

---

---

**Stérilisation des produits de santé —  
Irradiation —**

**Partie 2:  
Établissement de la dose stérilisante**

*Sterilization of health care products — Radiation —*

*Part 2: Establishing the sterilization dose*

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

[ISO 11137-2:2013](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/fcb47343-7f28-4e76-b91a-a85028e47101/iso-11137-2-2013)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/fcb47343-7f28-4e76-b91a-a85028e47101/iso-11137-2-2013>



**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

ISO 11137-2:2013

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/fcb47343-7f28-4e76-b91a-a85028e47101/iso-11137-2-2013>



**DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT**

© ISO 2013

Droits de reproduction réservés. Sauf indication contraire, 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, l'affichage sur l'internet ou sur un Intranet, sans autorisation écrite préalable. Les demandes d'autorisation peuvent être adressées 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 56 • CH-1211 Geneva 20  
Tel. + 41 22 749 01 11  
Fax + 41 22 749 09 47  
E-mail [copyright@iso.org](mailto:copyright@iso.org)  
Web [www.iso.org](http://www.iso.org)

Publié en Suisse

## Sommaire

Page

Avant-propos.....	v
Introduction.....	vi
<b>1</b> <b>Domaine d'application</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b> <b>Références normatives</b> .....	<b>1</b>
<b>3</b> <b>Termes et définitions</b> .....	<b>1</b>
3.1    Termes et définitions.....	1
3.2    Abréviations.....	3
<b>4</b> <b>Définition et maintenance des familles de produits pour la détermination de la dose, la justification de la dose et l'audit de la dose stérilisante</b> .....	<b>4</b>
4.1    Généralités.....	4
4.2    Définition des familles de produits.....	4
4.3    Désignation d'un produit pour représenter une famille de produits pour l'exécution de l'expérimentation de la dose de vérification ou de l'audit de la dose stérilisante.....	5
4.4    Maintenance des familles de produits.....	6
4.5    Effet de l'échec de l'établissement de la dose stérilisante ou d'un audit de la dose stérilisante sur une famille de produits.....	7
<b>5</b> <b>Choix et essai de produit pour l'établissement de la dose stérilisante</b> .....	<b>7</b>
5.1    Nature du produit.....	7
5.2    Portion de produit échantillonné (SIP).....	8
5.3    Méthodes d'échantillonnage.....	9
5.4    Essais microbiologiques.....	9
5.5    Irradiation.....	10
<b>6</b> <b>Méthodes d'établissement de la dose</b> .....	<b>10</b>
<b>7</b> <b>Méthode 1: détermination de la dose à l'aide des informations de charge biologique</b> .....	<b>11</b>
7.1    Justification.....	11
7.2    Mode opératoire pour la Méthode 1 pour des produits dont la charge biologique moyenne est supérieure ou égale à 1,0 pour plusieurs lots de production.....	12
7.3    Mode opératoire pour la Méthode 1 pour des produits ayant une charge biologique moyenne supérieure ou égale à 1,0 pour un lot de production unique.....	17
7.4    Mode opératoire pour la Méthode 1 pour des produits ayant une charge biologique moyenne comprise entre 0,1 et 0,9 pour des lots de production multiples ou unique.....	20
<b>8</b> <b>Méthode 2: Détermination de la dose à l'aide des informations de fraction positive du dosage incrémental pour déterminer un facteur d'extrapolation</b> .....	<b>20</b>
8.1    Justification.....	20
8.2    Mode opératoire pour la Méthode 2A.....	21
8.3    Mode opératoire pour la Méthode 2B.....	25
<b>9</b> <b>Méthode <math>VD_{max}</math> — Justification de la dose stérilisante de 25 kGy ou de 15 kGy</b> .....	<b>29</b>
9.1    Justification.....	29
9.2    Mode opératoire pour la Méthode $VD_{max}^{25}$ pour plusieurs lots de production.....	30
9.3    Mode opératoire pour la Méthode $VD_{max}^{25}$ pour un seul lot de production.....	35
9.4    Mode opératoire pour la Méthode $VD_{max}^{15}$ pour plusieurs lots de production.....	38
9.5    Mode opératoire pour la Méthode $VD_{max}^{15}$ pour un seul lot de production.....	41
<b>10</b> <b>Audit de la dose stérilisante</b> .....	<b>44</b>
10.1   Objet et fréquence.....	44
10.2   Mode opératoire d'audit d'une dose stérilisante établie suivant la Méthode 1, la Méthode 2A ou la Méthode 2B.....	44
10.3   Mode opératoire d'audit d'une dose stérilisante justifiée à l'aide de la Méthode $VD_{max}^{25}$ ou de la Méthode $VD_{max}^{15}$ .....	48
10.4   Échec d'un audit de dose stérilisante.....	53
<b>11</b> <b>Exemples d'application</b> .....	<b>54</b>

11.1	Mode opératoire pour la Méthode 1.....	54
11.2	Mode opératoire pour la Méthode 2.....	56
11.3	Exemples d'application pour la Méthode $VD_{max}$ .....	64
11.4	Exemple d'application d'un audit de dose stérilisante pour une dose établie à l'aide de la Méthode 1, ses résultats nécessitant une augmentation de la dose stérilisante.....	66
11.5	Exemple d'application d'un audit de dose stérilisante pour une dose établie à l'aide de la Méthode 2A, ses résultats nécessitant une augmentation de la dose stérilisante.....	67
11.6	Exemple d'application d'un audit de dose stérilisante pour une dose stérilisante justifiée à l'aide de la Méthode $VD_{max}^{25}$ .....	68
<b>Bibliographie.....</b>		<b>70</b>

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

[ISO 11137-2:2013](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/fcb47343-7f28-4e76-b91a-a85028e47101/iso-11137-2-2013)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/fcb47343-7f28-4e76-b91a-a85028e47101/iso-11137-2-2013>

## 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 11137-2 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 198, *Stérilisation des produits de santé*.

Cette troisième édition annule et remplace la deuxième édition (ISO 11137-2:2012), qui a fait l'objet d'une révision mineure avec les ajouts suivants:

- ajout du mot «et» en [9.1](#), second paragraphe, 3<sup>e</sup> phrase;
- ajout du mot «pas» en [10.3.4.1](#), troisième paragraphe;
- correction de la langue utilisée pour décrire les exigences d'interprétation des résultats lors de l'expérimentation de la dose de vérification dans le second paragraphe en [7.2.6.2](#), [7.3.7.2](#), [9.2.6.3](#), [9.3.7.3](#), [9.4.6.3](#) et [9.5.7.3](#).

L'ISO 11137 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Stérilisation des produits de santé — Irradiation*:

- *Partie 1: Exigences relatives à la mise au point, à la validation et au contrôle de routine d'un procédé de stérilisation pour les dispositifs médicaux*
- *Partie 2: Établissement de la dose stérilisante*
- *Partie 3: Directives relatives aux aspects dosimétriques*

## Introduction

La présente partie de l'ISO 11137 décrit des méthodes qui peuvent être utilisées pour établir la dose stérilisante conformément à l'une des deux approches spécifiées dans l'ISO 11137-1:2006, 8.2. Les méthodes utilisées dans ces approches sont:

- une détermination de la dose pour obtenir une dose spécifique au produit;
- une justification de la dose pour vérifier une dose présélectionnée de 25 kGy ou de 15 kGy.

La base des méthodes de détermination de la dose décrites dans la présente partie de l'ISO 11137 (Méthodes 1 et 2) doit beaucoup aux idées initialement soumises par Tallentire<sup>[19][20][21]</sup>. Par la suite, des protocoles normalisés ont été développés<sup>[10][11]</sup>, formant la base des méthodes de détermination de la dose décrites dans Recommended Practice for Sterilization by Gamma Radiation<sup>[6][8]</sup> de l'AAMI.

Les Méthodes 1 et 2 et les modes opératoires d'audit de la dose stérilisante associés utilisent des données dérivées de l'inactivation de la population microbienne dans son état naturel sur le produit. Les méthodes reposent sur un modèle probabiliste pour l'inactivation des populations microbiennes. Le modèle probabiliste, tel qu'il est appliqué à la charge biologique constituée d'un mélange de différentes espèces microbiennes, admet que chacune de ces espèces possède sa propre valeur unique de  $D_{10}$ . Dans le modèle, la probabilité qu'un élément puisse présenter un micro-organisme survivant après l'exposition à une dose de radiations donnée est définie en termes du nombre initial de micro-organismes sur l'élément avant l'irradiation et les valeurs de  $D_{10}$  des micro-organismes. Les méthodes impliquent l'exécution de contrôles de stérilité sur les éléments de produit qui ont reçu des doses de radiation inférieures à la dose stérilisante. Le résultat de ces contrôles est utilisé pour prévoir la dose nécessaire pour obtenir un niveau d'assurance de la stérilité, NAS, prédéterminé.

Les Méthodes 1 et 2 peuvent également être utilisées pour justifier une dose de 25 kGy si, en effectuant un exercice de détermination de la dose, la dose stérilisante dérivée pour un NAS de  $10^{-6}$  est inférieure ou égale à 25 kGy. La base de la méthode spécifiquement conçue pour la justification d'une dose de 25 kGy, la Méthode  $VD_{max}$ , a été avancée par Kowalski et Tallentire<sup>[16]</sup>. Les évaluations suivantes impliquant des techniques informatiques ont démontré que les principes sous-jacents ont été solidement établis<sup>[15]</sup> et les essais sur le terrain ont confirmé que la Méthode  $VD_{max}$  est efficace pour la justification d'une dose de 25 kGy pour une grande variété de dispositifs médicaux fabriqués et assemblés de différentes façons<sup>[18]</sup>.

Un mode opératoire normalisé pour l'utilisation de la Méthode  $VD_{max}$  pour la justification de la dose stérilisante de 25 kGy a été publié dans le Technical Information Report *Sterilization of health care products — Radiation sterilization — Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose — Method  $VD_{max}$* <sup>[2]</sup> de l'AAMI, un texte sur lequel repose largement la méthode décrite ici. La Méthode  $VD_{max}$  repose sur la Méthode 1 de détermination de la dose et, en tant que telle, possède le haut niveau de sûreté de la Méthode 1. D'une manière similaire aux méthodes de détermination de la dose, elle implique l'exécution des contrôles de stérilité sur les éléments de produit qui ont reçu une dose de radiation inférieure à la dose stérilisante. Les résultats de ces contrôles sont utilisés pour justifier que la dose de 25 kGy atteigne un NAS de  $10^{-6}$ .

Pour lier l'utilisation de  $VD_{max}$  pour la justification d'une dose stérilisante présélectionnée particulière, la valeur numérique de cette dernière, exprimée en kilograys, est ajoutée en exposant au symbole de  $VD_{max}$ . Ainsi, pour la justification d'une dose stérilisante de 25 kGy, la méthode est désignée par  $VD_{max}^{25}$ .

La Méthode  $VD_{max}^{15}$  est fondée sur les mêmes principes que la Méthode  $VD_{max}^{25}$ . Le mode opératoire d'essai est similaire à celui de la Méthode  $VD_{max}^{25}$ , mais la Méthode  $VD_{max}^{15}$  est limitée aux produits ayant une charge biologique moyenne inférieure ou égale à 1,5. Les résultats des contrôles de stérilité associés sont utilisés pour justifier que la dose de 15 kGy atteigne un niveau d'assurance de la stérilité de  $10^{-6}$ .

La présente partie de l'ISO 11137 décrit aussi des méthodes qui peuvent être utilisées pour exécuter des audits de la dose stérilisante conformément à l'ISO 11137-1:2006, Article 12. À la suite de l'établissement de la dose stérilisante, des audits de la dose stérilisante sont effectués en routine pour confirmer que la dose stérilisante continue à atteindre le NAS désiré.

# Stérilisation des produits de santé — Irradiation —

## Partie 2: Établissement de la dose stérilisante

### 1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 11137 spécifie des méthodes de détermination de la dose minimale nécessaire pour satisfaire à une exigence spécifiée de stérilité, ainsi que des méthodes pour justifier l'utilisation de la dose stérilisante de 25 kGy ou 15 kGy, pour obtenir un niveau d'assurance de la stérilité (NAS) de  $10^{-6}$ . Elle spécifie également des méthodes d'audit de la dose stérilisante utilisées pour démontrer l'efficacité continue de la dose stérilisante.

La présente partie de l'ISO 11137 définit des familles de produits pour l'établissement de la dose stérilisante et l'audit de la dose stérilisante.

### 2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables à 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 11137-1:2006, *Stérilisation des produits de santé — Irradiation — Partie 1: Exigences relatives à la mise au point, à la validation et au contrôle de routine d'un procédé de stérilisation pour les dispositifs médicaux*  
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/fcb47343-7f28-4e76-b91a->

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

ISO 11737-2, *Stérilisation des dispositifs médicaux — Méthodes microbiologiques — Partie 2: Contrôles de stérilité pratiqués au moment de la définition, de la validation et de la maintenance d'un procédé de stérilisation*

### 3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 11137-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

#### 3.1 Termes et définitions

##### 3.1.1

##### **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 défini

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.1]

##### 3.1.2

##### **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]

### 3.1.3

#### **faux positif**

résultat d'essai interprété comme une prolifération provenant du produit soumis à essai ou de parties de celui-ci, lorsque la prolifération a résulté d'une contamination microbienne externe ou lorsqu'une turbidité s'est produite à partir de l'interaction entre le produit ou des parties de celui-ci et le milieu d'essai

### 3.1.4

#### **fraction positive**

quotient dans lequel le nombre de contrôles positifs de stérilité figure au numérateur et le nombre de contrôles effectués au dénominateur

### 3.1.5

#### **dose incrémentale**

dose d'une série de doses appliquées à une quantité de produit ou à des parties de celui-ci, et utilisée dans une méthode de détermination de dose pour obtenir ou confirmer la dose stérilisante

### 3.1.6

#### **contrôle négatif de stérilité**

résultat d'essai pour lequel il n'existe pas de prolifération microbienne détectable à partir du produit ou d'une partie de celui-ci soumis à un contrôle de stérilité

### 3.1.7

#### **système d'emballage**

combinaison du système de barrière stérile et d'un emballage protecteur

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.28]

ITEH STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

### 3.1.8

#### **contrôle positif de stérilité**

résultat d'essai pour lequel il existe une prolifération microbienne détectable à partir du produit ou d'une partie de celui-ci soumis à un contrôle de stérilité

ISO 11137-2:2013  
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/fcb47343-7f28-4e76-b91a-a85028e47101/iso-11137-2-2013>

### 3.1.9

#### **partie de l'objet échantillonné**

##### **SIP**

partie définie du produit de santé qui est soumis à essai

### 3.1.10

#### **distribution normale des résistances**

##### **DNR**

ensemble de référence des résistances de micro-organismes et des probabilités correspondantes d'occurrence

### 3.1.11

#### **système de barrière stérile**

emballage minimal qui empêche l'entrée de micro-organismes et permet une présentation aseptique du produit au point d'utilisation

### 3.1.12

#### **niveau d'assurance de stérilité**

##### **NAS**

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

Note 1 à l'article: Le terme NAS prend une valeur quantitative, en général  $10^{-6}$  ou  $10^{-3}$ . Si ces valeurs quantitatives sont appliquées à l'assurance de stérilité, un NAS de  $10^{-6}$  représente une valeur inférieure, mais procure une meilleure assurance de stérilité qu'un NAS de  $10^{-3}$ .

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.46]

### 3.1.13

#### **audit de la dose stérilisante**

exercice effectué pour confirmer le caractère approprié d'une dose stérilisante établie



**3.1.14****contrôle de stérilité**

opération technique effectuée dans le cadre du développement, de la validation ou de la requalification visant à déterminer la présence ou l'absence de micro-organismes viables sur le produit ou sur des portions de produit

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.54]

**3.1.15****dose de vérification**

dose de radiation prévue pour donner un NAS prédéterminé supérieur ou égal à  $10^{-2}$ , utilisée dans l'établissement de la dose stérilisante

**3.2 Abréviations****3.2.1**

*A*

dose pour ajuster à la baisse la dose pfp médiane à la dose PFP

**3.2.2**

*CD\**

nombre de contrôles positifs de stérilité obtenus à partir des contrôles effectués individuellement sur 100 éléments de produit irradiés dans le cadre d'une expérimentation de la dose de vérification suivant la Méthode 2

**3.2.3**

*d\**

dose dérivée d'une expérimentation de dose incrémentale, effectuée sur des éléments de produit portant sur un lot de production donné

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
(standards.iteh.ai)

[ISO 11137-2:2013](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/fcb47343-7f28-4e76-b91a-a85028e47101/iso-11137-2-2013)

**3.2.4**

*D\**

estimation initiale de la dose pour atteindre un NAS de  $10^{-2}$  pour les éléments soumis à essai

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/fcb47343-7f28-4e76-b91a-a85028e47101/iso-11137-2-2013>

Note 1 à l'article: En général, il s'agit de la médiane de trois valeurs de *d\** dérivées pour un produit donné.

**3.2.5**

*D\*\**

estimation finale de la dose pour atteindre un NAS de  $10^{-2}$  pour les éléments soumis à essai, utilisée dans le calcul de la dose stérilisante

**3.2.6**

*DD\**

plus forte dose délivrée dans une expérimentation de la dose de vérification suivant la Méthode 2

**3.2.7**

*DS*

estimation de la valeur de  $D_{10}$  des micro-organismes présents sur le produit après exposition à la dose *DD\**

**3.2.8**

**valeur *D***

**valeur de  $D_{10}$**

temps ou dose nécessaire à l'inactivation de 90 % d'une population de micro-organismes d'essai dans des conditions établies

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.11]

Note 1 à l'article: Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 11137,  $D_{10}$  s'applique uniquement à la dose de radiation et non au temps.

### 3.2.9

#### dose de première fraction positive

##### pfp

plus faible dose d'une série de doses incrémentales, appliquée aux éléments de produit portant sur un lot de production donné, à laquelle au moins l'un des 20 contrôles de stérilité associés est négatif

### 3.2.10

#### dose de Première Fraction Positive

##### PPF

dose à laquelle 19 contrôles positifs de stérilité sur 20 sont attendus, calculée en soustrayant  $A$  de la médiane de trois doses pfp

### 3.2.11

#### dose de Premier Non Positif

##### PNP

estimation de la dose permettant d'atteindre un NAS de  $10^{-2}$  pour les éléments soumis à essai, utilisée dans le calcul de  $DS$

### 3.2.12

##### $VD_{\max}^{15}$

dose de vérification maximale pour une charge biologique donnée, compatible avec l'obtention d'un NAS de  $10^{-6}$  à une dose stérilisante spécifiée de 15 kGy

### 3.2.13

##### $VD_{\max}^{25}$

dose de vérification maximale pour une charge biologique donnée, compatible avec l'obtention d'un NAS de  $10^{-6}$  à une dose stérilisante spécifiée de 25 kGy

STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

## 4 Définition et maintenance des familles de produits pour la détermination de la dose, la justification de la dose et l'audit de la dose stérilisante

### 4.1 Généralités

L'établissement d'une dose stérilisante et la réalisation d'audits de cette dose sont des activités faisant partie intégrante de la définition du procédé (voir l'ISO 11137-1:2006, Article 8) et de la maintenance de l'efficacité du procédé (voir l'ISO 11137-1:2006, Article 12). Pour ces activités, les produits peuvent être regroupés en familles, la définition des familles de produits est principalement fondée sur les nombres et les types de micro-organismes présents sur ou dans le produit (la charge biologique). Le type de micro-organisme est indicatif de sa résistance aux radiations. Des variables telles que la densité et la configuration du produit dans son emballage ne sont pas considérées dans l'établissement de ces familles de produits, parce qu'elles ne sont pas des facteurs qui influencent la charge biologique.

En utilisant des familles de produits pour l'établissement de la dose stérilisante et pour la réalisation d'audits de la dose stérilisante, il est important d'être attentif aux risques, tels que la réduction de l'aptitude à détecter un changement par inadvertance dans le procédé de fabrication, qui influencent l'efficacité de la stérilisation. De plus, l'utilisation d'un seul produit pour représenter la famille de produits peut ne pas permettre de détecter les modifications se produisant pour d'autres membres de la famille de produits. Il convient d'évaluer le risque lié à la diminution de l'aptitude à détecter des modifications pour d'autres membres de la famille de produits, et de développer et mettre en œuvre un plan de maintenance des familles de produits avant toute action.

NOTE Voir l'ISO 14971 pour les lignes directrices relatives à la gestion des risques.

### 4.2 Définition des familles de produits

4.2.1 Les critères de définition d'une famille de produits doivent être documentés. Le produit doit être évalué suivant ces critères et les similarités entre les membres potentiels d'une famille de produits

doivent être prises en compte. Cette prise en considération doit inclure toutes les variables relatives au produit qui ont un impact sur la charge biologique, et notamment, mais sans s'y limiter:

- a) la nature et les sources des matières premières, y compris l'effet, le cas échéant, des matières premières qui peuvent provenir de plusieurs sites;
- b) les composants;
- c) la conception du produit et sa taille;
- d) les processus de fabrication;
- e) l'équipement de fabrication;
- f) l'environnement de fabrication;
- g) le site de fabrication.

Le résultat de l'évaluation et des prises en compte doivent être consignés (voir l'ISO 11137-1:2006, 4.1.2).

**4.2.2** Le produit doit être inclus dans une famille de produits uniquement s'il est démontré que les variables relatives au produit (voir [4.2.1](#)) sont similaires et sous contrôle.

**4.2.3** Pour inclure un produit dans une famille de produits, il doit être démontré que la charge biologique comprend des nombres et des types de micro-organismes similaires.

**4.2.4** L'introduction d'un produit provenant de plusieurs sites de fabrication dans une famille de produits doit être spécifiquement justifiée et consignée (voir l'ISO 11137-1:2006, 4.1.2). Les effets des éléments suivants sur la charge biologique doivent être pris en compte:

- a) les différences géographiques ou climatiques entre les sites;
- b) toutes les différences dans le contrôle des procédés de fabrication ou de l'environnement;
- c) les sources de matières premières et des adjuvants de procédé (par exemple l'eau).

### **4.3 Désignation d'un produit pour représenter une famille de produits pour l'exécution de l'expérimentation de la dose de vérification ou de l'audit de la dose stérilisante**

#### **4.3.1 Produit pour représenter une famille de produits**

**4.3.1.1** Le nombre et les types de micro-organismes sur ou dans le produit doivent être utilisés comme base de sélection d'un produit pour représenter une famille de produits.

**4.3.1.2** Une famille de produits doit être représentée par:

- a) le produit principal (voir [4.3.2](#)), ou
- b) un produit équivalent (voir [4.3.3](#)), ou
- c) un produit simulé (voir [4.3.4](#)).

**4.3.1.3** Une évaluation formelle documentée doit être effectuée pour décider lequel des trois produits représentatifs potentiels cités en [4.3.1.2](#) est approprié. Dans cette évaluation, les points suivants doivent être pris en compte:

- a) le nombre de micro-organismes constituant la charge biologique;
- b) les types de micro-organisme constituant la charge biologique;

- c) l'environnement dans lequel les micro-organismes évoluent;
- d) la taille du produit;
- e) le nombre de composants;
- f) la complexité du produit;
- g) le degré d'automatisation durant la fabrication;
- h) l'environnement de fabrication.

#### 4.3.2 Produit principal

Un membre d'une famille de produits ne doit être considéré comme produit principal que si l'évaluation (voir 4.3.1.3) indique que le membre présente une épreuve supérieure à celle de tous les autres membres de la famille de produits. Dans certaines situations, la famille de produits peut contenir plusieurs produits qui pourraient être considérés comme étant le produit principal. Dans de telles circonstances, l'un de ces produits peut être sélectionné en tant que produit principal pour représenter la famille, soit a) de manière aléatoire, soit b) selon un mode opératoire documenté pour inclure les différents produits qui sont susceptibles d'être considérés comme étant des produits principaux.

#### 4.3.3 Produit équivalent

Un groupe de produits doit uniquement être considéré comme étant équivalent si l'évaluation (voir 4.3.1.3) indique que tous les membres du groupe nécessitent la même dose stérilisante. La sélection d'un produit équivalent pour représenter la famille doit être effectuée soit a) de manière aléatoire, soit b) selon un mode opératoire documenté pour inclure les différents membres de la famille de produits. Il convient de prendre en considération le volume de fabrication et la disponibilité du produit lors de la sélection du produit équivalent pour représenter la famille de produits.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/fcb47343-7f28-4e76-b91a-a85028e47101/iso-11137-2-2013>

#### 4.3.4 Produit simulé

Un produit simulé doit représenter une famille de produits uniquement s'il constitue une épreuve supérieure ou équivalente pour le procédé de stérilisation à celle fournie par les membres de la famille de produits. Un produit simulé doit être emballé de la même manière et avec les mêmes matériaux que ceux utilisés pour le produit actuel.

NOTE Un produit simulé n'est pas conçu pour un usage clinique, il est fabriqué dans l'unique but d'établir ou de vérifier la dose stérilisante.

Un produit simulé peut être

- a) un produit similaire au produit actuel en termes de matériaux et de taille et soumis à des procédés de fabrication similaires (par exemple un morceau de matériau utilisé pour les implants qui suit le procédé de fabrication complet), ou
- b) une combinaison de composants du produit dans la famille de produits qui ne serait pas typiquement combinée pour une utilisation (par exemple un jeu de tubulures contenant de multiples filtres, pinces et crans d'arrêt, qui sont des composants d'autres produits de la famille de produits).

### 4.4 Maintenance des familles de produits

#### 4.4.1 Revue périodique

La revue doit être effectuée à une fréquence spécifique pour assurer que les familles de produits et le produit utilisé pour représenter chaque famille de produits restent valables. La responsabilité de la revue du produit et/ou des procédés qui peuvent avoir un impact sur l'appartenance aux familles de produits doit être attribuée à un personnel compétent. Ces revues doivent être effectuées au moins une fois par an. Le résultat de la revue doit être consigné, conformément à l'ISO 11137-1:2006, 4.1.2.

#### 4.4.2 Modification du produit et/ou du procédé de fabrication

Des modifications du produit, portant sur les matières premières (nature et source), des composants ou de la conception du produit (y compris la taille) et/ou des modifications du procédé de fabrication (par exemple le matériel, l'environnement ou le site) doivent être évaluées par un système de contrôle des modifications formel et étayé par une documentation. De telles modifications peuvent altérer la base sur laquelle la famille de produits a été définie ou la base sur laquelle le choix du produit pour représenter la famille de produits a été effectué. Des modifications significatives peuvent nécessiter la définition d'une nouvelle famille de produits ou le choix d'un produit représentatif différent.

#### 4.4.3 Enregistrements

Les enregistrements des familles de produits doivent être conservés (voir l'ISO 11137-1:2006, 4.1.2).

#### 4.5 Effet de l'échec de l'établissement de la dose stérilisante ou d'un audit de la dose stérilisante sur une famille de produits

En cas d'un échec de l'établissement de la dose stérilisante ou de l'exécution d'un audit de la dose stérilisante pour une famille de produits, tous les membres de cette famille doivent être considérés comme étant concernés. Des actions consécutives doivent s'appliquer à tous les produits constituant la famille de produits.

### 5 Choix et essai de produit pour l'établissement de la dose stérilisante

iTeh STANDARD PREVIEW

#### 5.1 Nature du produit

(standards.iteh.ai)

5.1.1 Le produit pour la stérilisation peut être composé:

ISO 11137-2:2013

- a) d'un produit de santé individuel dans son système d'emballage;
- b) d'un jeu de composants présentés dans un système d'emballage, qui sont assemblés au point d'utilisation pour former le produit de santé, avec les accessoires nécessaires pour l'utilisation du produit assemblé;
- c) d'une quantité de produits de santé identiques dans leur système d'emballage;
- d) d'un kit comprenant différents produits de santé soumis à procédure.

Des éléments de produit permettant d'établir la dose stérilisante doivent être prélevés conformément au [Tableau 1](#).

**Tableau 1 — Nature des éléments de produit pour l'établissement de la dose stérilisante**

Type de produit	Objet pour l'estimation, la vérification de la charge biologique et/ou l'expérimentation de la dose incrémentale	Justification
Produit de santé individuel dans son système d'emballage	Produit de santé individuel	Chaque produit de santé est utilisé indépendamment dans la pratique clinique
Jeu de composants dans un système d'emballage	Combinaison de tous les composants du produit	Les composants sont assemblés en tant que produit et utilisés ensemble dans la pratique clinique
NOTE 1 Voir <a href="#">5.2</a> pour les lignes directrices d'utilisation de la SIP pour les produits caractérisés en <a href="#">5.1.1 b</a> ).		
NOTE 2 Voir <a href="#">Article 4</a> pour l'utilisation de familles de produits pour les produits caractérisés en <a href="#">5.1.1 d</a> ).		
a Dans l'établissement de la dose, la dose stérilisante est choisie en se basant sur le produit de santé nécessitant la plus forte dose stérilisante.		

Tableau 1 (suite)

Type de produit	Objet pour l'estimation, la vérification de la charge biologique et/ou l'expérimentation de la dose incrémentale	Justification
Produits de santé identiques conditionnés dans un même système d'emballage	Produit de santé unique sorti du système d'emballage commun	Chaque produit de santé est utilisé indépendamment dans la pratique clinique. Le NAS d'un produit individuel de santé dans le système d'emballage rejoint le NAS sélectionné, bien que le NAS global associé à ce système d'emballage puisse être supérieur
Kit de produits de santé soumis à procédure <sup>a</sup>	Chaque type de produit de santé constituant le kit	Chaque produit de santé est utilisé indépendamment dans la pratique clinique
<p>NOTE 1 Voir 5.2 pour les lignes directrices d'utilisation de la SIP pour les produits caractérisés en 5.1.1 b).</p> <p>NOTE 2 Voir Article 4 pour l'utilisation de familles de produits pour les produits caractérisés en 5.1.1 d).</p> <p><sup>a</sup> Dans l'établissement de la dose, la dose stérilisante est choisie en se basant sur le produit de santé nécessitant la plus forte dose stérilisante.</p>		

5.1.2 Si le produit a une revendication de stérilité pour une partie du produit, la dose stérilisante peut être établie sur la base de cette partie seulement.

EXEMPLE Si le produit possède un label revendiquant la stérilité du circuit du fluide uniquement, la dose stérilisante peut être établie en fonction des déterminations de charge biologique et des résultats des contrôles de stérilité effectués sur le circuit du fluide.

(standards.iteh.ai)

5.2 Portion de produit échantillonné (SIP)

ISO 11137-2:2013

5.2.1 Pour les produits ayant une charge biologique moyenne supérieure ou égale à 1,0, dès lors que cela est réalisable, il convient d'utiliser un produit entier (SIP égale à 1,0) pour l'essai, conformément au Tableau 1. Si le produit ne peut être utilisé dans son intégralité lors de l'essai, une partie choisie du produit (SIP) peut être utilisée à la place. Il convient que la SIP soit une partie du produit aussi importante que possible en pratique et qu'elle soit d'une taille lui permettant d'être manipulée lors de l'essai.

5.2.2 Pour les produits ayant une charge biologique moyenne inférieure ou égale à 0,9, le produit doit être utilisé dans son intégralité (SIP égale à 1,0) pour l'essai, conformément au Tableau 1.

5.2.3 Si la charge biologique est répartie uniformément sur et/ou dans le produit, la SIP peut être choisie à partir de n'importe quelle partie du produit. Si la charge biologique n'est pas répartie uniformément, la SIP doit être composée a) de parties du produit choisies de manière aléatoire, représentant proportionnellement chacun des matériaux qui compose le produit, ou b) de la partie du produit qui est considérée comme présentant l'épreuve la plus sévère pour le procédé de stérilisation.

La valeur de la SIP peut être calculée sur la base de la longueur, de la masse, du volume ou de la surface (voir Tableau 2 pour des exemples).

Tableau 2 — Exemples de calcul d'une SIP

Base pour la SIP	Produit
Longueur	Tubulure (diamètre constant) Rouleaux de bandage
Masse	Poudres Blouses
Volume	Liquides
Surface	Draps chirurgicaux Tubulure (diamètre variable)

**5.2.4** La SIP doit être préparée et emballée dans des conditions qui réduisent au minimum les risques d'altération de la charge biologique. Il convient de préparer des SIP dans des conditions d'environnement contrôlées et, dans la mesure du possible, que les matériaux d'emballage soient équivalents à ceux utilisés pour le produit fini.

**5.2.5** L'adéquation d'une SIP choisie doit être démontrée. La charge biologique de la SIP doit permettre soit l'obtention de contrôles positifs de stérilité pour au moins 17 des 20 SIP non irradiées, soit l'obtention d'une charge biologique supérieure ou égale à 1 pour au moins 85 % des 20 SIP, voire plus. Si aucun de ces critères n'est respecté, une SIP différente de celle examinée à l'origine et qui respecte l'un des critères ci-dessus doit être utilisée. Si un produit entier est soumis à essai (SIP égale à 1,0), les critères spécifiés ci-dessus ne s'appliquent pas.

**5.2.6** Il convient d'utiliser la même portion de produit échantillonné (SIP) pour l'exécution des contrôles de stérilité lors de l'expérimentation de la dose de vérification que celle utilisée pour déterminer la charge biologique ayant permis d'obtenir la dose de vérification.

NOTE Si la portion de produit échantillonné (SIP) utilisée pour l'exécution des contrôles de stérilité est différente de celle utilisée pour déterminer la charge biologique, il convient d'apporter une attention particulière à l'obtention de la dose de vérification et de la dose stérilisante.

### 5.3 Méthodes d'échantillonnage

**5.3.1** Le produit pour l'établissement ou l'audit de la dose stérilisante doit être représentatif de celui soumis aux procédures et aux conditions de traitement de routine. Il convient de choisir chaque produit utilisé pour la détermination d'une charge biologique ou dans l'exécution d'un contrôle de stérilité à partir d'un système d'emballage séparé.

**5.3.2** Il convient que l'intervalle de temps qui s'écoule entre le prélèvement du produit issu de la production et l'exécution d'une expérimentation de la dose de vérification soit équivalent à la période entre la fin de la dernière étape de fabrication et la stérilisation du produit. Les éléments de produit peuvent être choisis à partir du produit rejeté lors du procédé de fabrication, à condition qu'ils aient été soumis au même procédé et aux mêmes conditions que le reste de la production.

### 5.4 Essais microbiologiques

**5.4.1** Les déterminations de charge biologique et les contrôles de stérilité doivent être menés conformément à l'ISO 11737-1 et à l'ISO 11737-2, respectivement.

Un bouillon trypticase-soja, avec une température d'incubation de  $(30 \pm 2)$  °C, et une période d'incubation de 14 jours sont généralement recommandés lorsqu'un seul milieu est utilisé pour l'exécution des contrôles de stérilité. S'il existe une raison de suspecter que ce milieu et la température ne favorisent pas la prolifération des micro-organismes présents, il convient d'utiliser un autre milieu approprié et d'autres conditions d'incubation (voir Références [9], [12] et [14]).