
**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 14161:2009

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b0b91e0f-d372-4226-a95f-7c959ab9f6d6/iso-14161-2009>



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 14161:2009

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b0b91e0f-d372-4226-a95f-7c959ab9f6d6/iso-14161-2009>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2009

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.org
Web www.iso.org

Publié 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 | 6 |
| 5 Caractéristiques des indicateurs biologiques..... | 7 |
| 5.1 Généralités | 7 |
| 5.2 Suspension d'organismes d'essai pour inoculation directe des produits..... | 8 |
| 5.3 Porte-germes inoculés..... | 9 |
| 5.4 Indicateurs biologiques autonomes..... | 9 |
| 5.5 Autres indicateurs biologiques..... | 10 |
| 6 Choix du fournisseur | 10 |
| 6.1 Généralités | 10 |
| 6.2 Documentation | 11 |
| 7 Indicateurs biologiques dans la mise au point de procédés | 13 |
| 7.1 Généralités | 13 |
| 7.2 Approche par surdestruction | 13 |
| 7.3 Méthode par combinaison d'indicateur biologique/de charge biologique..... | 14 |
| 7.4 Méthode de la charge biologique | 15 |
| 8 Indicateurs biologiques dans la validation de la stérilisation | 16 |
| 8.1 Généralités | 16 |
| 8.2 Mise en place et manipulation des indicateurs biologiques..... | 16 |
| 8.3 Qualification des stérilisateurs | 16 |
| 8.4 Qualification des performances..... | 16 |
| 8.5 Revue et approbation de la validation..... | 17 |
| 8.6 Requalification | 17 |
| 9 Indicateurs biologiques et contrôle de routine | 17 |
| 9.1 Généralités | 17 |
| 9.2 Mise en place et manipulation des indicateurs biologiques..... | 18 |
| 9.3 Dispositif d'épreuve de procédé (PCD)..... | 18 |
| 10 Résultats..... | 18 |
| 10.1 Généralités | 18 |
| 10.2 Interprétation des résultats | 19 |
| 11 Application des normes relatives aux indicateurs biologiques | 19 |
| 11.1 Évaluation générale de la performance des indicateurs biologiques par l'utilisateur..... | 19 |
| 11.2 Population nominale d'un organisme d'essai | 20 |
| 11.3 Détermination de la résistance | 21 |
| 11.4 Détermination de la valeur de z..... | 23 |
| 11.5 Détermination de la valeur de stérilisation équivalente à $F_{(T, z)}$..... | 25 |
| 11.6 Détermination de la réduction logarithmique des spores (RLS)..... | 26 |
| 11.7 Calcul du niveau d'assurance de stérilité (NAS)..... | 26 |
| 11.8 Équipements d'essai | 27 |
| 12 Conditions de culture..... | 27 |
| 12.1 Généralités | 27 |
| 12.2 Température d'incubation | 27 |

| | | |
|--|--|----|
| 12.3 | Période d'incubation | 28 |
| 12.4 | Choix du milieu de croissance | 28 |
| 13 | Exigences de tierces parties | 29 |
| 13.1 | Généralités | 29 |
| 13.2 | Exigences minimales relatives aux réplicats et au nombre total d'indicateurs biologiques | 29 |
| 13.3 | Équipements d'essai | 30 |
| 14 | Formation du personnel..... | 30 |
| 15 | Stockage et manipulation | 30 |
| 16 | Mise au rebut des indicateurs biologiques..... | 31 |
| Annexe A (informative) Cinétique d'inactivation microbiologique et techniques d'énumération | | 32 |
| Annexe B (informative) Dispositifs d'épreuve de procédé | | 38 |
| Annexe C (informative) Formules des méthodes par fraction négative pour les calculs de la valeur de D | | 40 |
| Annexe D (informative) Exemples de documentation relative aux indicateurs biologiques préparés par l'utilisateur | | 55 |
| Annexe E (informative) Calcul de la valeur de z | | 60 |
| Annexe F (informative) Détermination de la valeur de D par la méthode de courbe de survie | | 63 |
| Annexe G (informative) Caractéristiques de réponse de survie-destruction | | 68 |
| Bibliographie | | 70 |

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 14161:2009](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b0b91e0f-d372-4226-a95f-7c959ab9f6d6/iso-14161-2009)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b0b91e0f-d372-4226-a95f-7c959ab9f6d6/iso-14161-2009>

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 2.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les Normes internationales. 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 du présent document 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.

L'ISO 14161 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 198, *Sterilisation des produits de santé*.

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition (ISO 14161:2000), qui a fait l'objet d'une révision technique.

[ISO 14161:2009](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b0b91e0f-d372-4226-a95f-7c959ab9f6d6/iso-14161-2009)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b0b91e0f-d372-4226-a95f-7c959ab9f6d6/iso-14161-2009>

Introduction

La présente Norme internationale fournit des directives pour la sélection, l'utilisation et l'interprétation des résultats des indicateurs biologiques utilisés pour développer, valider et surveiller les procédés de stérilisation. Les procédures décrites dans la présente Norme internationale revêtent un caractère général et ne constituent pas, en elles-mêmes, un programme de développement, de validation ou de surveillance complet en matière de stérilisation des produits de santé. 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 des directives permettant de les sélectionner et de les utiliser correctement, et éviter ainsi de fausser les résultats.

Dans la présente Norme internationale, 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 que des directives sur son utilisation appropriée.

Il est préférable que l'utilisateur sélectionne un indicateur biologique approprié en fonction du procédé particulier à utiliser. Il existe un grand nombre de procédés de stérilisation différents 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 l'utilisation pour laquelle ils sont prévus. Il est de la responsabilité des utilisateurs des indicateurs biologiques de sélectionner, utiliser, récupérer et interpréter les résultats en fonction du procédé de stérilisation particulier utilisé.

La performance certifiée d'un indicateur biologique peut être affectée par les conditions de stockage et de transport qui précèdent son utilisation, par son mode d'utilisation ou encore par les paramètres de fonctionnement du procédé des stérilisations. De plus, la procédure d'incubation employée après l'exposition au procédé, la modification de la température, le type de milieu de culture, le fournisseur et le lot spécifique, peuvent affecter la résistance mesurée en termes de récupération et de croissance. Pour ces raisons, il vaut mieux suivre les recommandations du fabricant de l'indicateur biologique concernant le stockage et l'utilisation. Après exposition, il est préférable que les indicateurs biologiques soient transférés aseptiquement (le cas échéant) et incubés selon les spécifications du fabricant de l'indicateur biologique.

Les indicateurs biologiques ne sont pas destinés à indiquer que les produits dans la charge soumise au procédé 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 des directives 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 périodique des procédés de stérilisation. La présente Norme internationale s'applique aux indicateurs biologiques pour lesquels il existe des Normes internationales.

NOTE 1 Voir, par exemple, la série de l'ISO 11138.

NOTE 2 Les informations générales fournies dans la présente Norme internationale peuvent utilement s'appliquer aux procédés et aux indicateurs biologiques qui ne sont pas couverts par des Normes internationales existantes, par exemple de nouveaux procédés de stérilisation ou des procédés en cours de développement.

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

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

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

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 11135-1, *Stérilisation des produits de santé — Oxyde d'éthylène — Partie 1: Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux*

ISO 11138-1:2006, *Stérilisation des produits de santé — Indicateurs biologiques — Partie 1: Exigences générales*

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

ISO 11138-3:2006, *Stérilisation des produits de santé — Indicateurs biologiques — Partie 3: Indicateurs biologiques pour la stérilisation à la chaleur humide*

ISO 11138-4, *Stérilisation des produits de santé — Indicateurs biologiques — Partie 4: Indicateurs biologiques pour la stérilisation à la chaleur sèche*

ISO 11138-5, *Stérilisation des produits de santé — Indicateurs biologiques — Partie 5: Indicateurs biologiques pour la stérilisation à la vapeur d'eau et au formaldéhyde à basse température*

ISO 11737-1, *Stérilisation des dispositifs médicaux — Méthodes microbiologiques — Partie 1: Détermination d'une population de micro-organismes sur des produits*

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

ISO 17665-1, *Stérilisation des produits de santé — Chaleur humide — Partie 1: Exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des dispositifs médicaux*

ISO 18472:2006, *Stérilisation des produits de santé — Indicateurs biologiques et chimiques — Appareillage d'essai*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, 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 l'ISO/CEI 17011^[3].

NOTE 2 L'accréditation en elle-même ne suffit pas à qualifier le laboratoire pour l'approbation d'un produit particulier. Cependant, elle constitue une référence pour les 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.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b0b91e0f-d372-4226-a95f-7c959ab9f6d6/iso-14161-2009>

3.2
technique aseptique
conditions et modes opératoires utilisés afin d'exclure l'introduction de toute contamination microbienne

3.3
charge biologique
population de micro-organismes viables sur ou dans un produit et/ou un système de barrière stérile

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.2]

3.4
indicateur biologique
IB
système d'essai contenant des micro-organismes viables, garantissant une résistance définie à un procédé de stérilisation spécifié

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.3]

3.5
valeur de D
valeur de D_{10}
temps ou dose nécessaire pour inactiver 90 % d'une population de micro-organismes d'essai dans des conditions établies

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.11]

3.6**temps de maintien**

période durant laquelle la variable de stérilisation au sein du stérilisateur et en tout point de la charge est maintenue à l'intérieur de la plage spécifiée pour la phase de stérilisation

NOTE Adapté de l'ISO 17665-1:2006, définition 3.19.

3.7**porte-germes**

support sur ou dans lequel a été déposé un nombre défini d'organismes d'essai viables

NOTE 1 Adapté de l'ISO 11138-1:2006, définition 3.2.

NOTE 2 L'organisme d'essai est un micro-organisme utilisé pour la fabrication de porte-germes inoculés.

3.8**qualification de l'installation****QI**

processus d'obtention de preuves documentées selon lesquelles les équipements ont été fournis et installés conformément à leurs spécifications

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.22]

3.9**inoculation**

ajout d'une quantité définie d'une entité microbienne caractérisée vers ou sur une unité

3.10**réduction logarithmique****RL**

réduction du nombre de micro-organismes viables, exprimée en unités log

3.11**qualification opérationnelle****QO**

processus d'obtention de preuves documentées selon lesquelles l'équipement installé fonctionne dans les limites prédéterminées, dans la mesure où il est utilisé conformément à son mode opératoire

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.27]

3.12**qualification de performance****QP**

processus d'obtention de preuves documentées selon lesquelles l'équipement, installé et utilisé conformément à son mode opératoire, fonctionne de façon constante conformément aux critères prédéterminés et qu'il donne par conséquent un produit conforme à ses spécifications

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.30]

3.13**dispositif d'épreuve de procédé****PCD**

article conçu pour constituer une résistance définie à un procédé de stérilisation et destiné à évaluer l'efficacité du procédé

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.33]

3.14

site d'épreuve de procédé

SEP

endroit qui simule les conditions considérées comme étant les plus défavorables telles qu'elles sont indiquées pour l'(les) agent(s) de stérilisation sur les produits à stériliser

3.15

paramètre de procédé

valeur spécifiée pour une variable du procédé

NOTE La spécification pour un procédé de stérilisation comprend les paramètres du procédé et leurs tolérances.

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.34]

3.16

variable de procédé

condition associée à un procédé de stérilisation, et dont les changements altèrent l'efficacité du microbicide

EXEMPLES Le temps, la température, la pression, la concentration, l'humidité, la longueur d'onde.

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.35]

3.17

micro-organisme de référence

souche microbienne obtenue à partir d'une collection de culture reconnue

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.39]

Top STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

3.18

résistomètre

matériel d'essai conçu pour créer des combinaisons de référence définies de paramètres physiques et/ou chimiques d'un procédé de stérilisation

NOTE 1 Adapté de l'ISO 11138-1:2006, définition 3.15 et de l'ISO 18472:2006, définition 3.11.

NOTE 2 Également appelé Résistomètre d'Évaluation d'Indicateur Biologique (REIB).

3.19

réduction logarithmique de spores

RLS

log de la population initiale de spores, N_0 , moins le log de la population finale, N_F

3.20

stérile

exempt de micro-organismes viables

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.43]

3.21

niveau d'assurance de la stérilité

NAS

probabilité de présence d'un seul micro-organisme viable sur un produit après la stérilisation

NOTE Le terme NAS prend une valeur quantitative, généralement 10^{-6} ou 10^{-3} . Si l'on applique cette valeur quantitative à l'assurance de la stérilité, un NAS de 10^{-6} a une valeur inférieure mais offre une meilleure assurance de stérilité qu'un NAS de 10^{-3} .

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.46]

3.22**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 exponentielle, par conséquent la survie d'un micro-organisme sur une unité individuelle peut être exprimée en termes de probabilité. Cette probabilité peut être réduite à un nombre très faible, mais elle ne peut jamais être nulle.

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.47]

3.23**mise au point du cycle de stérilisation**

procédure de détermination des paramètres de traitement appropriés qui permettront d'atteindre les spécifications attendues et les revendications indiquées, pour un produit ou un groupe de produits donnés

3.24**validation du cycle de stérilisation**

mode opératoire documenté utilisé pour obtenir, enregistrer et interpréter les résultats nécessaires pour établir qu'un procédé fournit de façon constante un produit conforme aux spécifications préalablement déterminées

3.25**fournisseur**

organisme ou personne qui procure un produit

EXEMPLE Producteur, distributeur, détaillant, marchand, prestataire de service ou d'information.

NOTE 1 Un fournisseur peut être interne ou externe à l'organisme.

NOTE 2 Dans une situation contractuelle, le fournisseur peut être appelé «contractant».

[ISO 9000:2005, définition 3.3.6]

[ISO 14161:2009](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/b0b91e0f-d372-4226-a95f-7c959ab9f6d6/iso-14161-2009)

3.26**fenêtre survie/destruction**

étendue des temps d'exposition à un procédé de stérilisation dans des conditions définies, entre les expositions les plus longues pour lesquelles tous les indicateurs biologiques présentent encore une croissance (temps de survie), et les expositions les plus courtes pour lesquelles tous les indicateurs biologiques exposés sont détruits (temps de destruction)

[ISO 11138-1:2006, définition 3.18]

3.27**tierce partie**

personne ou organisme considéré(e) comme indépendant(e) des parties prenantes, du sujet concerné

NOTE 1 Voir l'ISO/CEI Guide 2^[1].

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

3.28**utilisateur**

personne ou organisme qui utilise les indicateurs biologiques dans un but donné

NOTE 1 Voir l'ISO 9000^[4].

NOTE 2 L'utilisateur est le client qui réceptionne un produit délivré par le fournisseur. Dans un contrat, l'utilisateur est désigné comme «l'acheteur». L'utilisateur peut être le client, le bénéficiaire ou l'acheteur. Le client peut être interne ou externe à l'organisation et représente la «seconde partie».

3.29

valeur de z

variation de la température d'exposition qui correspond, pour un procédé de stérilisation thermique, à une variation d'un facteur 10 de la valeur de D

NOTE Voir l'ISO 11138-3 et l'ISO 11138-4.

4 Généralités

4.1 La présente Norme internationale fournit des directives sur les indicateurs biologiques qui peuvent s'appliquer d'une manière générale à n'importe quel procédé de stérilisation, y compris à de nouveaux procédés de stérilisation non encore couverts par des Normes internationales.

4.2 L'utilisation des indicateurs biologiques est documentée, en général, dans des modes opératoires et/ou des instructions.

NOTE La mise en œuvre de systèmes de management de la qualité tels que l'ISO 13485^[7] permet généralement de satisfaire à cette disposition.

4.3 Pour démontrer l'efficacité d'un procédé de stérilisation, il convient que les indicateurs biologiques soient toujours utilisés en combinaison avec des mesurages physiques et/ou chimiques. Lorsqu'une variable physique et/ou chimique d'un procédé de stérilisation est en dehors des limites spécifiées, il convient d'évaluer la raison pour laquelle le stérilisateur est dans l'impossibilité d'atteindre ses paramètres de procédé et de corriger le problème. Il convient d'établir des systèmes et/ou des modes opératoires pour évaluer tous les écarts par rapport aux limites des cycles du procédé, et de documenter les motifs d'acceptation de ces écarts.

4.4 Un indicateur biologique approprié comprend un matériau porte-germes et son emballage et un composant microbiologique connu comme étant adapté à une manipulation sans dispositifs de confinement spéciaux. Il convient que les conditions de croissance soient correctement documentées et que l'utilisation de l'indicateur soit décrite d'une manière aussi simple et précise que possible, pour éviter toute erreur d'interprétation par l'utilisateur.

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

4.6 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 connue à un procédé de stérilisation de référence. Les organismes d'essai utilisés dans les indicateurs biologiques ont typiquement une résistance à la stérilisation qui dépasse celle des micro-organismes des charges biologiques courantes, même si certains organismes peuvent présenter une résistance à la stérilisation supérieure à celle des organismes d'essai. L'utilisation du bon indicateur biologique permet d'éprouver le procédé de stérilisation au-delà de ce que la charge biologique aurait permis, grâce à une combinaison de la population et de la résistance. Si l'on pense que les produits à traiter sont susceptibles d'être contaminés par des organismes particulièrement résistants, une stérilisation prolongée, fondée sur la charge biologique, peut s'avérer nécessaire.

4.7 Les indicateurs biologiques ne sont pas conçus pour être utilisés dans un autre procédé que celui spécifié par le fabricant, sur l'étiquette du produit. Les espèces et souches bactériennes sont sélectionnées comme des indicateurs biologiques potentiels, sur la base de leur résistance reconnue à une méthode de stérilisation spécifique, telles que certifiées par le fabricant. L'utilisation d'un indicateur biologique inapproprié peut donner des résultats erronés.

Il convient que l'utilisateur s'assure que l'indicateur biologique a été qualifié pour les conditions de stérilisation spécifiques utilisées. Cela peut nécessiter des informations complémentaires à celles fournies sur l'étiquette.

Lorsque les indicateurs biologiques sont utilisés en dehors des conditions de référence, l'utilisateur peut avoir besoin d'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 des indicateurs biologiques sans tenir compte des instructions stipulées par le fabricant caractérisent soigneusement la résistance des indicateurs biologiques au procédé de stérilisation concerné. Il convient que la relation de la réponse de l'indicateur biologique aux paramètres du procédé soit clairement démontrée.

4.8 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 convient à cette utilisation.

4.9 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 sort le porte-germes inoculé de son emballage primaire, cela peut modifier certaines caractéristiques de résistance. Il convient que l'utilisateur demande au fabricant des directives relatives à l'étendue de ces modifications ou bien qu'il évalue les modifications des caractéristiques de résistance. Il est recommandé que l'utilisateur démontre que les caractéristiques de performance du porte-germes inoculé sont compatibles avec l'utilisation qu'il est prévu d'en faire.

4.10 Il est déconseillé d'utiliser les indicateurs biologiques après la date d'expiration indiquée par le fabricant.

4.11 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 de justifier l'intervalle de temps entre la fin du procédé de stérilisation et les essais sur l'IB, conformément à 8.2.4. Il convient d'utiliser une technique aseptique pour le transfert des micro-organismes exposés au procédé de stérilisation vers le milieu de récupération approprié.

4.12 La série de l'ISO 11138 donne les exigences relatives aux informations relatives aux indicateurs biologiques qu'il convient que le fabricant fournisse. Les informations peuvent être fournies sur l'étiquette, sous forme d'un insert apposé sur l'emballage, ou sous forme de spécifications générales, accompagnant les indicateurs biologiques. Cette série de Normes internationales comprend également les exigences minimales relatives aux caractéristiques de résistance. Les conditions et les méthodes d'essai sont données comme méthodes de référence.

4.13 Les utilisateurs d'indicateurs biologiques proviennent d'un grand nombre de secteurs industriels, d'entreprises privées et d'installations de santé. En général, il n'est pas nécessaire que les utilisateurs effectuent des essais de résistance sur des indicateurs biologiques, mais ils peuvent avoir d'autres exigences imposées par leur système d'assurance qualité, lequel comporte des audits fournisseurs et/ou fabricants (voir 6.2.2).

4.14 La vérification des caractéristiques de résistance par l'utilisateur est une solution alternative ou complémentaire à un audit, le cas échéant.

5 Caractéristiques des indicateurs biologiques

5.1 Généralités

5.1.1 Les indicateurs biologiques permettent d'évaluer directement la létalité microbienne d'un procédé de stérilisation (voir Références [8] et [9]). Lorsqu'ils sont utilisés en parallèle de 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.

5.1.2 Il convient de considérer un procédé de stérilisation comme satisfaisant uniquement lorsque les paramètres physiques et/ou chimiques et les résultats microbiologiques souhaités, tels que déterminés par une mise au point, une validation et un programme de contrôle appropriés du cycle de stérilisation, ont été obtenus. Toute incapacité à obtenir les paramètres physiques et/ou chimiques et/ou satisfaire l'épreuve

microbiologique souhaitée constitue la base pour déclarer le procédé de stérilisation comme étant non conforme (voir l'ISO 13485^[7] et l'ISO 9001^[22]).

5.1.3 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* ou *Bacillus atrophaeus*, comme indiqué dans l'ISO 11138-2. Pour la stérilisation à la vapeur ou à la chaleur humide, les organismes d'essais utilisés peuvent être des spores d'une souche appropriée de *Geobacillus stearothermophilus*, comme indiqué dans l'ISO 11138-3. Des organismes d'essai autres que les spores bactériennes peuvent être utilisés s'il a été démontré qu'ils présentent une résistance appropriée au procédé de stérilisation.

5.1.4 Toutes les formules utilisées pour déterminer les caractéristiques de résistance des indicateurs biologiques, comme les valeurs de D , se fondent sur le fait que la réaction d'inactivation suit une cinétique du premier ordre, à condition que la valeur du coefficient de détermination, r^2 , de la partie linéaire de la courbe de survie soit supérieure ou égale à 0,8 (voir Annexes E et F). La souche, la méthode de production, le liquide de suspension, le porte-germes et les matériaux d'emballage affectent tous les caractéristiques de résistance du produit fini (voir l'ISO 11138-1).

5.1.5 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 la mise au point du cycle et la validation d'un procédé de stérilisation ou pour des opérations de contrôle de routine. Si la conception de l'indicateur biologique destiné à être utilisé pour la surveillance de routine diffère de celui utilisé pour valider les procédés de stérilisation, il convient de corrélérer l'épreuve du procédé lors de la validation avec celle réalisée lors de la surveillance de routine.

5.1.6 Les caractéristiques de résistance des indicateurs biologiques varient en fonction des méthodes de fabrication et des conditions d'essai. En fonction de leur emplacement dans la charge et des conditions létales spécifiques à chacun de ces emplacements, les indicateurs biologiques issus du même lot peuvent présenter des capacités de survie différentes (voir 7.2.3). Il convient que les utilisateurs d'indicateurs biologiques notent que dix indicateurs dispersés dans l'ensemble de la charge ne sont pas considérés comme des répliquats en raison des différences de létalité existant dans la chambre et la charge (voir la Note en 11.3.1).

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

5.2.1 L'inoculation directe d'organismes d'essai sur ou dans un produit peut être nécessaire dans la phase de mise au point des cycles de stérilisation ainsi que dans le cadre d'autres études, chaque fois que l'utilisation d'un indicateur biologique n'est pas réalisable. L'inoculation directe peut convenir à l'évaluation de facteurs tels que la capacité des produits à être stérilisés, l'identification des endroits les plus difficiles à stériliser au sein du dispositif, et des effets microbiologiques localisés, par exemple environnements soumis à une chaleur humide par rapport à des environnements soumis à une chaleur sèche.

Il convient que les raisons qui ont conduit à sélectionner un ou plusieurs endroits d'un dispositif médical ou d'une charge de stérilisation comme étant «les plus difficiles à stériliser» soient documentées à partir de données expérimentales ou de l'expérience acquise avec le procédé de stérilisation concerné. Dans la pratique, «l'endroit considéré comme le plus difficile à stériliser» représente les emplacements susceptibles de fournir une résistance élevée au procédé de stérilisation. Il convient de se référer à des normes de stérilisation (par exemple l'ISO 11135-1 et l'ISO 17665-1) pour connaître les critères qui permettent de déterminer et sélectionner les emplacements à considérer comme difficiles à stériliser.

5.2.2 Pour évaluer l'efficacité de la stérilisation sur un site ou un emplacement particulier du produit, l'espèce et la population souhaitées de l'organisme d'essai peuvent être inoculées à ces endroits. L'utilisation de suspensions d'organismes d'essai pour préparer des porte-germes inoculés ou des produits inoculés nécessite des précautions particulières. Les matériaux sur lesquels des organismes d'essai sont inoculés peuvent altérer les caractéristiques de résistance de ces derniers. La résistance peut être plus élevée ou plus faible en raison d'un dépôt formant une monocouche ou une multicouche, des effets de revêtement et/ou des effets bactériostatiques ou bactéricides du matériau. Il convient de valider les méthodes de récupération des organismes d'essai après traitement en vue de garantir un niveau adéquat de récupération à partir du produit

(voir l'ISO 11737-1). Il convient d'exprimer la récupération des organismes d'essai en termes de pourcentage de récupération de l'inoculum initial.

5.2.3 Une inoculation directe des produits ou matériaux avec une suspension de microorganismes peut entraîner une augmentation ou une diminution de la survie des organismes d'essai. Cela peut affecter le pourcentage observé de récupération de l'inoculum initial par rapport au pourcentage attendu dans les conditions de stérilisation spécifiées. Les produits inoculés peuvent être soumis à essai soit selon la méthode de la courbe de survie (dénombrement/comptage direct), soit selon la méthode des fractions négatives (voir Figure A.4). Ces essais nécessitent des techniques aseptiques.

5.2.4 La valeur de D et, le cas échéant, la valeur de z , sont des valeurs constantes uniquement dans des conditions déterminées et définies. Les caractéristiques de résistance d'une suspension de spores fournie par le fabricant ou par 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 mesurées pour le porte-germes utilisé (support solide ou liquide) ainsi que pour le cycle spécifique de stérilisation utilisé.

5.3 Porte-germes inoculés

5.3.1 Les porte-germes inoculés se composent d'une population définie d'organismes d'essai inoculés sur ou dans un matériau du porte-germes approprié (voir l'ISO 11138-1:2006, Annexe B). Il convient de s'assurer que l'intégrité du matériau du porte-germes sélectionné est suffisante pour résister au traitement de stérilisation sans dégradation et pour minimiser les pertes d'organismes d'essai inoculés au cours du transport et de la manipulation.

5.3.2 Les caractéristiques de résistance d'un organisme d'essai en suspension peuvent changer sensiblement une fois qu'il s'est déposé sur ou dans les porte-germes. Plusieurs facteurs peuvent influencer sur les caractéristiques de résistance, comme le type de surface sur laquelle la suspension est inoculée (par exemple matériaux solides, produits visqueux ou fluides), la façon dont les spores sont dispersées et traitées ultérieurement, les méthodes de séchage, etc.

5.3.3 Si un porte-germes inoculé est retiré de l'emballage primaire de l'indicateur biologique pour la mise au point de cycle, des études de validation de cycles, ou pour des dispositifs d'épreuve dans le cadre du contrôle de routine du procédé, il incombe à l'utilisateur de fournir les justifications pour cette application. Il convient de reconnaître que la résistance du micro-organisme sur le porte-germes inoculé peut différer de la résistance de l'indicateur biologique emballé telle que mentionnée sur l'étiquette.

5.3.4 Les caractéristiques de résistance d'un porte-germes inoculé fourni par le fabricant d'indicateurs biologiques peuvent ne pas correspondre aux caractéristiques de résistance établies dans les études d'inoculation directe des produits.

5.3.5 Il convient que le matériau du porte-germes soit évalué par le fabricant de l'indicateur biologique ou par l'utilisateur afin d'établir que l'agent de stérilisation prévu pour l'indicateur biologique ne retient ni ne libère aucune substance inhibitrice (par exemple des résidus d'agents stérilisants) qui conduise à l'inhibition de la récupération de petites quantités (voir l'ISO 11138-1:2006, 5.2).

5.4 Indicateurs biologiques autonomes

Les indicateurs biologiques autonomes se composent soit de a), soit de b).

a) Une ampoule de milieu de culture et 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 une barrière stérile ou une voie «tortueuse».

Après exposition au procédé de stérilisation, le milieu de culture est mis en contact avec le porte-germes inoculé en brisant l'ampoule du milieu de culture, supprimant ainsi la nécessité de transférer aseptiquement le porte-germes inoculé dans un deuxième flacon de milieu de culture. Il convient de