
**Stérilisation des produits de santé —
Indicateurs biologiques — Directives
générales pour la sélection, l'utilisation et
l'interprétation des résultats**

*Sterilization of health care products — Biological indicators — Guidance for
the selection, use and interpretation of results*

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 14161:2000

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b4cb4beb-8324-4301-a980-5b3f3f50bdb8/iso-14161-2000>



PDF – Exonération de responsabilité

Le présent fichier PDF peut contenir des polices de caractères intégrées. Conformément aux conditions de licence d'Adobe, ce fichier peut être imprimé ou visualisé, mais ne doit pas être modifié à moins que l'ordinateur employé à cet effet ne bénéficie d'une licence autorisant l'utilisation de ces polices et que celles-ci y soient installées. Lors du téléchargement de ce fichier, les parties concernées acceptent de fait la responsabilité de ne pas enfreindre les conditions de licence d'Adobe. Le Secrétariat central de l'ISO décline toute responsabilité en la matière.

Adobe est une marque déposée d'Adobe Systems Incorporated.

Les détails relatifs aux produits logiciels utilisés pour la création du présent fichier PDF sont disponibles dans la rubrique General Info du fichier; les paramètres de création PDF ont été optimisés pour l'impression. Toutes les mesures ont été prises pour garantir l'exploitation de ce fichier par les comités membres de l'ISO. Dans le cas peu probable où surviendrait un problème d'utilisation, veuillez en informer le Secrétariat central à l'adresse donnée ci-dessous.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 14161:2000

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b4cb4beb-8324-4301-a980-5b3f3f50bdb8/iso-14161-2000>

© ISO 2000

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, 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 et les microfilms, sans l'accord écrit de l'ISO à l'adresse ci-après ou du comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax. + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.ch
Web www.iso.ch

Version française parue en 2002

Imprimé en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	v
Introduction	vi
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	2
4 Généralités	5
5 Caractéristiques des indicateurs biologiques	6
5.1 Généralités	6
5.2 Suspension d'organismes d'essai pour l'inoculation directe des produits	7
5.3 Porte-germes inoculés	7
5.4 Indicateurs biologiques	8
6 Choix du fournisseur	9
6.1 Généralités	9
6.2 Documentation	9
7 Indicateurs biologiques dans le développement de procédés	11
7.1 Généralités	11
7.2 Méthode du micro-organisme de référence	11
7.3 Combinaison des méthodes par indicateur biologique et biocharge	12
7.4 Méthode de biocharge	13
8 Indicateurs biologiques dans la validation de la stérilisation	14
8.1 Généralités	14
8.2 Emplacement et manipulation des indicateurs biologiques	14
8.3 Qualification des stérilisateur	14
8.4 Qualification de performance	15
8.5 Revue et homologation de validation	15
8.6 Requalifications	15
9 Indicateurs biologiques et surveillance de routine	15
9.1 Généralités	15
9.2 Emplacement et manipulation des indicateurs biologiques	16
9.3 Dispositif d'épreuve de procédé (PCD)	16
10 Résultats	17
10.1 Généralités	17
10.2 Interprétation des résultats	17
11 Application des normes relatives aux indicateurs biologiques	18
11.1 Évaluation générale de la performance des indicateurs biologiques par l'utilisateur	18
11.2 Population nominale d'un organisme d'essai	18
11.3 Détermination de la valeur de <i>D</i>	19
11.4 Matériel d'essai	21
12 Conditions de culture	21
12.1 Généralités	21
12.2 Température d'incubation	22
12.3 Période d'incubation	22
12.4 Choix du milieu de culture	22
13 Exigences de tierces parties	23
13.1 Généralités	23

13.2	Exigences minimales relatives aux répliques et au nombre total d'indicateurs biologiques	24
13.3	Matériel d'essai	24
14	Formation du personnel.....	24
15	Stockage et manipulation	25
16	Mise au rebut des indicateurs biologiques	25
Annexe A (informative)	Cinétique d'inactivation microbiologique et techniques d'énumération	26
Annexe B (informative)	Dispositifs d'épreuve de procédé	30
Annexe C (informative)	Formules pour le calcul de la valeur de D par les méthodes par fractions négatives	32
Annexe D (informative)	Exemples de documentation sur les indicateurs biologiques utilisés par l'utilisateur	38
Bibliographie		42

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 14161:2000](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b4cb4beb-8324-4301-a980-5b3f3f50bdb8/iso-14161-2000)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b4cb4beb-8324-4301-a980-5b3f3f50bdb8/iso-14161-2000>

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 (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les Normes internationales sont rédigées conformément aux règles données dans les Directives ISO/CEI, Partie 3.

Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments de la présente Norme internationale peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence.

La Norme internationale ISO 14161 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 198, *Stérilisation des produits de santé*.

Les annexes A à D de la présente Norme internationale sont données uniquement à titre d'information.

[ISO 14161:2000](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b4cb4beb-8324-4301-a980-5b3f50bdb8/iso-14161-2000)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b4cb4beb-8324-4301-a980-5b3f50bdb8/iso-14161-2000>

Introduction

La présente Norme internationale constitue un guide pour la sélection, l'utilisation et l'interprétation des résultats des indicateurs biologiques utilisés pour développer, valider et surveiller les procédés de stérilisation. Les méthodes décrites dans le présent document revêtent un caractère général et ne constituent pas, en elles-mêmes, un programme de développement, de validation ou de surveillance complets en matière de stérilisation des produits sanitaires. L'objectif du présent document n'est pas de rendre obligatoire l'utilisation des indicateurs biologiques dans un procédé, mais, s'ils sont utilisés, de fournir un guide relatif à une sélection et une utilisation correctes, pour éviter de donner lieu à des résultats trompeurs.

Les indicateurs biologiques ne sont pas conçus pour être utilisés dans un autre procédé que celui spécifié par le fabricant sur l'étiquetage du produit. L'utilisation d'un indicateur biologique inapproprié peut donner lieu à des résultats trompeurs. Dans ce document, l'utilisateur trouvera des directives sur le choix de l'indicateur biologique correct par rapport à son procédé de stérilisation et ses paramètres critiques particuliers, ainsi qu'un guide sur son utilisation appropriée.

Il convient que l'utilisateur sélectionne un indicateur biologique approprié au procédé particulier à utiliser. Les variations des procédés de stérilisation sont importantes et les fabricants d'indicateurs biologiques ne sont pas en mesure de prévoir toutes les utilisations possibles de leur produit. Par conséquent, les fabricants étiquettent les indicateurs biologiques en fonction de leur utilisation prévue. Les utilisateurs des indicateurs biologiques sont responsables de la sélection, de l'utilisation, de la collecte et de l'interprétation des résultats appropriés au procédé de stérilisation particulier utilisé.

Il convient que les indicateurs biologiques soient toujours utilisés en combinaison avec des mesures physiques et/ou chimiques pour démontrer l'efficacité d'un procédé de stérilisation. Lorsqu'une variable physique et/ou chimique d'un procédé de stérilisation se situe en dehors de ses limites spécifiées, il convient d'évaluer les paramètres des cycles. Il convient de noter que les mesures devant être évaluées peuvent être effectuées lors du cycle dans le contexte de la totalité du cycle. Il convient d'établir des systèmes et/ou des méthodes pour évaluer tous les écarts des limites du procédé des cycles, et de documenter les motifs d'acceptation de ces écarts.

La performance d'un indicateur biologique peut être affectée par les conditions de stockage et de transport qui précèdent l'utilisation, l'utilisation d'indicateur biologique, les paramètres de stérilisation ou les techniques utilisées après l'exposition au procédé. Pour ces raisons, il convient de suivre les recommandations du fabricant de l'indicateur biologique concernant le stockage et l'utilisation. Après l'exposition, il convient que les indicateurs biologiques soient transférés aseptiquement et soumis à des conditions de récupération validées, comme spécifié par le fabricant de l'indicateur biologique.

Il convient de noter que les indicateurs biologiques ne sont pas destinés à indiquer que les produits, ou toute autre charge en cours de stérilisation, sont stériles. Les indicateurs biologiques sont utilisés pour vérifier l'efficacité d'un procédé de stérilisation donné et de l'équipement employé par l'évaluation de la létalité microbienne selon le concept du niveau d'assurance de stérilité. Il convient qu'un personnel correctement formé mène ces études.

Stérilisation des produits de santé — Indicateurs biologiques — Directives générales pour la sélection, l'utilisation et l'interprétation des résultats

1 Domaine d'application

La présente Norme internationale fournit un guide pour la sélection, l'utilisation et l'interprétation des résultats issus de l'application des indicateurs biologiques dans le développement, la validation et le contrôle de routine des procédés de stérilisation. La présente Norme internationale s'applique aux indicateurs biologiques pour lesquels il existe des Normes internationales.

NOTE 1 Voir pour exemple la série ISO 11138.

NOTE 2 L'application des informations générales fournies dans la présente Norme internationale peut être utile aux procédés et aux indicateurs biologiques qui ne sont pas couverts par des Normes internationales existantes, par exemple de nouveaux procédés de stérilisation et des procédés en cours de développement.

La présente Norme internationale ne traite pas des procédés qui reposent uniquement sur la suppression physique des micro-organismes, comme par exemple la filtration.

La présente Norme internationale n'est pas destinée à s'appliquer aux procédés de combinaison, par exemple aux laveurs-désinfecteurs ou aux machines de rinçage et décatissage des canalisations.

La présente Norme internationale n'est pas destinée à s'appliquer aux procédés de stérilisation liquides.

2 Références normatives

Les documents normatifs suivants contiennent des dispositions qui, par suite de la référence qui y est faite, constituent des dispositions valables pour la présente Norme internationale. Pour les références datées, les amendements ultérieurs ou les révisions de ces publications ne s'appliquent pas. Toutefois, les parties prenantes aux accords fondés sur la présente Norme internationale sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer les éditions les plus récentes des documents normatifs indiqués ci-après. Pour les références non datées, la dernière édition du document normatif en référence s'applique. Les membres de l'ISO et de la CEI possèdent le registre des Normes internationales en vigueur.

ISO 11134:1994, *Stérilisation des produits de santé — Prescriptions pour la validation et le contrôle de routine — Stérilisation industrielle à la vapeur d'eau.*

ISO 11135:1994, *Dispositifs médicaux — Validation et contrôle de routine de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.*

ISO 11138-1:1994, *Stérilisation des produits de santé — Indicateurs biologiques — Partie 1: Généralités.*

ISO 11138-2:1994, *Stérilisation des produits de santé — Indicateurs biologiques — Partie 2: Indicateurs biologiques pour stérilisation à l'oxyde d'éthylène.*

ISO 11138-3:1995, *Stérilisation des produits de santé — Indicateurs biologiques — Partie 3: Indicateurs biologiques pour stérilisation à la vapeur d'eau.*

ISO 14161:2000(F)

ISO 11737-1:1995, *Stérilisation des dispositifs médicaux — Méthodes microbiologiques — Partie 1: Estimation de la population de micro-organismes sur les produits.*

ISO 13683:1997, *Stérilisation des produits de santé — Exigences pour la validation et le contrôle pratique de la stérilisation en chaleur humide dans les locaux de soins de santé.*

ISO 14937, *Stérilisation des produits de santé — Exigences générales pour la caractérisation d'un agent stérilisant et pour le développement, la validation et la vérification de routine d'un processus de stérilisation pour dispositifs médicaux.*

3 Termes et définitions

Pour les besoins de la présente Norme internationale, les termes et définitions suivants s'appliquent.

3.1 accréditation

procédure par laquelle un organisme officiel reconnaît de manière formelle la compétence d'un organisme ou d'une personne à effectuer des tâches spécifiques

NOTE 1 Voir référence [3].

NOTE 2 L'accréditation ne qualifie pas d'elle-même le laboratoire pour l'approbation d'un produit particulier. Cependant, elle peut convenir aux autorités d'approbation et de certification lorsqu'elles décident d'accepter ou non les données produites par un laboratoire donné, en liaison avec leurs propres activités.

3.2 technique aseptique

conditions et procédures utilisées afin d'exclure l'introduction de toute contamination microbienne

3.3 biocharge

population de micro-organismes viables sur ou dans un produit et/ou un emballage

3.4 indicateur biologique

IB

porte-germes inoculé contenu dans son emballage primaire prêt à l'emploi et garantissant une résistance définie au procédé de stérilisation spécifié

NOTE Voir ISO 11138-1.

3.5 valeur de D valeur de D_{10}

temps ou dose de radiation nécessaire pour inactiver 90 % d'une population de micro-organismes d'essai dans des conditions d'exposition établies

NOTE Voir ISO 11138-1.

3.6 porte-germes inoculé

porte-germes sur lequel a été déposé un nombre défini d'organismes d'essai

NOTE 1 Voir ISO 11138-1.

NOTE 2 Le porte-germes est le matériau de support sur lequel sont déposés les organismes d'essai.

NOTE 3 L'organisme d'essai est un micro-organisme utilisé pour la fabrication de porte-germes inoculés.

3.7**inoculation**

transfert d'une entité microbienne définie vers ou sur une unité

3.8**réduction de log****RL**

réduction en nombre des micro-organismes viables, donnée en unités \log_{10} , après une exposition fractionnée à un cycle de stérilisation

3.9**dispositif d'épreuve de procédé****DEP**

unité jugée présenter l'une des plus grandes épreuves face à la performance effective de l'(des) agent(s) de stérilisation dans l'ensemble des unités à stériliser

NOTE 1 L'unité est constituée de telle sorte qu'un indicateur biologique puisse être placé à l'endroit le plus difficile à atteindre pour l'agent de stérilisation.

NOTE 2 La conception du dispositif d'épreuve dépend du type de produits à stériliser et de la procédure de stérilisation.

NOTE 3 Il convient que l'indicateur biologique n'entrave pas le fonctionnement du dispositif d'épreuve de procédé.

NOTE 4 Dans certains dispositifs d'épreuve de procédé, un porte-germes inoculé peut être utilisé en lieu et place d'un indicateur biologique.

3.10**site de l'épreuve de procédé****SEP**

endroit qui simule le cas le plus défavorable des conditions telles qu'elles sont indiquées pour l'(les) agent(s) de stérilisation pour les produits à stériliser

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 14161:2000](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b4cb4beb-8324-4301-a980-559b0dca1410/iso-14161-2000)

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b4cb4beb-8324-4301-a980-](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b4cb4beb-8324-4301-a980-559b0dca1410/iso-14161-2000)

NOTE 1 Le site est constitué de telle sorte qu'un indicateur biologique puisse être placé à l'endroit qui représente une épreuve difficile pour l'agent de stérilisation.

NOTE 2 Le site dépend du type de produits à stériliser et des paramètres de procédé de stérilisation.

NOTE 3 Il convient que l'indicateur biologique n'entrave pas le fonctionnement des produits.

NOTE 4 À certains endroits, un porte-germes inoculé peut être utilisé en lieu et place d'un indicateur biologique.

3.11**paramètre de procédé**

valeur spécifiée pour une variable du procédé

NOTE Les spécifications pour un procédé de stérilisation comprennent les paramètres de procédé et leurs tolérances.

3.12**résistomètre**

équipement destiné à créer des combinaisons définies de variables physiques et/ou chimiques d'un procédé de stérilisation avec des limites définies

NOTE 1 Voir ISO 11138-1.

NOTE 2 Réfère également au Résistomètre d'Évaluation d'Indicateur Biologique (REIB).

3.13

développement du cycle de stérilisation

procédure de détermination des paramètres de traitement et des conditions appropriés, concordants avec l'objectif d'obtenir les spécifications et les informations portées sur l'étiquette souhaitées pour un produit ou un groupe de produits donnés

3.14

validation du cycle de stérilisation

procédure documentée d'obtention, de consignation et d'interprétation des résultats requis pour déterminer qu'un procédé produirait de manière permanente des produits conformes aux spécifications prédéterminées

3.15

stérile

exempt de micro-organismes viables

3.16

stérilisation

procédé validé utilisé pour obtenir un produit exempt de micro-organismes viables

NOTE Dans un procédé de stérilisation, la nature de l'inactivation microbienne est décrite par une fonction exponentielle. Par conséquent, la présence de micro-organismes viables sur une unité individuelle peut être exprimée en termes de probabilité. Alors que cette probabilité peut être réduite à un nombre très faible, elle ne peut jamais être nulle.

3.17

fournisseur

organisation qui fournit un produit au client

NOTE 1 Dans le cas d'un contrat, le fabricant peut être désigné comme le «contractant».

NOTE 2 Le fournisseur peut, par exemple, être le fabricant, le distributeur, le vendeur, l'importateur, l'assembleur ou l'organisation prestataire de services. Le fournisseur peut se trouver dans ou hors de l'organisation. C'est une personne ou une entreprise qui fabrique des produits ou possède une usine et représente la «partie première» (voir référence [4]).

3.18

tierce partie

personne ou organisme reconnu(e) comme indépendant(e) par rapport aux parties en présence, en ce qui concerne le problème en question

NOTE 1 Voir référence [1].

NOTE 2 Les parties en présence sont généralement le fournisseur («partie première») et l'acheteur («partie seconde»).

3.19

utilisateur

personne ou organisme qui utilise les indicateurs biologiques à des fins précises

NOTE 1 Voir référence [4].

NOTE 2 L'utilisateur est le client qui réceptionne un produit fourni par le fournisseur (voir référence [4]). Dans un contrat, l'utilisateur est désigné comme «l'acheteur». Il peut être le client, le bénéficiaire ou l'acheteur. Le client peut se trouver dans ou hors de l'organisation et représente la «partie seconde».

3.20

valeur de z

(pour un procédé de stérilisation thermique) changement de la température d'exposition correspondant à un changement de la valeur de D dans un rapport de 10

NOTE Voir ISO 11138-3.

4 Généralités

La présente Norme internationale fournit un guide et des informations sur les indicateurs biologiques susceptibles de s'appliquer d'une manière générale à un procédé de stérilisation, y compris à de nouveaux procédés de stérilisation non encore couverts par des Normes internationales.

L'utilisation des indicateurs biologiques est normalement documentée dans des procédures et/ou des instructions.

NOTE L'emploi de systèmes de qualité conformes à l'ISO 13485 ou l'ISO 13488 satisfait à cette disposition (voir références [11] et [12]).

Les indicateurs biologiques qui sont définis dans l'ISO 11138-1, l'ISO 11138-2 et l'ISO 11138-3 donnent les exigences relatives à la fabrication de systèmes d'indicateurs biologiques où la composante biologique est un micro-organisme, tel qu'une endospore bactérienne ou une autre forme microbiologique. La série ISO 11138 donne les exigences relatives à l'utilisation des indicateurs biologiques dans les procédés de stérilisation. Ces Normes internationales requièrent qu'un personnel dûment formé mette en œuvre les procédures et les méthodes décrites.

Un indicateur biologique conforme comprend un matériau et un emballage de porte-germes et a une composante microbiologique reconnue appropriée à une manipulation sans dispositifs de confinement spéciaux. Il convient que les conditions de pousse fassent l'objet d'une documentation particulière et que l'utilisation de l'indicateur soit aussi simple et aussi bien décrite à l'utilisateur que possible, de manière à éviter toute mauvaise interprétation.

Il n'existe aucun système d'approbation formel au niveau international pour les indicateurs biologiques qui sont commercialisés et utilisés aux fins indiquées ou dans des conditions indiquées. Cependant, certaines autorités nationales de réglementation ont des exigences particulières relatives aux indicateurs biologiques, à leur choix et à leur utilisation pour la validation et le contrôle des produits commercialisés comme stériles ou stérilisés.

Un indicateur biologique représente une épreuve microbiologique pour un procédé de stérilisation; il est utilisé pour vérifier qu'un procédé de stérilisation a la capacité d'inactiver les micro-organismes qui ont une résistance reconnue par rapport à un procédé de stérilisation de référence. Les organismes d'essai utilisés dans les indicateurs biologiques ont une résistance type à la stérilisation qui dépasse celles des micro-organismes courants de charges biologiques, bien que certains organismes peuvent présenter une résistance à la stérilisation supérieure à celle des organismes d'essai. L'indicateur biologique approprié a une combinaison de population et de résistance qui dépasse celle de la charge biologique. Si l'on pense que les produits à traiter sont susceptibles d'être contaminés par des organismes particulièrement résistants, une stérilisation élargie, fondée sur la biocharge, peut être requise.

Il convient que l'utilisateur s'assure que l'indicateur biologique convient aux conditions de stérilisation utilisées. Cette situation peut nécessiter des informations supplémentaires à celles fournies par l'étiquetage. Lorsque les indicateurs biologiques sont utilisés en dehors des conditions de référence, l'utilisateur peut nécessiter des informations sur la réaction à attendre de l'indicateur, par exemple l'effet des conditions d'humidité sous-optimales sur les indicateurs biologiques utilisés dans un procédé à l'oxyde d'éthylène. Il convient que les utilisateurs qui utilisent les indicateurs biologiques avec des techniques de stérilisation non normalisées caractérisent la résistance des indicateurs biologiques au procédé particulier de stérilisation, par comparaison à une large gamme de micro-organismes, y compris tous micro-organismes dangereux ou agents infectieux susceptibles de constituer une partie de la biocharge du produit. Il convient que la relation de la réponse de l'indicateur biologique avec les paramètres du procédé soit clairement démontrée.

Il incombe aux responsables de la stérilisation du produit de s'assurer que le type d'indicateur biologique utilisé pour valider et/ou effectuer une surveillance de routine d'un procédé de stérilisation donné convienne à cette utilisation.

Il convient de suivre toujours les recommandations du fabricant relatives à l'utilisation et au stockage des indicateurs biologiques. Dans le cas contraire, l'intégrité de l'indicateur biologique peut être compromise. Lorsque l'utilisateur retire le porte-germes inoculé de l'emballage primaire de l'indicateur biologique, des changements de caractéristiques de résistance peuvent se produire. Il convient de demander un guide au fabricant quant à l'étendue de ce changement ou l'utilisateur peut évaluer les changements de caractéristiques de résistance. Il est recommandé que l'utilisateur prouve que les caractéristiques de performance du porte-germes inoculé conviennent à leur utilisation.

Il est recommandé que les indicateurs biologiques ne soient pas utilisés après la date d'expiration indiquée par le fabricant.

Il convient que les personnes qui utilisent les indicateurs biologiques pour la validation et/ou la surveillance de routine de la stérilisation soient correctement formées à leur utilisation. Il convient que la manipulation post-stérilisation des porte-germes inoculés et des produits inoculés soit effectuée conformément à des directives validées ou en conformité avec les directives fournies par le fabricant de porte-germes inoculés. Il est recommandé d'utiliser une technique aseptique lors du transfert des micro-organismes exposés au procédé de stérilisation vers le milieu de récupération approprié.

La série ISO 11138 donne les exigences relatives aux informations que le fabricant devrait fournir pour les indicateurs biologiques. Les informations peuvent être fournies sur l'étiquette, comme insert apposé sur l'emballage, ou comme spécification générale accompagnant les indicateurs biologiques. Ces Normes internationales comprennent également les exigences minimales relatives aux caractéristiques de résistance. Les conditions et les méthodes d'essai sont données comme méthodes de référence.

Les utilisateurs d'indicateurs biologiques proviennent d'une large gamme d'industries, d'entreprises privées et d'installations sanitaires. Il n'est généralement pas nécessaire que les utilisateurs réalisent des essais de résistance sur les indicateurs biologiques, mais ils peuvent avoir des exigences divergentes relatives à leurs systèmes d'assurance qualité qui comportent des audits (voir 6.2.2).

La vérification des caractéristiques de résistance par l'utilisateur est, si nécessaire, une alternative à et/ou est complémentaire d'un audit.

5 Caractéristiques des indicateurs biologiques

5.1 Généralités

Les indicateurs biologiques permettent d'évaluer directement la létalité microbienne d'un procédé de stérilisation (voir références [14] et [15]). Lorsqu'ils sont utilisés conjointement à des dispositifs de surveillance du procédé physique et/ou chimique, les indicateurs biologiques peuvent fournir une indication de l'efficacité d'un procédé de stérilisation donné.

Il convient de juger un procédé de stérilisation satisfaisant uniquement lorsque les paramètres physiques et/ou chimiques et les résultats microbiologiques souhaités, déterminés par un développement approprié du cycle de stérilisation, la validation et le programme de surveillance, ont été obtenus. L'incapacité à obtenir les paramètres physiques et/ou chimiques et/ou l'épreuve microbiologique souhaités constitue la base de déclaration de non-conformité du procédé de stérilisation (voir référence [29]).

Les indicateurs biologiques se composent d'une population définie d'organismes d'essai présentés de manière à permettre leur récupération à l'issue du traitement de stérilisation. Par exemple, les organismes d'essai utilisés pour les procédés de stérilisation à l'oxyde d'éthylène peuvent être des spores d'une souche appropriée de *Bacillus subtilis*, comme indiqué dans l'ISO 11138-2. Pour la stérilisation à la vapeur ou à la chaleur humide, les organismes d'essai utilisés peuvent être des spores d'une souche appropriée de *Bacillus stearothermophilus*, comme indiqué dans l'ISO 11138-3.

La base de toutes les formules utilisées pour déterminer les caractéristiques de résistance des indicateurs biologiques, comme les valeurs de D , repose sur le fait que la réaction d'inactivation suit la cinétique du premier ordre, avec la prescription selon laquelle la valeur du coefficient de corrélation de la linéarité de la courbe de survie ne doit pas être inférieure à 0,8 (voir ISO 11138-1). La souche, la méthode de production, le liquide de suspension, le porte-germes et les matériaux d'emballage affectent les caractéristiques de résistance du produit fini (voir ISO 11138-1).

La conception et la fabrication d'un indicateur biologique peuvent produire des caractéristiques de résistance uniques et peuvent varier selon que l'indicateur biologique est destiné à être utilisé pour le développement et la validation d'un procédé de stérilisation ou pour la surveillance de routine. Lorsque la conception de l'indicateur biologique à utiliser pour la surveillance de routine diffère de celle utilisée pour valider le procédé de stérilisation,

l'épreuve de procédé lors de la validation devrait être capable de se corrélérer avec l'épreuve de procédé lors de la surveillance de routine (voir annexe A, Figure A.2).

5.2 Suspension d'organismes d'essai pour l'inoculation directe des produits

L'inoculation directe d'organismes d'essai sur ou dans un produit peut être nécessaire dans le développement des cycles et pour d'autres études, lorsque l'utilisation d'un indicateur biologique n'est pas réalisable. L'inoculation directe peut convenir à l'évaluation de facteurs tels que la capacité de stérilisation des produits, l'identification des sites les plus difficiles à stériliser au sein du dispositif, et les effets microbiologiques localisés, par exemple environnements à chaleur humide contre environnements à chaleur sèche (voir annexe D).

NOTE «Le site le plus difficile à stériliser» sur un dispositif ou au sein d'une charge de stérilisation est déterminé sur la base de données expérimentales et reproductibles dérivées de la méthodologie particulière de stérilisation. Dans la pratique, «le site le plus difficile à stériliser» représente les emplacements vraisemblablement les mieux situés pour garantir une résistance élevée au procédé de stérilisation. Il convient de se référer à des normes de stérilisation spécifiques (par exemple ISO 11134 et ISO 11135) comme guides pour l'estimation des emplacements difficiles à stériliser.

Pour évaluer l'efficacité de stérilisation sur un site ou un emplacement particulier du produit, l'espèce et la population souhaitées d'organismes d'essai peuvent être inoculées aux sites qui présentent une épreuve sérieuse au procédé de stérilisation. L'utilisation de suspensions d'organismes d'essai pour préparer des porte-germes inoculés ou des produits inoculés nécessite une grande prudence. L'inoculation d'organismes d'essai dans différents matériaux peut altérer leurs caractéristiques de résistance, entraînant une augmentation ou une diminution de la résistance en raison de l'adhésion des spores au matériau en tant que monocouches et/ou multicouches, des effets de revêtement, des effets bactériostatiques ou bactéricides, etc. De même, il convient d'utiliser avec prudence les techniques de récupération des organismes d'essai après le traitement afin de garantir un niveau adéquat de récupération du produit (voir ISO 11137-1). Il est recommandé de valider les méthodes utilisées pour récupérer les organismes d'essai et de les exprimer en termes de récupération par pourcentage de l'agent d'inoculation original (voir référence [24]).

Pour les produits ou les matériaux, l'utilisation de l'inoculation directe avec suspension des spores peut entraîner une augmentation ou une diminution de la survie des spores en termes de pourcentage de récupération de l'agent d'inoculation original dans les conditions normales de stérilisation. Les produits inoculés peuvent être soumis à l'essai à l'aide de la courbe de survie (énumération/comptage direct) ou l'analyse des fractions négatives (procédures du nombre le plus probable) (voir annexe A, Figure A.4). Cette situation nécessite des techniques aseptiques.

La valeur de D et, le cas échéant, la valeur de z , ne sont que des valeurs constantes dans des conditions déterminées et définies. Les caractéristiques de résistance d'une suspension de spores fournie par le fabricant ou le fournisseur d'indicateurs biologiques peuvent ne pas correspondre aux caractéristiques de résistance pour les études d'inoculation directe du produit. Il convient que les caractéristiques de résistance soient validées pour le porte-germes utilisé (matériau de porte-germes solide ou liquide) ainsi que pour le cycle spécifique de stérilisation utilisé.

5.3 Porte-germes inoculés

Les porte-germes inoculés se composent d'une population définie d'organismes d'essai inoculés sur ou dans un matériau de porte-germes approprié. Il convient de s'assurer que l'intégrité du matériau de porte-germes sélectionné est suffisante pour résister au traitement de stérilisation sans dégradation et pour minimiser la perte des organismes d'essai inoculés au cours du transport et de la manipulation.

Les caractéristiques de résistance d'un organisme d'essai en suspension peuvent changer sensiblement en cas de dépôt sur ou dans des porte-germes. Plusieurs facteurs peuvent influencer sur les caractéristiques de résistance, comme la surface sur laquelle la suspension est inoculée (par exemple matériaux solides, produits visqueux ou fluides), la façon dont les spores sont dispersées et traitées, les méthodes de séchage, etc.

Lorsqu'un porte-germes inoculé est retiré de l'emballage primaire de l'indicateur biologique à utiliser pour les études de validation des cycles ou de développement des cycles, ou pour les dispositifs d'épreuve du procédé dans le cadre de la surveillance de routine dudit procédé, l'utilisateur a la responsabilité de valider la présente application. Il convient de reconnaître que la résistance du porte-germes inoculé (par exemple porte-germes «nu»)

peut s'écarter de la résistance du système de l'indicateur biologique mentionnée sur l'étiquette, en raison de l'inhibition de l'emballage primaire à la pénétration de l'agent stérilisant.

Il se peut que les caractéristiques de résistance d'un porte-germes inoculé fourni par le fabricant d'indicateurs biologiques ne correspondent pas aux caractéristiques de résistance établies dans les études d'inoculation directe des produits.

Le matériau du porte-germes doit être évalué par le fabricant de l'indicateur biologique avec l'agent de stérilisation prévu pour l'indicateur biologique, pour montrer qu'il ne retient ni ne libère aucune substance inhibitrice (par exemple résidus d'agents stérilisants) qui conduise à l'inhibition de la récupération de petites quantités d'organismes d'essai suite à leur traitement (voir ISO 11138-1 pour la validation du matériau de porte-germes).

5.4 Indicateurs biologiques

5.4.1 Généralités

Les caractéristiques de résistance des indicateurs biologiques varient en fonction des méthodes de fabrication et des conditions d'essai. Le même lot d'indicateurs biologiques peut également présenter des caractéristiques de résistance variables selon le procédé et la mise en place au sein de la charge dans laquelle ils sont utilisés. L'utilisateur doit documenter la mise en place des indicateurs biologiques choisis dans l'enceinte de stérilisation, au sein de la charge du produit ou d'un dispositif d'épreuve de procédé (voir annexe B).

5.4.2 Indicateurs biologiques autonomes

Les indicateurs biologiques autonomes se composent soit

- a) d'une ampoule de milieu de croissance et d'un porte-germes inoculé d'organismes d'essai contenus dans un flacon extérieur afin que l'agent stérilisant puisse entrer dans le porte-germes inoculé par un dispositif «tortueux» ou un filtre. Après l'exposition au procédé de stérilisation, le milieu de croissance est mis en contact avec le porte-germes inoculé en brisant l'ampoule du milieu de croissance, éliminant ainsi la nécessité de transférer aseptiquement le porte-germes inoculé vers un flacon séparé du milieu de croissance, soit
- b) d'une ampoule hermétiquement scellée contenant une suspension d'organismes d'essai dans le milieu de croissance, désignée par le terme indicateur biologique d'ampoule scellée. Après l'exposition au procédé, l'ampoule scellée est incubée de façon intacte et aucun transfert aseptique n'est requis.

NOTE 1 Ce type d'indicateur est seulement sensible à l'exposition à la chaleur et est principalement utilisé pour contrôler la stérilisation par chaleur humide des fluides aqueux.

Les indicateurs biologiques autonomes sont relativement grands par rapport aux indicateurs biologiques seulement constitués d'un porte-germes inoculé dans un emballage primaire. Il ne peut pas être possible de les placer dans des emplacements au sein du dispositif qui représentent les emplacements de l'épreuve de procédé. Il convient également que l'utilisateur garde à l'esprit que les caractéristiques de résistance indiquées peuvent dépendre de la méthode de retrait d'air employée dans le cycle de stérilisation.

NOTE 2 En raison du faible volume et de la possibilité d'évaporation du milieu de croissance, une incubation post-exposition peut ne pas être possible.

5.4.3 Autres indicateurs biologiques

Les indicateurs biologiques qui se composent d'un porte-germes inoculé placé dans un emballage primaire doivent avoir le porte-germe inoculé retiré du paquet primaire avant l'incubation. Utiliser la technique aseptique pour transférer le porte-germes inoculé vers le milieu de croissance afin d'éviter la contamination.

Dans certains cas, un porte-germes inoculé peut être retiré de l'emballage primaire à utiliser pour le développement des cycles, les études de validation des cycles ou les dispositifs d'épreuve de procédé destinés à la surveillance de routine des dits procédés (voir 5.3). Il convient de reconnaître que la résistance du porte-germes inoculé (par exemple porte-germes «nu») peut s'écarter de la résistance du système de l'indicateur biologique mentionnée sur l'étiquette, en raison de l'inhibition de l'emballage primaire à la pénétration de l'agent stérilisant.

6 Choix du fournisseur

6.1 Généralités

Il convient que l'utilisateur d'indicateurs biologiques achète, dans toute la mesure du possible, des produits conformes aux spécifications normalisées, par exemple des indicateurs biologiques fabriqués conformément aux spécifications données dans la série ISO 11138, les monographies de la pharmacopée ou d'autres normes applicables. Il convient que l'utilisateur considère le procédé de stérilisation particulier comme la base du choix de l'indicateur biologique.

Lorsque l'utilisateur dispose d'un procédé requérant des caractéristiques de performance différentes de celles indiquées sur l'étiquette pour l'indicateur biologique, l'utilisateur doit vérifier que l'indicateur biologique a les caractéristiques de performance appropriées.

Il convient que l'utilisateur des indicateurs biologiques ait un système en place capable d'assurer que les indicateurs biologiques fournis soient conformes aux caractéristiques spécifiées. Cette garantie peut être fournie par l'une ou plusieurs informations suivantes:

- a) des informations fournies par le fabricant couvrant les caractéristiques de performance du lot d'indicateurs biologiques préparés;

NOTE Les exigences relatives aux informations données par les fabricants d'indicateurs biologiques sont fournies par la série ISO 11138.

- b) une attestation de conformité fournie par le fabricant confirmant que les indicateurs biologiques respectent les spécifications approuvées;
- c) si nécessaire, les différents degrés d'essai de chaque lot d'indicateurs biologiques reçu par l'utilisateur, afin de vérifier que les caractéristiques de performance soient conformes aux spécifications approuvées.

Lorsque l'utilisateur et le fournisseur ont établi un bon niveau de confiance (voir a), b) et c) ci-dessus), l'essai réalisé par l'utilisateur peut être minimal. Il convient que l'utilisateur dispose au minimum d'un mécanisme qui lui permette de s'assurer que l'expédition d'indicateurs biologiques satisfait les critères établis dans le contrat d'achat et contient tous les documents ayant fait l'objet d'un accord, tels que des informations apposées sur l'étiquette, des inserts apposés sur l'emballage, des instructions de stockage et de manipulation appropriés, etc. Il convient qu'il y ait un mécanisme qui permette de s'assurer que le vendeur maintient toujours les normes de qualité et de fabrication prévues, telles que la déclaration de conformité aux normes par le vendeur ou le fabricant. Lorsque l'utilisateur n'a pas établi la relation nécessaire avec le vendeur lui permettant de s'assurer de la cohérence de la performance des indicateurs biologiques, des essais supplémentaires peuvent être nécessaires pour vérifier que les indicateurs biologiques satisfont aux indications portées sur l'étiquette du vendeur et/ou aux exigences de l'utilisateur.

Les essais réalisés par l'utilisateur, si cela est jugé nécessaire, peuvent comprendre des essais de population et des essais de résistance à la survie-inactivation sur des échantillons de chaque lot nouveau d'indicateurs biologiques reçus (voir également 8.6 et article 11). À condition que le fabricant d'indicateurs biologiques fabrique selon les spécifications normalisées détaillées, c'est-à-dire la série ISO 11138, et que l'utilisateur utilise l'indicateur biologique comme convenu par le fabricant, l'essai des caractéristiques de résistance par l'utilisateur n'est pas nécessaire.

6.2 Documentation

6.2.1 Généralités

Les exigences d'étiquetage relatives aux indicateurs biologiques sont données dans l'ISO 11138-1, l'ISO 11138-2 et l'ISO 11138-3.

L'utilisateur peut avoir besoin des informations sur les caractéristiques de performance des indicateurs biologiques présentées de différentes manières.