en utilisant les méthodes d'essais des endotoxines bactériennes (EEB) à l'aide des réactifs de lysat d'amébocyte.



Carole Lemaitre

Source : © Love Employee - stock.adobe.com

## Pourquoi détecter les EEB ?

Les pyrogènes sont des substances susceptibles de provoquer de la fièvre. Leur recherche est nécessaire pour le contrôle de nombreux produits de santé devant être non pyrogènes en raison de leur usage ou de la mention « non pyrogène » sur l'étiquette. Les contaminants pyrogènes prédominants sont les endotoxines bactériennes qui sont des composants de la membrane cellulaire des bactéries Gram-négatif. Les endotoxines sont omniprésentes dans la nature, stables et suffisamment petites pour passer à travers les filtres de stérilisation conventionnels. Ainsi, un produit stérile n'est pas forcément exempt d'endotoxines.

## Les « plus » de la norme ISO 11737-3

Enfin une norme internationale spécifique aux dispositifs médicaux qui traite du dosage des endotoxines bactériennes (EEB) !

La norme ISO 11737-3 décrit l'essai des endotoxines bactériennes sur les produits de santé non pyrogènes. Elle évoque les principes des méthodes pour l'EEB, la notion de limite d'endotoxines en fonction des produits et précise comment définir la dilution maximale significative (DMS) avec des exemples concrets de calcul de volume d'extraction total en fonction de la limite réglementaire et du produit. La norme insiste sur l'importance de la validation de la méthode d'essai afin de s'assurer de l'absence d'interférence (inhibition ou activation) de l'essai, et sur le maintien de la méthode validée (ré-évaluation des changements du produit ou du procédé de fabrication, susceptibles d'apporter un impact sur l'essai).

La norme ISO 11737-3 propose des recommandations pour la sélection des unités de produit, en recommandant un plan d'échantillonnage couramment utilisé (nombre d'unités, sélection des échantillons, incluant des échantillons en cours de procédé). Elle apporte des précisions quant à la représentativité de l'échantillon soumis à l'essai, qui doit inclure dans son emballage tous les matériaux qui entreraient normalement en contact direct avec le produit fini. Elle formule des recommandations sur l'utilisation des techniques pour les contrôles de routine et sur l'interprétation des résultats d'essai (exploitation de tendances).

La norme ISO 11737-3 précise que l'essai des endotoxines bactériennes est réalisé sur les produits fins pour chaque lot. Elle ouvre également la possibilité à une alternative aux essais par lot, basée

Source : Albhades

sur une évaluation des risques (évaluation de la gravité et de la probabilité d'une réaction pyrogène). L'alternative aux essais par lot peut être définie après avoir identifié les étapes clés du procédé ou des points de contrôle, et établi une évaluation des risques visant à démontrer que le procédé est approprié à une telle approche. Dans ce cadre, si l'échantillon représentant d'un plan d'échantillonnage alternatif à l'essai par lot, donne un résultat inacceptable, une évaluation du risque des produits représentés par le plan d'échantillonnage devra être étayée.

Cette norme ISO 11737-3 représente un recueil d'informations et de recommandations indispensables à l'usage des industriels sur le sujet des endotoxines.

### L'essai EEB dans la maîtrise de l'environnement de fabrication

Les applications du test EEB sont diverses et peuvent aider à une meilleure maîtrise de l'environnement de fabrication. Comment ? La sensibilité de la détection des endotoxines permet de mettre en évidence une contamination bactérienne de l'eau de process (70% par des bactéries Gram-négatif) jusqu'à un mois avant la visualisation des

bactéries sur culture. Il est ainsi possible d'agir sur la boucle d'eau avant d'atteindre une situation devenue ingérable en raison des développements de biofilms bactériens.

[www.albhades.com](http://www.albhades.com)

DeviceMed

### INFO

Albhades se différencie par sa combinaison d'expertises en :

- toxicologie,
- physico-chimie,
- microbiologie,
- biologie cellulaire.

Ces expertises permettent un accompagnement personnalisé et agile dans le cadre des validations de procédés et de biocompatibilité.

Son site d'Oraison (04) a été déclaré établissement pharmaceutique en avril 2021 et son site de Romainville est certifié BPF depuis novembre 2021. Accréditée Cofrac sur un grand nombre d'analyses et certifiée ISO 13485, l'entreprise emploie actuellement plus de 110 personnes. Chaque année, elle réinvestit 10 à 15% de son CA dans son développement.

**SECTEUR MÉDICAL**

**MARQUAGE**

- ◆ Identification.
- ◆ Traçabilité : Datamatrix, codes barres, QR code.
- ◆ Sérialisation.
- ◆ Marquage inaltérable.
- ◆ Texturation.

**MICRO SOUDURE**

- ◆ Positionnement automatique.
- ◆ Précision.
- ◆ Aucun apport de matière.
- ◆ Absence de contrainte mécanique.
- ◆ Formes complexes, accès difficile.
- ◆ Profondeur de pénétration jusqu'à 1 mm.
- ◆ Soudure par transparence.

**MICRO DÉCOUPE DE MATÉRIAUX DE 0,05 MM À 3 MM**

- ◆ Précision à 1 µm sur fines épaisseurs.
- ◆ Usinage sans contact mécanique.
- ◆ Découpe sur divers matériaux, céramique, silicium...

**NOS MARCHÉS**

- ◆ Horlogerie
- ◆ Bijouterie
- ◆ Luxe
- ◆ Médical
- ◆ Micromécanique
- ◆ Automobile
- ◆ Aéronautique
- ◆ Défense
- ◆ Electronique...



**L'IMPULSION DU LASER  
POUR LES SECTEURS DE LA MICRO-MÉCANIQUE**



**VOTRE SPÉCIALISTE LASER**



**Zone Industrielle  
6, Chemin des Plantes  
F-70150 MARNAY**

Tél. : +33 (0)3 81 48 34 60  
[www.lasercheval.fr](http://www.lasercheval.fr)



Retrouvez-nous dans le  
hall C sur le stand 413.

www.lasercheval.com - 2019