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

**Partie 3:
Directives relatives aux aspects
dosimétriques de développement, la
validation et le contrôle de routine**

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

Sterilization of health care products — Radiation —

*Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation
and routine control*

ISO 11137-3:2017

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2a658dd0-e4d9-43bc-a7d4-bf51a410bafâ/iso-11137-3-2017>



iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 11137-3:2017

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2a658dd0-e4d9-43bc-a7d4-bf51a410bafâ/iso-11137-3-2017>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2017, Publié en Suisse

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
Ch. de Blandonnet 8 • CP 401
CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland
Tel. +41 22 749 01 11
Fax +41 22 749 09 47
copyright@iso.org
www.iso.org

Annexe C (informative) Tolérances associées aux doses utilisées dans le réglage/ la justification de la dose stérilisante de l'ISO 11137-2 et l'ISO/TS 13004	36
Annexe D (informative) Application de l'incertitude de la mesure de dose dans le réglage des doses cibles du procédé	37
Bibliographie	44

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 11137-3:2017](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2a658dd0-e4d9-43bc-a7d4-bf51a410baf4/iso-11137-3-2017)

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2a658dd0-e4d9-43bc-a7d4-
bf51a410baf4/iso-11137-3-2017](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2a658dd0-e4d9-43bc-a7d4-bf51a410baf4/iso-11137-3-2017)

Avant-propos

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

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

L'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. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou dans la liste des déclarations de brevets reçues par l'ISO (voir www.iso.org/brevets).

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

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

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

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition (ISO 11137-3:2006), qui a fait l'objet d'une révision technique.

Le site web de l'ISO fournit la liste de toutes les parties de la série ISO 11137.

Introduction

La capacité à mesurer la dose fait partie intégrante de la stérilisation par irradiation. La dose est mesurée à chaque étape de mise au point, de validation et de surveillance de routine du procédé de stérilisation. Il est nécessaire de démontrer que la mesure de la dose est conforme à une norme nationale ou internationale, que l'incertitude de mesure est connue et que l'influence de la température, de l'humidité et de toute autre considération environnementale relative à la réponse du dosimètre est connue et prise en compte. Les paramètres de procédé sont établis et appliqués en fonction de la mesure de la dose. Le présent document fournit des préconisations concernant l'utilisation des mesures de dose (dosimétrie) durant toutes les étapes de la mise au point, de la validation et du contrôle de routine du procédé de stérilisation par irradiation.

Les exigences en matière de dosimétrie sont décrites dans l'ISO 11137-1, l'ISO 11137-2 et l'ISO/TS 13004. Le présent document donne des préconisations concernant ces exigences. Les préconisations fournies ne sont pas normatives et ne sont pas destinées à servir de liste de contrôle pour les vérificateurs. Les préconisations fournissent des explications et des méthodes considérées comme un moyen approprié pour se conformer aux exigences. Il est permis d'utiliser des méthodes différentes de celles présentées dans les préconisations, si ces méthodes permettent de satisfaire aux exigences de l'ISO 11137-1, de l'ISO 11137-2 et de l'ISO/TS 13004.

iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

ISO 11137-3:2017

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2a658dd0-e4d9-43bc-a7d4-bf51a410bafâ/iso-11137-3-2017>

Stérilisation des produits de santé — Irradiation —

Partie 3:

Directives relatives aux aspects dosimétriques de développement, la validation et le contrôle de routine

1 Domaine d'application

Le présent document fournit des préconisations permettant de satisfaire aux exigences de l'ISO 11137-1, l'ISO 11137-2 et l'ISO/TS 13004 concernant la dosimétrie et son utilisation dans la mise au point, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation par irradiation.

2 Références normatives

Les documents suivants cités dans le texte constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences 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, *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*

ISO 11137-2, *Stérilisation des produits de santé — Irradiation — Partie 2: Établissement de la dose stérilisante*

ISO/TS 13004, *Stérilisation des produits de santé — Irradiation — Justification de la dose de stérilisation choisie: méthode VD_{max}^{SD}*

ISO 13485, *Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires*

3 Termes, définitions et symboles

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions de l'ISO 11137-1 et de l'ISO 11137-2 s'appliquent.

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

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

3.1 Généralités

3.1.1

dose absorbée

dose

quantité d'énergie de radiation ionisante impartie par masse unitaire d'un matériau spécifié

[SOURCE: ISO 11137-1:2006, 3.1, modifiée]

Note 1 à l'article: Pour les besoins du présent document, le terme «dose» est utilisé comme équivalent de «dose absorbée».

3.1.2

incertitude-type composée

incertitude-type (3.1.13) obtenue en utilisant les incertitudes-types individuelles associées aux grandeurs d'entrée dans un modèle de mesure

[SOURCE: VIM 2012, 2.31]

3.1.3

facteur d'élargissement

nombre supérieur à un par lequel une *incertitude-type composée* (3.1.2) est multipliée pour obtenir une *incertitude élargie* (3.1.7)

Note 1 à l'article: Un facteur d'élargissement est habituellement représenté par le symbole «k» (voir également GUM:1995, 2.3.6).

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

3.1.4

mesure de dose directe

dose absorbée (3.1.1) mesurée à l'aide d'un dosimètre au niveau de l'emplacement d'intérêt

Note 1 à l'article: Par exemple, une mesure directe de la dose minimale est réalisée à l'aide d'un dosimètre à l'emplacement correspondant à la dose minimale dans un conteneur d'irradiation.

3.1.5

rapport d'uniformité de la dose

rapport entre la *dose absorbée* (3.1.1) maximale et minimale dans le conteneur d'irradiation

3.1.6

système de dosimétrie

éléments reliés entre eux, utilisés pour déterminer la *dose absorbée* (3.1.1), notamment dosimètres, instruments, étalons de référence associés et modes opératoires d'utilisation

[SOURCE: ISO/TS 11139:2006, 2.15]

3.1.7

incertitude de mesure élargie

produit d'une *incertitude-type composée* (3.1.2) et d'un facteur supérieur au nombre un

Note 1 à l'article: Le facteur dépend du type de la loi de probabilité de la grandeur de sortie dans un modèle de mesure et de la probabilité de couverture choisie.

Note 2 à l'article: Le facteur qui est mentionné dans la présente définition est un facteur d'élargissement.

3.1.8

mesure de dose indirecte

dose absorbée (3.1.1) mesurée en un emplacement éloigné d'un dosimètre de mesure directe, calculée par l'application de facteurs

Note 1 à l'article: Par exemple, lorsque la dose minimale dans un conteneur d'irradiation ne peut pas être facilement mesurée de façon directe, un dosimètre peut être placé à distance pour effectuer une mesure, puis la dose minimale peut être calculée après application de facteurs à la mesure.

3.1.9**longueur de balayage**

dimension de la zone d'irradiation, perpendiculaire à la largeur de balayage et à la direction du faisceau d'électrons à une distance spécifiée de la fenêtre de l'accélérateur

Note 1 à l'article: Les normes ISO/ASTM utilisent le terme «longueur de faisceau» pour désigner le même concept que le terme «longueur de balayage» dans le présent document. Le présent document utilise «longueur de balayage» pour des raisons de cohérence avec l'ISO 11137-1.

3.1.10**largeur de balayage**

dimension de la zone d'irradiation dans le sens de balayage du faisceau, perpendiculaire à la longueur de balayage et à la direction du faisceau d'électrons à une distance spécifiée de la fenêtre de l'accélérateur

Note 1 à l'article: Les normes ISO/ASTM utilisent le terme «largeur de faisceau» pour désigner le même concept que le terme «largeur de balayage» dans le présent document.

3.1.11**produit simulé**

matériau dont les propriétés d'atténuation et de diffusion s'apparentent à celles du produit, du matériau ou de la substance à irradier

Note 1 à l'article: Le produit simulé est utilisé comme substitut au produit, au matériau ou à la substance à irradier. S'il est utilisé dans le cadre de cycles de production de routine pour compenser l'absence du produit, le produit simulé est parfois appelé élément fictif de compensation. S'il est utilisé pour la cartographie de dose absorbée, le produit simulé est parfois appelé «matériau fantôme».

Note 2 à l'article: Dans la présente Norme, le terme «cartographie de dose» est utilisé pour désigner la «cartographie de dose absorbée». (standards.iteh.ai)

3.1.12**résolution spatiale**

résolution en deux dimensions

ISO 11137-3:2017

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2a658dd0-e4d9-43bc-a7d4-b51a410baf/iso-11137-3-2017>

Note 1 à l'article: Aptitude à détecter une variation de dose en deux dimensions.

3.1.13**incertitude-type**

incertitude du résultat d'une mesure exprimée sous la forme d'un écart-type

[SOURCE: VIM 2012, 2.30, modifié]

3.1.14**budget d'incertitude**

formulation d'une incertitude de mesure et des composantes de cette incertitude de mesure, ainsi que de leur calcul et de leur combinaison

Note 1 à l'article: Il convient qu'un budget d'incertitude comprenne le modèle de mesure, les estimations et incertitudes associées aux grandeurs qui interviennent dans ce modèle, les covariances, le type de fonctions de densité de probabilité utilisées, les degrés de liberté, le type d'évaluation de l'incertitude, ainsi que tout facteur d'élargissement.

[SOURCE: VIM 2012, 2.33]

3.2 Symboles

Symbole	Signification
$D_{\max,acc}$	dose maximale acceptable déterminée conformément à l'ISO 11137-1:2006, 8.1
$D_{stér}$	dose stérilisante déterminée conformément à l'ISO 11137-1:2006, 8.2
D_{\max}	mesure directe de la dose maximale dans un conteneur d'irradiation donné

Symbole	Signification
D_{\min}	mesure directe de la dose minimale dans un conteneur d'irradiation donné
D_{surv}	mesure directe de dose au niveau de la position de surveillance de routine
$R_{\text{max}/\text{min}}$	rapport entre la dose maximale et la dose minimale ($D_{\text{max}}/D_{\text{min}}$) déterminé par cartographie de dose
$R_{\text{max}/\text{surv}}$	rapport entre la dose maximale et la dose de surveillance ($D_{\text{max}}/D_{\text{mon}}$) déterminé par cartographie de dose
$R_{\text{min}/\text{surv}}$	rapport entre la dose minimale et la dose de surveillance ($D_{\text{min}}/D_{\text{mon}}$) déterminé par cartographie de dose
$D_{\text{surv}}^{\text{stér}} = D_{\text{stér}}/R_{\text{min}/\text{surv}}$	Dose au niveau des positions de surveillance qui sont corrélées avec les spécifications de dose
$D_{\text{surv}}^{\text{max,acc}} = D_{\text{max,acc}}/R_{\text{max}/\text{surv}}$	
$D_{\text{cible}}^{\text{inf}}$	dose calculée au niveau de la position de surveillance de routine, utilisée pour établir les paramètres du procédé assurant, selon un niveau de confiance spécifié, que $D_{\text{stér}}$ est égale ou dépassée lors du traitement de routine
$D_{\text{cible}}^{\text{sup}}$	dose calculée au niveau de la position de surveillance de routine, utilisée pour établir les paramètres du procédé assurant, selon un niveau de confiance spécifié, que $D_{\text{max,acc}}$ n'est pas dépassée lors du traitement de routine

4 Mesure de la dose

4.1 Généralités

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

4.1.1 Mesures de dose directe et indirecte

Le terme « mesure de dose » est utilisé dans le présent document comme un terme général indiquant la détermination de la dose absorbée. Il peut se rapporter à une mesure directe de dose par un dosimètre placé au niveau de l'emplacement d'intérêt, ou à une mesure indirecte de dose qui correspond au calcul de la dose absorbée en un emplacement éloigné d'une mesure directe de dose avec application de facteurs. Les facteurs associés à une mesure indirecte de dose sont habituellement déterminés au cours des études de qualification opérationnelle (QO) et de qualification de la performance (QP) et reflètent des rapports de doses en différents emplacements pour un procédé d'irradiation donné. Si les facteurs et leurs incertitudes correspondantes ont été déterminés à l'aide de mesures de dose conformes à des normes (garantissant leur traçabilité), la mesure indirecte peut alors elle-même être considérée comme conforme à des normes et répondant aux exigences de l'ISO 11137-1 en termes de traçabilité et d'incertitude des mesures.

4.1.2 Système de dosimétrie

L'ISO 10012 ou l'ISO 13485 (voir également l'ISO 11137-1) fournissent des exigences pour l'ensemble des caractéristiques du ou des systèmes utilisés. Il est nécessaire que les systèmes de dosimétrie soient intégrés à un système formel de management des mesures, tel que défini dans l'ISO 10012, qui définit les procédures de qualité permettant de garantir la confirmation métrologique et d'assurer le contrôle continu des procédés de mesure. Les compétences et la formation du personnel concerné sont des aspects importants, tant pour l'étalonnage que pour le fonctionnement du (des) système(s) de dosimétrie, de même que pour les performances et l'analyse des mesures de dose. Les activités telles que la détermination de l'emplacement des dosimètres pour la cartographie de dose et l'analyse des données obtenues exigent des compétences et une formation spécifiques.

NOTE Des exemples d'exigences générales en matière de dosimétrie dans le traitement par irradiation sont donnés dans la Référence [19], d'autres préconisations concernant la cartographie de dose peuvent être consultées dans la Référence [18].

Les mesures de dose absorbée en lien avec la stérilisation par irradiation des produits de santé sont exprimées en termes de dose absorbée dans l'eau. Il convient donc que les systèmes de dosimétrie soient étalonnés en termes de dose absorbée dans l'eau.

4.1.3 Meilleure estimation de la dose

Avec l'étalonnage du système de dosimétrie et la mise en place de la traçabilité de la mesure (voir 4.2.3), le résultat de chaque mesure de dose, qu'elle soit directe ou indirecte, représente la meilleure estimation de la dose.

Il convient de ne pas corriger les valeurs provenant des mesures de dose par l'incertitude de mesure qui y est associée.

4.2 Sélection et étalonnage du système de dosimétrie

4.2.1 Généralités

Il convient que les systèmes de dosimétrie utilisés dans la mise au point, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation par irradiation soient en mesure de donner des résultats exacts et précis sur toute la plage de doses concernée et dans les conditions d'utilisation.

4.2.2 Sélection des systèmes de dosimétrie

4.2.2.1 Des mesures de dose directes sont exigées pour la mise au point, la validation et le contrôle de routine de la stérilisation par irradiation. Différents systèmes de dosimétrie peuvent être nécessaires pour ces trois tâches différentes. Par exemple, pour établir la dose stérilisante, la plage de doses exigée dans le cadre d'une vérification ou d'une expérience de dose incrémentale peut se trouver en dehors de la plage étalonnée du système de dosimétrie utilisé pour mesurer la dose stérilisante, auquel cas un autre système doit être employé.

4.2.2.2 Des préconisations concernant la sélection des systèmes de dosimétrie appropriés pour la mise au point, la validation et le contrôle de routine de la stérilisation par irradiation peuvent être consultées dans l'ISO/ASTM 52628. Les propriétés des systèmes de dosimétrie individuels sont données à la Référence [28]. Les modes opératoires pour leur utilisation sont donnés dans les Pratiques ISO/ASTM figurant dans les Références [5], [7] à [11], [13] et [15].

4.2.3 Étalonnage des systèmes de dosimétrie

4.2.3.1 L'étalonnage des systèmes de dosimétrie destinés à la stérilisation par irradiation est une activité importante. La réponse de la plupart des dosimètres est influencée par une ou plusieurs conditions d'irradiation et de mesure (la température, l'humidité, l'exposition à la lumière, le débit de dose et l'intervalle de temps entre la fin de l'irradiation et la mesure, par exemple). En outre, les effets de ces conditions sont souvent interdépendants et ils peuvent varier d'un lot de dosimètres à l'autre; voir l'ICRU 80[28] et l'ISO/ASTM 52701[20] pour plus de détails. Par conséquent, il convient que l'étalonnage soit réalisé dans des conditions qui correspondent le plus étroitement possible aux conditions d'utilisation réelles. Cela signifie que des étalonnages ou des vérifications d'étalonnage peuvent être nécessaires pour chaque chemin d'irradiation. Il est inapproprié d'appliquer la courbe d'étalonnage fournie par le fabricant du dosimètre sans vérifier sa validité. Toutefois, la courbe du fournisseur peut donner des informations utiles concernant la réponse attendue du système dosimétrique. Dans la mesure du possible, il convient que l'étalonnage s'appuie sur les irradiations réalisées avec l'irradiateur dont l'utilisation est prévue, plutôt que de le déduire d'irradiations réalisées avec un irradiateur différent.

4.2.3.2 Afin d'assurer la traçabilité des mesures de dose, il convient que des irradiations d'étalonnage et des dosimètres avec étalons de référence utilisés dans le cadre d'un étalonnage soient fournis par un institut national de métrologie reconnu par le Comité international des poids et mesures (CIPM) ou par tout autre laboratoire d'étalonnage conformément à l'ISO/IEC 17025. Un certificat d'étalonnage fourni par un laboratoire dépourvu de reconnaissance ou d'accréditation formelle ne constitue pas nécessairement la preuve de la traçabilité vis-à-vis d'une Norme nationale ou internationale: il est alors exigé de fournir des preuves supplémentaires (voir l'ISO/ASTM 51261).

4.2.3.3 La capacité à effectuer des mesures de dose exactes dépend de l'étalonnage et de la performance continue de l'ensemble du système de dosimétrie. Cela signifie qu'il convient de contrôler et d'étalonner l'ensemble de l'équipement associé au mode opératoire de mesure, et non pas uniquement les dosimètres, ou, si l'équipement ne peut pas être étalonné, il convient de vérifier ses performances.

4.2.3.4 Il est important de maintenir la validité de l'étalonnage sur toute la période d'utilisation des résultats d'étalonnage. Cela peut impliquer la vérification de l'étalonnage à l'aide d'un système de dosimétrie de référence (voir l'ISO/ASTM 52628) à intervalles réguliers, et également en cas de variation importante des conditions d'irradiation (suite à un réapprovisionnement des sources, par exemple). Les variations saisonnières de température et d'humidité peuvent affecter la réponse du dosimètre. Il convient de mettre en place une évaluation régulière afin de quantifier ces variations et leur effet éventuel sur la réponse du dosimètre, ainsi qu'un exercice de vérification de l'étalonnage, si nécessaire.

4.2.3.5 La réponse de certains types de dosimètres est réputée être influencée par la durée écoulée entre la fin de l'irradiation et la mesure. L'ampleur de cet effet peut dépendre des conditions de stockage pendant cette durée et il convient de suivre les recommandations du fabricant en matière de stockage, tout particulièrement en ce qui concerne la température, l'humidité et l'exposition à la lumière. Il convient de tenir compte de l'effet des conditions de stockage pour déterminer l'intervalle de temps acceptable entre la fin de l'irradiation et la mesure des dosimètres, et pour interpréter les mesures de dose. Pour plus d'informations relatives aux facteurs qui peuvent influencer la réponse du dosimètre, voir l'ISO/ASTM 52701.

4.2.3.6 Les modes opératoires d'étalonnage détaillés sont donnés dans l'ISO/ASTM 51261. Des informations sur l'estimation et le mode d'expression de l'incertitude de mesure de la dose peuvent être consultées dans l'ISO/ASTM 51707. Des préconisations supplémentaires sont données à la Référence [30].

Comme indiqué dans l'ISO/ASTM 51261, il convient que l'estimation de l'incertitude tienne compte des différences entre l'étalonnage et le traitement de routine, par exemple les différences de grandeurs d'influence telles que la température d'irradiation ou le débit de dose absorbée, ou entre les pratiques de mesure telles que l'utilisation d'une moyenne plutôt que de valeurs individuelles pour l'épaisseur du dosimètre ou l'absorbance du fond, par exemple.

4.3 Incertitude de mesure de la dose

4.3.1 Concepts généraux

Il est exigé dans l'ISO 11137-1 que les mesures de dose soient conformes à une Norme nationale ou internationale appropriée et que leur niveau d'incertitude soit connu. En conséquence, il convient que toutes les éventuelles causes importantes d'incertitude dans la mesure soient identifiées et que leur importance soit évaluée. Toutefois, selon la méthode retenue pour quantifier l'incertitude de mesure, il peut être possible de déterminer l'importance des combinaisons de composantes d'incertitude, plutôt que de quantifier chaque composante individuellement.

Il est nécessaire que toutes les mesures, qu'elles soient directes ou indirectes, soient accompagnées d'une estimation de l'incertitude, indiquant le degré de connaissance associé à la mesure (c'est-à-dire la qualité de la mesure). Si une grandeur (la dose absorbée, par exemple) est mesurée, le résultat dépend de plusieurs facteurs, tels que le système de dosimétrie, les compétences de l'opérateur et l'environnement de mesure. Même si le même dosimètre est mesuré plusieurs fois sur le même instrument, une plage de résultats caractéristique du système est obtenue.

4.3.2 La méthodologie du Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (GUM)

4.3.2.1 Dans le cadre de l'incertitude de mesure, le présent document suit la méthodologie et la terminologie décrites à la Référence [26].

4.3.2.2 La mesure d'une dose peut être considérée comme une estimation de la valeur vraie de la dose absorbée. Dans le cas d'un procédé de mesure bien défini et maîtrisé, le résultat de la mesure correspond à la meilleure estimation de la valeur de la dose absorbée (4.1.3). Toutefois, l'incertitude inhérente à la mesure signifie qu'il existe une probabilité finie que la valeur vraie soit en réalité supérieure ou inférieure au résultat de la mesure.

4.3.2.3 Dans la plupart des cas, la probabilité que la valeur vraie soit supérieure ou inférieure au résultat de la mesure suit une distribution gaussienne (ou «normale»). Le pic de distribution représente la valeur (meilleure estimation) mesurée; plus la distance par rapport au résultat de la mesure est grande, plus la probabilité d'obtention de valeurs supérieures ou inférieures s'amenuise. La largeur de la distribution gaussienne est caractérisée par un paramètre appelé incertitude-type (ou écart-type) de symbole σ (sigma).

NOTE Il existe de nombreux types de distributions de probabilité susceptibles de caractériser de façon pertinente les composantes individuelles de l'incertitude. Cependant, afin de combiner mathématiquement ces composantes individuelles dans le but d'estimer l'incertitude totale de la mesure de dose, il est nécessaire de les présenter de la même manière, par exemple sous forme d'un écart-type relatif. Se référer au GUM et à l'ISO/ASTM 51707 pour de plus amples informations sur les distributions de probabilité et la combinaison des composantes de l'incertitude.

4.3.2.4 Un moyen pratique d'expression de l'incertitude de mesure consiste à utiliser un intervalle de confiance ou un intervalle de couverture, qui représente la plage à l'intérieur de laquelle la valeur vraie de la grandeur est susceptible de se trouver. L'intervalle de confiance doit s'appuyer sur un niveau de confiance établi concernant la présence de la valeur vraie à l'intérieur de la plage.

4.3.2.5 En général, un résultat de mesure est présenté sous la forme « $x \pm y$ », où x est la valeur (meilleure estimation) mesurée ou calculée et y l'incertitude-type multipliée par un facteur d'élargissement (k). Une incertitude-type multipliée par un facteur d'élargissement est appelée «incertitude élargie». Selon le GUM, il faut préciser la valeur du facteur d'élargissement utilisée. Un facteur d'élargissement de 2 est souvent utilisé, ce qui correspond à un niveau de confiance d'environ 95 %.

NOTE La relation exacte entre le niveau de confiance et l'incertitude élargie dépend du nombre de degrés de liberté associés à la mesure (voir le GUM pour plus d'informations).

4.3.2.6 Afin d'établir l'incertitude associée à une mesure de dose, il est nécessaire de commencer par identifier toutes les éventuelles causes importantes d'incertitude, puis de les quantifier (individuellement ou ensemble). Il est plus facile d'effectuer cette identification en considérant chaque étape de l'étalonnage et de l'utilisation d'un système de dosimétrie et en évaluant les incertitudes qui sont susceptibles d'être associées à chacune de ces étapes. Le mode opératoire utilisé dans le GUM consiste à attribuer à chaque composante de l'incertitude un écart-type effectif, appelé «incertitude-type», puis à combiner ces incertitudes-types pour estimer l'incertitude globale. Cette méthode permet de combiner les influences tant aléatoires que systématiques afin de générer une estimation globale de l'incertitude qui représente la qualité de la mesure. Une présentation sous forme de tableau des composantes individuelles de l'incertitude, avec leurs valeurs et les méthodes d'estimation utilisées, est souvent appelée «budget d'incertitude». Des descriptions détaillées de la façon de réaliser ce procédé sont données par exemple dans l'ISO/ASTM 51707[16] et le CIRM 29[30].

4.4 Aspects spécifiques à la stérilisation par irradiation de l'incertitude de mesure de la dose

4.3.3.1 Pour les mesures de dose lors du procédé de stérilisation par irradiation, l'incertitude de mesure qui doit être prise en compte est celle associée à la mesure directe de la dose ou à l'estimation de la dose reçue par un produit dans un conteneur d'irradiation par mesure indirecte (4.1.1).

4.3.3.2 La dose reçue par un produit dans un conteneur d'irradiation est mesurée directement pendant les exercices de cartographie de dose, mais ce n'est pas toujours le cas au cours du procédé d'irradiation de routine. Les procédés d'irradiation peuvent être suivis directement par une mesure de dose au

niveau des positions de doses minimale et maximale ou à distance de ces emplacements. En l'absence de surveillance aux emplacements de dose minimale et maximale, il est nécessaire de multiplier les mesures de dose directes à l'emplacement de surveillance éloigné par des facteurs afin de prendre en compte les différences de dose entre la dose à la position du dosimètre de surveillance et celles au niveau des positions des doses minimale et maximale dans un conteneur d'irradiation. Ces facteurs sont exprimés sous la forme de rapports de dose ($R_{\min/\text{surv}}$ et $R_{\max/\text{surv}}$, par exemple), sont déterminés de manière expérimentale dans les exercices de cartographie de dose et font l'objet d'une incertitude. Les rapports peuvent créer une corrélation directe entre les doses de spécification de produit ($D_{\text{stér}}$ et $D_{\max,\text{acc}}$) et les valeurs de dose spécifiques ($D_{\text{surv}}^{\text{stér}}$ et $D_{\text{surv}}^{\max,\text{acc}}$) à la position de surveillance (voir 3.2):

$$D_{\text{surv}}^{\text{stér}} = D_{\text{stér}}/R_{\min/\text{surv}} \quad (1)$$

$$D_{\text{surv}}^{\max,\text{acc}} = D_{\max,\text{acc}}/R_{\max/\text{surv}} \quad (2)$$

4.3.3.3 Les composantes de l'incertitude associées à la mesure directe ou indirecte de la dose dans un conteneur d'irradiation peuvent être subdivisées comme suit:

- l'incertitude consignée par le laboratoire normalisé d'étalonnage;
- l'incertitude de l'ajustement mathématique de la fonction d'étalonnage;
- l'incertitude liée aux effets des grandeurs ayant une influence environnementale sur les dosimètres pendant l'étalonnage et l'utilisation;
- l'incertitude liée à la reproductibilité du dosimètre de surveillance;
- l'incertitude, pour les mesures indirectes, des rapports de dose dérivés de la cartographie de dose;
- l'incertitude, le cas échéant, des mesures indirectes, résultant des variations dans la dose délivrée par l'irradiateur qui peuvent se produire entre l'irradiation du dosimètre de surveillance et l'irradiation du conteneur dans lequel l'estimation de la dose est exigée.

Il convient de tenir compte des éléments de cette liste pour l'établissement d'un budget d'incertitude, mais ils peuvent ne pas s'appliquer à tous les procédés. Cette liste n'est pas destinée à servir de liste de contrôle. Selon la méthode retenue pour quantifier l'incertitude de mesure, il peut être possible de déterminer l'importance des combinaisons de composantes d'incertitude, plutôt que de quantifier chaque composante individuellement.

Les valeurs d'incertitude peuvent être utilisées pour déterminer les valeurs de dose cibles du procédé ($D_{\text{cible}}^{\text{inf}}$ et $D_{\text{cible}}^{\text{sup}}$) qui sont supérieures à $D_{\text{stér}}$ (ou $D_{\text{surv}}^{\text{stér}}$ si le procédé n'est pas surveillé à l'emplacement de la dose minimale) et inférieures à $D_{\max,\text{acc}}$ (ou $D_{\text{surv}}^{\max,\text{acc}}$ si le procédé n'est pas surveillé à l'emplacement de la dose maximale acceptable). Une méthode pour déterminer les valeurs cibles du procédé consiste à utiliser les valeurs du produit $k\sigma$ pour calculer les doses cibles du procédé, où σ est une incertitude-type dérivée d'une combinaison des composantes données ci-dessus qui s'appliquent à la situation particulière en question. La valeur de k dépend du niveau de confiance exigé associé au procédé. L'Annexe D illustre la détermination des doses cibles du procédé en utilisant $k\sigma$.

5 Établissement de la dose maximale acceptable

5.1 Il est nécessaire de réaliser des essais afin d'établir la dose maximale acceptable en utilisant un produit qui a été irradié à des doses supérieures ou égales à la dose la plus élevée prévue lors du traitement de stérilisation.

La valeur de la dose réelle maximale reçue lors du traitement de stérilisation peut être influencée par les caractéristiques de l'irradiateur et le profil de charge du produit. Par conséquent, le transfert d'un procédé à un autre irradiateur ou une modification du profil de charge peut donner lieu à une modification de la dose maximale reçue par le produit. Il convient de tenir compte de ces considérations au moment du choix des doses de l'essai.

5.2 Il convient de choisir les géométries d'irradiation des essais de performance de manière à garantir l'exactitude de la détermination de la dose et l'uniformité de la dose autant que faire se peut. L'irradiation dans les conteneurs d'irradiation utilisés pour le traitement de stérilisation est susceptible de produire un rapport d'uniformité de dose trop grand pour qu'il soit significatif pour les besoins de l'essai. Si de tels conteneurs d'irradiation sont utilisés, il convient que l'emplacement du produit d'essai permette de limiter le rapport d'uniformité de la dose. Une cartographie de dose distincte peut être nécessaire pour déterminer la distribution de la dose reçue. Il n'est pas nécessaire de réaliser ces exercices de cartographie de dose aux mêmes doses que celles utilisées lors des essais sur le produit (voir la Note). L'utilisation de doses plus faibles peut permettre d'utiliser le système de dosimétrie dans une partie plus précise de sa plage de fonctionnement, améliorant ainsi l'exactitude totale de la cartographie de dose. Il peut être nécessaire de démontrer que l'utilisation de doses différentes ne modifie pas la distribution de dose.

NOTE Ces exercices de cartographie de dose s'apparentent à ceux exigés pour la qualification des performances (QP, voir l'Article 9).

5.3 Si des conteneurs d'irradiation ne peuvent pas être utilisés pour obtenir ces doses avec le rapport d'uniformité de dose ou la valeur de dose exigé(e), des alternatives consistent à utiliser un traitement non normalisé dans lequel des irradiations sont réalisées en dehors du déroulement normal du procédé. Par exemple, les irradiateurs à rayons gamma qui traitent les conteneurs d'irradiation au travers d'un cheminement de convoyage précis peuvent également irradier le produit «hors support» ou en utilisant des systèmes de convoyage particuliers. Le traitement «hors support» du produit peut impliquer le positionnement manuel du produit en des emplacements fixes à l'intérieur de l'irradiateur. La rotation du produit sur des plateaux tournants ou la manipulation manuelle du produit sur des tables de traitement à ces emplacements fixes peuvent permettre d'améliorer l'uniformité de la dose.

5.4 Il convient d'être prudent quant à l'interprétation des résultats d'essai et à l'attribution de la dose maximale acceptable. Les éléments de produit soumis à essai ne sont généralement pas irradiés avec la même dose, mais plutôt avec une plage de doses. Dans ce cas, la dose maximale acceptable est la dose la plus faible reçue par les éléments de produit dont les propriétés ont été définies comme étant acceptables.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2a658dd0-e4d9-43bc-a7d4-b51a410baf/iso-11137-3-2017>

5.5 Les doses exigées dans l'établissement de la dose maximale acceptable peuvent se trouver en dehors de la plage étalonnée des systèmes de dosimétrie disponibles. Dans de tels cas, il peut suffire de délivrer la dose de façon incrémentale, en surveillant chaque incrément de dose. La dose totale est égale à la somme des doses incrémentales.

NOTE La délivrance de la dose en incréments pourrait ne pas intégrer les influences de la température d'irradiation, par exemple, auxquelles pourrait être confronté le produit lors du traitement de routine et qui peuvent affecter les performances du produit.

6 Établissement de la dose stérilisante

6.1 Les méthodes permettant d'établir la dose stérilisante (voir l'ISO 11137-2 et l'ISO/TS 13004) exigent que le produit, ou des parties de celui-ci (portion de produit échantillonné [SIP]), soi(en) t irradié(es) avec une ou plusieurs doses comprises dans des tolérances spécifiées. Afin d'éviter de compromettre le résultat de la méthode permettant d'établir la dose, il convient que le système de dosimétrie soit suffisamment exact et précis pour garantir des mesures comprises dans les tolérances spécifiées par la méthode.

NOTE Le présent article porte sur la dosimétrie pour l'établissement de la dose stérilisante, mais les principes de délivrance de la dose dans les tolérances exigées s'appliquent également aux irradiations pour les audits de dose stérilisante.

6.2 Le respect des tolérances de dose spécifiées dans les méthodes d'établissement de la dose stérilisante s'appuie sur les mesures utilisées pour déduire les doses maximale et minimale en n'importe quel point à la surface/à l'intérieur d'un article ou d'une portion d'article d'échantillon. Une cartographie de dose détaillée des éléments de produit individuels peut être exigée, en particulier en cas d'irradiation