

NORME
INTERNATIONALE

ISO
11737-3

Première édition
2023-06

**Stérilisation des produits de santé —
Méthodes microbiologiques —**

**Partie 3:
Essai des endotoxines bactériennes**

Sterilization of health care products — Microbiological methods —

Part 3: Bacterial endotoxin testing

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 11737-3:2023

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f12fc83b-8b34-461d-9dc0-dd10636a0293/iso-11737-3-2023>



Numéro de référence
ISO 11737-3:2023(F)

© ISO 2023

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 11737-3:2023

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f12fc83b-8b34-461d-9dc0-dd10636a0293/iso-11737-3-2023>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2023

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en œuvre, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie, ou la diffusion sur l'internet ou sur un intranet, sans autorisation écrite préalable. Une autorisation peut être demandée à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Genève
Tél.: +41 22 749 01 11
E-mail: copyright@iso.org
Web: www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	v
Introduction	vi
1 Domaine d'application	1
1.1 Inclusions	1
1.2 Exclusions	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
4 Exigences générales	7
5 Sélection des produits	8
5.1 Généralités	8
5.2 Sélection des unités de produits	9
6 Méthodes pour l'EEB	10
6.1 Généralités	10
6.2 Prise en compte d'une limite d'endotoxines applicable	10
6.2.1 Limite d'endotoxines	10
6.2.2 Calcul de la limite d'endotoxines pour la solution d'extrait	11
6.2.3 Dilution maximale significative (DMS ou MVD)	11
6.3 Paramètres d'essai critiques	12
6.3.1 Température	12
6.3.2 Temps	12
6.3.3 pH	12
6.4 Équipements et matériaux	12
6.5 Réactifs	12
7 Validation de la méthode pour l'EEB (validation de l'EEB)	13
7.1 Généralités	13
7.2 Validation du produit et de la méthode d'essai	14
7.2.1 Technique par gélification	14
7.2.2 Méthodes cinétiques et en point final (techniques colorimétriques et turbidimétriques)	14
7.3 Préparation des échantillons	15
7.3.1 Généralités	15
7.3.2 Produits de santé solides	15
7.3.3 Produits de santé à base de solution aqueuse	16
7.3.4 Interférence de l'échantillon	16
7.4 Qualification des réactifs et des analystes	16
7.4.1 Qualification des réactifs de la technique par gélification	16
7.4.2 Qualification des réactifs des méthodes cinétiques et des méthodes en point final	17
7.4.3 Qualification de l'analyste	17
8 Essais de routine, surveillance et interprétation des données	17
8.1 Essais de routine	17
8.1.1 Essai limite par gélification	17
8.1.2 Dosage par gélification	18
8.1.3 Méthodes cinétiques et en point final (colorimétriques et turbidimétriques)	18
8.2 Surveillance (fréquence d'essai)	18
8.3 Interprétation des résultats	19
8.3.1 Généralités	19
8.3.2 Méthodes par gélification	19
8.3.3 Méthode cinétique et méthode en point final	20
8.4 Analyse des données	20
8.5 Méthodes statistiques	20

9	Maintenance de la méthode d'EEB	20
9.1	Généralités.....	20
9.2	Modifications apportées au produit ou au procédé de fabrication, ou aux deux.....	20
9.3	Modifications de la méthode d'EEB.....	20
10	Alternatives aux essais par lots	21
10.1	Généralités.....	21
10.2	Critères pour établir des alternatives aux essais par lots.....	21
10.3	Évaluation du procédé de fabrication.....	22
10.3.1	Planification de la qualité des procédés de fabrication.....	22
10.3.2	Conception du procédé.....	22
10.3.3	Contrôle du procédé.....	22
10.4	Maîtrise des modifications.....	22
10.5	Mise à jour de l'évaluation des risques.....	23
Annexe A	(informative) Recommandations relatives aux essais des endotoxines bactériennes (suivant les paragraphes du présent document)	24
Annexe B	(informative) Historique et contexte de l'essai des endotoxines bactériennes (EEB)	45
Annexe C	(informative) Recommandations relatives aux résultats de limites hors spécification (OSL) et aux investigations associées	50
Annexe D	(informative) Recommandations relatives à la surveillance des procédés de fabrication ou aux essais des composants	55
Annexe E	(informative) Recommandations relatives à la réalisation d'une évaluation des risques pour étayer les alternatives aux essais par lots	58
Annexe F	(informative) Répartition type des responsabilités	63
Bibliographie	65

ISO 11737-3:2023

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/f12fc83b-8b34-461d-9dc0-dd10636a0293/iso-11737-3-2023>

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/IEC, Partie 1. Il convient, en particulier, de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/IEC, Partie 2 (voir www.iso.org/directives).

L'ISO attire l'attention sur le fait que la mise en application du présent document peut entraîner l'utilisation d'un ou de plusieurs brevets. L'ISO ne prend pas position quant à la preuve, à la validité et à l'applicabilité de tout droit de brevet revendiqué à cet égard. À la date de publication du présent document, l'ISO n'avait pas reçu notification qu'un ou plusieurs brevets pouvaient être nécessaires à sa mise en application. Toutefois, il y a lieu d'avertir les responsables de la mise en application du présent document que des informations plus récentes sont susceptibles de figurer dans la base de données de brevets, disponible à l'adresse www.iso.org/brevets. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié tout ou partie de tels droits de propriété.

Les appellations commerciales éventuellement mentionnées dans le présent document sont données pour information, par souci de commodité, à l'intention des utilisateurs et ne sauraient constituer un engagement.

Pour une explication de la nature volontaire des normes, la signification des termes et expressions spécifiques de l'ISO liés à l'évaluation de la conformité, ou pour toute information au sujet de l'adhésion de l'ISO aux principes de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) concernant les obstacles techniques au commerce (OTC), voir www.iso.org/iso/fr/avant-propos.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 198, *Stérilisation des produits de santé*.

Une liste de toutes les parties de la série ISO 11737 se trouve sur le site web de l'ISO.

Il convient que l'utilisateur adresse tout retour d'information ou toute question concernant le présent document à l'organisme national de normalisation de son pays. Une liste exhaustive desdits organismes se trouve à l'adresse www.iso.org/fr/members.html.

Introduction

Un pyrogène est une substance susceptible de provoquer de la fièvre. La recherche de pyrogène est nécessaire pour la libération de nombreux produits de santé. Les pyrogènes peuvent être classés en deux groupes: microbiens (par exemple, bactéries, champignons, virus) et non microbiens (par exemple, médicaments, matériaux des dispositifs, stéroïdes, fractions de plasma, voir la série de normes ISO 10993). Les contaminants pyrogènes prédominants observés lors de la fabrication de produits de santé sont les endotoxines bactériennes, qui sont des composants de la membrane cellulaire des bactéries à Gram-négatif. Bien que les bactéries à Gram-positif, les champignons et les virus puissent être pyrogènes, ils agissent par des mécanismes différents (effets systémiques) et à un degré moindre que les bactéries à Gram-négatif. Seul l'essai des endotoxines bactériennes à Gram-négatif (EEB) utilisant des réactifs de lysat d'améboocytes de *Limulus polyphemus* ou de *Tachypleus tridentatus* est couvert dans le présent document. Les autres méthodologies de détection des endotoxines, telles que l'activation des monocytes et le facteur C recombinant (rFc), ne sont pas incluses (voir [B.12](#)) dans le présent document.

Les endotoxines sont les composants lipopolysaccharides (LPS) de poids moléculaire situés dans la membrane cellulaire externe des bactéries à Gram-négatif, qui peuvent provoquer de la fièvre, une méningite et une chute rapide de la pression artérielle s'ils sont introduits dans la circulation sanguine ou dans certains autres tissus de l'organisme. Les composants de la membrane cellulaire externe, qui sont principalement composés de protéines, de phospholipides et de LPS, sont constamment libérés par la cellule dans le milieu environnant. Les endotoxines sont omniprésentes dans la nature, stables et suffisamment petites pour passer à travers les filtres de stérilisation conventionnels. Les procédés de stérilisation inactivent les micro-organismes sur ou dans les produits, mais n'inactivent généralement pas les endotoxines sur les produits. Or, des procédés contrôlés permettent d'éviter la contamination par des endotoxines.

L'absence de pyrogène sur un produit de santé peut être obtenue par les moyens suivants:

- a) des techniques de fabrication qui empêchent ou contrôlent la contamination par des endotoxines (par exemple la contamination par des bactéries à Gram-négatif);
- b) la dépyrogénéation par inactivation des endotoxines (par exemple, chaleur sèche) ou élimination physique (par exemple, rinçage, distillation, ultrafiltration).

L'objectif du présent document consiste à décrire les exigences et les recommandations relatives aux essais des endotoxines bactériennes. Ces essais portent notamment sur les produits devant être non pyrogènes en raison de leur usage prévu ou de la mention «non pyrogène» sur l'étiquette, ou des deux. Des recommandations sont également formulées au sujet de la sélection des unités de produit, de la validation des méthodes, de l'utilisation des techniques pour les essais de routine, de l'interprétation des résultats d'essai, et des alternatives aux essais par lots et à l'évaluation des risques. Les annexes présentent des informations concernant:

- les recommandations relatives aux essais des endotoxines bactériennes ([Annexe A](#));
- l'historique et le contexte relatifs aux essais EEB ([Annexe B](#));
- les recommandations relatives aux résultats de limites hors spécification (OSL) et aux investigations associées ([Annexe C](#));
- les recommandations relatives à la surveillance des procédés de fabrication ou aux essais des composants ([Annexe D](#));
- les recommandations relatives à la réalisation d'une évaluation des risques pour étayer les alternatives aux essais par lots ([Annexe E](#));
- la répartition type des responsabilités ([Annexe F](#)).

Le présent document est fondé sur l'ANSI/AAMI ST72. Plusieurs sections du présent document ont été réorganisées et étendues ou modifiées par rapport à l'ANSI/AAMI ST72.

Stérilisation des produits de santé — Méthodes microbiologiques —

Partie 3: Essai des endotoxines bactériennes

1 Domaine d'application

1.1 Inclusions

Le présent document spécifie les critères généraux à appliquer pour la détermination des endotoxines bactériennes présentes sur ou dans les produits de santé, les composants ou les matières premières en utilisant les méthodes d'essai des endotoxines bactériennes (EEB), à l'aide des réactifs de lysat d'améboocytes.

1.2 Exclusions

1.2.1 Le présent document ne s'applique pas à l'évaluation des pyrogènes autres que les endotoxines bactériennes. Les autres méthodologies de détection des endotoxines ne sont pas incluses (voir [B.12](#)).

1.2.2 Le présent document ne traite pas de l'établissement de spécifications particulières de limite d'endotoxines.

2 Références normatives

Le présent document ne contient aucune référence normative.

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

- ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <https://www.electropedia.org/>

3.1

essai des endotoxines bactériennes EEB (BET, *bacterial endotoxins test*)

essai destiné à mesurer les endotoxines bactériennes en combinant un échantillon pour essai aqueux ou un extrait d'échantillon pour essai avec un lysat d'améboocytes de *Tachypleus* (TAL) ([3.41](#)) ou un lysat d'améboocytes de *limule* (LAL) ([3.28](#)) comme réactif et en mesurant la réaction proportionnelle qui en résulte par des techniques visuelles, *turbidimétriques* ([3.42](#)) ou *colorimétriques* ([3.3](#))

3.2

lot

quantité donnée de produit, destinée ou censée être de nature et de qualité uniformes, et qui a été fabriquée pendant un cycle de fabrication spécifié

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.21]

3.3

technique colorimétrique

méthodologie de l'*essai des endotoxines bactériennes (EEB)* (3.1) qui quantifie les endotoxines sur la base d'une réaction colorée mesurée, proportionnelle à l'interaction entre le *lysate d'amébocytes de limule (LAL)* (3.28) et l'endotoxine

3.4

endotoxine standard de contrôle

CSE

préparation d'endotoxine standard dont le titre a été normalisé par rapport à l'endotoxine standard de référence (RSE, *Reference Standard Endotoxin*) (3.37) pour un lot spécifique de *lysate d'amébocytes de limule (LAL)* (3.28)

3.5

dépyrogénéation

procédé utilisé pour éliminer ou désactiver des substances pyrogènes jusqu'à un niveau spécifié

Note 1 à l'article: Les substances pyrogènes incluent les endotoxines bactériennes.

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.77]

3.6

contact direct

dispositif médical ou composant de dispositif médical qui entre en contact physique avec un tissu de l'organisme

[SOURCE: ISO 10993-1:2018, 3.6]

3.7

produit fini

échantillons ou produits arrivés au terme de l'ensemble du procédé de fabrication

Note 1 à l'article: Aux fins du présent document, l'analyse du produit fini peut être effectuée avant la stérilisation (échantillons de pré-stérilisation) ou après la stérilisation (échantillons de post-stérilisation). Pour les limites, voir 5.2.6.

3.8

endotoxine

endotoxine bactérienne

lipopolysaccharide (LPS) (3.29) de la paroi cellulaire d'une bactérie à Gram-négatif qui se caractérise par sa stabilité à la chaleur et qui provoque diverses réactions inflammatoires chez l'Homme et chez les animaux

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.101]

3.9

limite d'endotoxines

quantité maximale admissible d'endotoxines présente sur le produit ou dans une solution d'extraction du produit

3.10
unité d'endotoxines
UE
unité internationale
UI

unité de mesure normalisée de l'activité de l'endotoxine initialement établie par rapport à l'activité contenue dans 0,2 ng du lot EC-2 de l'*endotoxine standard de référence (RSE)* (3.37) (matériau standard de référence de la pharmacopée américaine (USP))

Note 1 à l'article: Actuellement, l'endotoxine RSE EC-6, le lot G de l'USP, et l'endotoxine standard internationale primaire (IS) de l'Organisation mondiale de la santé sont des sous-lots de la même préparation d'endotoxine, ce qui rend l'UE et l'UI égales^[45].

3.11
point final

concentration la plus faible d'une solution d'essai ou de contrôle pour laquelle une réaction positive à l'endotoxine bactérienne est observée

Note 1 à l'article: Cette définition est utilisée pour les essais des endotoxines bactériennes dépendant de la concentration, par contraste avec les méthodes en point final dépendant de la dilution décrites en A.6.1.1.

3.12
activation

anomalie de l'*essai des endotoxines bactériennes (EEB)* (3.1) caractérisée par le fait qu'un facteur non lié à l'endotoxine, généralement dû à une caractéristique de l'échantillon pour essai, provoque une réaction supérieure à la quantité d'endotoxines présente

3.13
technique par gélification (standards.iteh.ai)

méthodologie de l'*essai des endotoxines bactériennes (EEB)* (3.1) qui quantifie ou détecte l'endotoxine sur la base d'une réaction de production de caillots proportionnelle à l'interaction entre le *lysate d'améboocytes de limule (LAL)* (3.28) et l'endotoxine

3.14
moyenne géométrique au point final

antilogarithme de la moyenne des valeurs logarithmiques par rapport aux *points finaux* (3.11) des séries de réplicats de dilution converties en un nombre en base 10 utilisé pour établir la tendance centrale ou la valeur typique d'une solution d'essai

3.15
produit de santé

dispositif médical, pouvant être un dispositif médical de diagnostic *in vitro*, ou produit médicinal, notamment un produit biopharmaceutique

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.132]

3.16
contact indirect

dispositif médical ou composant de dispositif médical par lequel passe un fluide ou un gaz, avant que le fluide ou le gaz entre en contact physique avec un tissu de l'organisme (dans ce cas, le dispositif médical ou le composant de dispositif médical lui-même n'entre pas en contact physique avec le tissu de l'organisme)

[SOURCE: ISO 10993-1:2018, 3.11]

3.17
inhibition

anomalie de l'*essai des endotoxines bactériennes (EEB)* (3.1) caractérisée par le fait qu'un facteur non lié à l'endotoxine, généralement dû à une caractéristique de l'échantillon pour essai, provoque une réaction inférieure à la quantité d'endotoxines présente

3.18

**validation de la méthode
essai d'inhibition/d'activation**

essai servant à déterminer si un échantillon particulier contient des facteurs d'interférence qui diminuent sa précision par l'introduction d'une *activation* (3.12) ou d'une *inhibition* (3.17) dans le système d'essai

3.19

interférence

facteur d'interférence observé au cours de l'essai qui dépasse le seuil acceptable pour une technique d'essai des endotoxines bactériennes (EEB) (3.1) donnée (par exemple, un contrôle positif du produit indiquant un niveau d'endotoxines détecté inférieur à 50 % ou supérieur à 200 % ou ± 2 lambda)

3.20

intraoculaire

situé ou survenant à l'intérieur de l'œil ou administré par ce dernier

3.21

facteurs d'interférence

facteur indépendant de l'endotoxine, généralement dû à une caractéristique de l'échantillon pour essai, qui provoque une *inhibition* (3.17) ou une *activation* (3.12)

3.22

intravasculaire

situé ou survenant à l'intérieur du cœur ou administré par le cœur ou les vaisseaux sanguins

3.23

intralympatique

situé ou survenant à l'intérieur du vaisseau lymphatique ou administré par ce dernier

3.24

intrathécal

situé ou survenant à l'intérieur de l'espace sous la membrane arachnoïde du cerveau ou de la moelle épinière, ou administré par ce dernier

3.25

méthode cinétique

techniques photométriques quantitatives (turbidimétriques ou colorimétriques) pour l'essai des endotoxines bactériennes (EEB) (3.1)

3.26

matériau réactif au LAL

LAL-MR

matériau réactif au lysat d'améboocytes de limule

tout composé autre qu'une endotoxine qui activera la cascade de coagulation du lysat d'améboocytes de limule (LAL) (3.28) et provoquera une *activation* (3.12)

3.27

lambda

λ

sensibilité revendiquée d'un réactif au lysat d'améboocytes de limule (LAL) (3.28) par gélification exprimée en UE/ml ou, pour les essais colorimétriques ou turbidimétriques, point le plus bas (concentration en endotoxines) sur la courbe d'étalonnage

3.28**lysats d'amébocytes de limule****LAL**

réactif extrait d'amébocytes prélevés dans l'hémolymphe de la limule, *Limulus polyphemus*, qui réagit avec l'endotoxine pour former un caillot gélatineux et qui est utilisé pour estimer les niveaux d'endotoxines dans les méthodes d'*essai des endotoxines bactériennes (EEB)* (3.1)

Note 1 à l'article: Le terme LAL est parfois utilisé pour décrire le lysat d'amébocytes de *Tachypleus (TAL)* (3.41), car les deux sont des lysats similaires qui sont utilisés pour l'EEB. Ils sont également souvent désignés par le terme générique «lysats».

3.29**lipopolysaccharide****LPS**

composant de la membrane cellulaire d'une bactérie à Gram-négatif composé d'un lipide A, d'un polysaccharide central et d'une chaîne latérale O

3.30**dilution maximale significative****DMS (MVD, *maximum valid dilution*)**

dilution maximale pour un échantillon ou volume total d'extraction utilisé par rapport à la sensibilité d'un *essai des endotoxines bactériennes (EEB)* (3.1) dans lequel la *limite d'endotoxines* (3.9) spécifiée peut être détectée

3.31**dispositif médical**

instrument, appareil, équipement, machine, dispositif, implant, réactif destiné à une utilisation *in vitro*, ou logiciel, matériel ou autre article similaire ou associé, dont le fabricant prévoit qu'il soit utilisé seul ou en association chez l'être humain pour une ou plusieurs fins médicales spécifiques suivantes:

- diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou atténuation d'une maladie;
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation ou compensation d'une blessure;
- étude, remplacement, modification ou entretien de l'anatomie ou d'un processus physiologique;
- entretien (artificiel) ou maintien de la vie;
- maîtrise de la conception;
- désinfection des dispositifs médicaux;
- communication d'informations par un examen *in vitro* de spécimens (prélèvements) provenant du corps humain;

et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens;

Note 1 à l'article: Les produits qui peuvent être considérés comme des dispositifs médicaux dans certaines juridictions, mais pas dans d'autres incluent:

- les articles spécifiquement destinés au nettoyage ou à la stérilisation des dispositifs médicaux;
- les sachets, les objets en bobine, les emballages de stérilisation et les récipients réutilisables pour emballer les dispositifs médicaux en vue d'une stérilisation;
- les produits désinfectants;
- les aides pour les personnes en situation de handicap;
- les dispositifs intégrant des tissus animaux ou humains, ou les deux;
- les dispositifs pour les technologies de fécondation *in vitro* et de reproduction assistée.

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.166]

3.32

non pyrogène

qui ne provoque pas de fièvre

Note 1 à l'article: Décrit un élément ou un produit dont les niveaux d'endotoxines sont conformes aux limites spécifiées.

3.33

limites hors spécification

OSL (*out of specified limits*)

échantillon dont le résultat de l'*essai des endotoxines bactériennes (EEB)* (3.1) est valide, mais qui dépasse la spécification de *limite d'endotoxines* (3.9) du produit

Note 1 à l'article: Le terme OSL s'applique uniquement dans le contexte du présent document et n'implique pas la conformité à d'autres recommandations réglementaires traitant des résultats hors spécifications (OOS).

3.34

contrôle positif du produit

PPC (*product positive control*)

échantillon dans lequel une quantité connue d'endotoxine a été ajoutée, utilisé pour confirmer que le produit soumis à essai ne présente pas de *facteurs d'interférence* (3.21)

3.35

substance pyrogène

substance qui provoque de la fièvre

3.36

pyrogène

qui provoque de la fièvre

Note 1 à l'article: Décrit un élément ou un produit dont les niveaux d'endotoxines sont supérieurs aux limites spécifiées.

3.37

endotoxine standard de référence

RSE (*reference standard endotoxin*)

endotoxine standard de référence de la pharmacopée américaine (USP-United States Standard Pharmacopeia) qui a un titre défini de 10 000 USP UE par flacon

3.38

essai répété

analyse d'échantillons de produit supplémentaires d'un lot précédemment soumis à essai ou d'un autre lot

3.39

contre-essai

nouvelle analyse d'échantillons de produit ou de préparation d'échantillon de produit, précédemment soumis à essai

3.40

série de contrôles standard

série de dilutions d'*endotoxine standard de référence (RSE)* (3.37) ou d'*endotoxine standard de contrôle (CSE)* (3.4) utilisée pour vérifier la sensibilité du *lysate d'améboocytes de limule (LAL)* (3.28)

3.41**lysats d'améboocytes de *Tachypleus*****TAL**

réactif extrait d'améboocytes prélevés dans l'hémolymphe de la limule, *Tachypleus tridentatus*, qui réagit avec l'endotoxine pour former un caillot gélatineux et qui est utilisé pour estimer les niveaux d'endotoxines dans les méthodes d'essai des endotoxines bactériennes (EEB) (3.1)

Note 1 à l'article: Le terme TAL est parfois utilisé pour décrire le lysat d'améboocytes de limule (LAL) (3.28), car les deux sont des lysats similaires qui sont utilisés pour l'EEB. Ils sont également souvent désignés par le terme générique «lysats».

3.42**technique turbidimétrique**

méthodologie de l'essai des endotoxines bactériennes (EEB) (3.1) qui quantifie ou détecte l'endotoxine sur la base d'une réaction de turbidité mesurée, proportionnelle à l'interaction entre le lysat d'améboocytes de limule (LAL) (3.28) et l'endotoxine

3.43**validation**

confirmation par des preuves objectives que les exigences pour une utilisation spécifique ou une application prévue ont été satisfaites

Note 1 à l'article: Les preuves objectives requises pour la validation peuvent être le résultat d'un essai ou d'une autre forme de détermination, telles que la réalisation de calculs ou la revue de documents.

Note 2 à l'article: Le terme «validé» est utilisé pour désigner l'état correspondant.

Note 3 à l'article: Pour la validation, les conditions d'utilisation peuvent être réelles ou simulées.

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.313]

3.44**vérification**

confirmation, au moyen de preuves objectives, que les exigences spécifiées ont été satisfaites

Note 1 à l'article: Les preuves objectives requises pour la vérification peuvent être le résultat d'un contrôle ou d'autres formes de détermination, telles que la réalisation de calculs ou l'examen de documents.

Note 2 à l'article: Le terme «vérifié» est utilisé pour désigner l'état correspondant.

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.314]

3.45**eau pour l'essai des endotoxines bactériennes****eau EEB (WBET, *water for bacterial endotoxins test*)**

eau purifiée pouvant être utilisée comme solvant, diluant et/ou agent d'extraction, qui ne réagit pas avec le lysat employé à la limite de détection du réactif et qui ne provoque pas d'interférence (3.19) avec la méthodologie utilisée (généralement eau de réactif du lysat d'améboocytes de limule (LAL) (3.28), eau pour injection ou autre solution appropriée répondant à ces exigences)

4 Exigences générales

4.1 La mise au point, la validation et le contrôle de routine de produits présentant des niveaux d'endotoxines acceptables constituent des éléments essentiels dans la réalisation de certains types de produits de santé. Afin de garantir la mise en œuvre cohérente des exigences spécifiées dans le présent document, il faut établir, mettre en place et entretenir les procédés requis. Les procédés particulièrement importants concernant le développement, la validation et le contrôle de routine des endotoxines d'un procédé comprennent, sans toutefois s'y limiter:

— le contrôle de la documentation, y compris des enregistrements;

- l'attribution des responsabilités de la direction;
- l'allocation des ressources adéquates, y compris des ressources humaines et des infrastructures appropriées;
- le contrôle des produits fournis par des tiers;
- l'identification et la traçabilité des produits tout au long du procédé; et
- le contrôle des produits non conformes.

NOTE L'ISO 13485 couvre toutes les étapes du cycle de vie des dispositifs médicaux dans le contexte des systèmes de management de la qualité à des fins réglementaires. Les exigences réglementaires nationales et/ou régionales pour la fourniture de produits de santé peuvent exiger la mise en œuvre d'un système de management de la qualité complet et l'évaluation de ce système par un organisme d'évaluation reconnu.

4.2 Une procédure doit être spécifiée pour l'étalonnage de l'ensemble des équipements, y compris les instruments employés à des fins d'essais et utilisés pour satisfaire aux exigences du présent document.

5 Sélection des produits

5.1 Généralités

5.1.1 Les types de produits qui doivent être non pyrogènes ou qui sont étiquetés comme tels et les limites d'endotoxines bactériennes correspondantes doivent être déterminés et être compatibles avec l'application clinique prévue.

Il convient de ne pas étiqueter les produits comme «apyrogènes», car l'absence totale d'endotoxines bactériennes ne peut être démontrée par des essais en raison des limites de détection inhérentes aux méthodes d'essai actuelles. Il convient d'utiliser le terme «non pyrogène».

NOTE 1 Voir [A.5.1.1](#) et [Annexe B](#) pour les risques associés aux endotoxines et pour les limites communément utilisées.

NOTE 2 Des exigences réglementaires nationales peuvent s'appliquer à l'étiquetage non pyrogène.

5.1.2 Pour certains produits, des limites d'endotoxines plus élevées peuvent être justifiées, sur la base de données supplémentaires, en fonction du risque/bénéfice du dispositif. De même, pour d'autres produits, des limites plus strictes peuvent être exigées (par exemple, pour des dispositifs en contact par voie intrathécale).

5.1.3 Les produits qui doivent être non pyrogènes ou qui sont étiquetés comme tels doivent faire l'objet d'une justification explicite au moyen d'une méthode d'EEB appropriée. Cette justification doit comprendre au moins l'un des éléments suivants:

- des essais sur les produits finis pour chaque lot;
- une alternative aux essais par lots (voir [Article 10](#) et [Annexe E](#)).

5.1.4 Toutes les parties des produits qui doivent être non pyrogènes ou qui sont étiquetées comme telles doivent être incluses dans le procédé d'essai. L'exclusion de toute partie du produit doit être justifiée et documentée (par exemple, une poignée ou un cordon d'alimentation).

5.1.5 Certaines parties de produits de santé sont scellées et n'entrent donc pas en contact avec le patient. Ces parties du produit qui n'entrent pas en contact avec le patient ne sont pas tenues d'être non pyrogènes, et peuvent donc être exclues des essais des endotoxines.

5.1.6 Pour les produits dont la déclaration d'absence de pyrogène ne s'applique qu'à une partie du produit (par exemple, l'intérieur d'un dispositif d'administration pour perfusion intraveineuse), l'essai des endotoxines ne s'applique pas aux parties du produit qui ne sont pas censées être non pyrogènes. Une mention relative à la partie du produit à laquelle s'applique la déclaration (telle que «intérieur du dispositif non pyrogène») doit être accompagnée d'une évaluation appropriée des composants et des surfaces correspondant à cette partie du produit.

5.1.7 Pour les produits en kit à composants multiples pour lesquels une déclaration d'absence de pyrogène ou une mention sur l'étiquette, ou les deux, ne s'applique qu'à une partie du kit, l'essai des endotoxines ne s'applique pas aux parties du kit qui ne sont pas censées être non pyrogènes. Les parties non pyrogènes du kit doivent être accompagnées d'une justification documentée appropriée.

5.2 Sélection des unités de produits

5.2.1 Les critères d'échantillonnage pour la sélection des unités de produits pour l'essai des endotoxines reposent sur le principe que le procédé de fabrication, ainsi que les procédés identifiés en [4.1](#), sont contrôlés (voir [A.2](#)).

NOTE Voir l'[Annexe D](#) pour des recommandations relatives à la surveillance des procédés de fabrication ou aux essais des composants.

5.2.2 La sélection des unités de produits pour les essais doit être fondée sur des critères définis dans un plan d'échantillonnage qui comprend une évaluation des composants et du traitement. Il convient que cette justification tienne compte des éléments suivants:

- a) les exigences réglementaires applicables;
- b) l'évaluation des risques;
- c) les performances historiques;
- d) la validation du procédé de fabrication;
- e) des considérations statistiques.

5.2.3 Il existe deux types de plans d'échantillonnage: les essais par lots et les alternatives aux essais par lots.

5.2.3.1 Pour les essais par lots, l'absence de pyrogène est confirmée par l'utilisation d'essais sur le produit fini. Le lot peut être défini comme étant chaque lot de production ou un produit destiné ou censé être de nature et de qualité uniformes, et qui a été fabriqué pendant un cycle de fabrication spécifié. Il convient d'étayer cela par une justification documentée ou d'une évaluation des risques (voir [A.5.2](#) pour des recommandations relatives au nombre d'échantillons).

5.2.3.2 Des alternatives aux essais par lots peuvent être utilisées s'il a été démontré que le procédé de fabrication et les matériaux sont dûment contrôlés. Si des alternatives aux essais par lots sont réalisées, une évaluation des risques doit être effectuée afin d'évaluer les critères utilisés pour établir le plan d'échantillonnage (voir [Article 10](#) et [Annexe E](#)).

5.2.4 Les échantillons sélectionnés pour les essais doivent inclure tous les facteurs susceptibles d'avoir une incidence sur les niveaux d'endotoxines ou d'y contribuer.

5.2.5 Les échantillons utilisés pour les essais des endotoxines peuvent provenir de la production de routine, de produits qui ont été rejetés en raison d'autres problèmes de qualité de production qui n'ont pas d'incidence sur la teneur en endotoxine, ou d'échantillons de substitution qui sont représentatifs de l'ensemble du procédé de fabrication et représentatifs des niveaux d'endotoxines du produit.