
**Préparation et management de la
qualité des liquides d'hémodialyse et
de thérapies annexes —**

**Partie 3:
Eau pour hémodialyse et thérapies
apparentées**

iTeh STANDARD PREVIEW

(standards.iteh.ai)
*Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and
related therapies —*

Part 3: Water for haemodialysis and related therapies

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/41466652-e6e2-40c2-8824-ae8b30753aa1/iso-23500-3-2019>



iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 23500-3:2019

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/41466652-e6e2-40c2-8824-ae8b30753aa1/iso-23500-3-2019>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2019

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

ISO copyright office
Case postale 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Genève
Tél.: +41 22 749 01 11
Fax: +41 22 749 09 47
E-mail: copyright@iso.org
Web: www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	iv
Introduction	v
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
4 Exigences	2
4.1 Exigences de qualité relatives à l'eau de dialyse.....	2
4.2 Exigences relatives aux contaminants chimiques.....	2
4.2.1 Généralités.....	2
4.2.2 Carbone organique, pesticides et autres substances chimiques.....	3
4.3 Exigences microbiologiques relatives à l'eau de dialyse.....	4
5 Essais relatifs aux exigences microbiologiques et chimiques	4
5.1 Microbiologie de l'eau de dialyse.....	4
5.2 Méthodes d'essai des contaminants microbiens.....	4
5.3 Méthodes d'essai des contaminants chimiques.....	6
Annex A (informative) Justification de l'élaboration et des dispositions du présent document	9
Bibliographie	18

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 23500-3:2019

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/41466652-e6e2-40c2-8824-ae8b30753aa1/iso-23500-3-2019>

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 attirée 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.

Le présent document a été élaboré par le comité technique ISO/TC 150, *Implants chirurgicaux*, sous-comité SC 2, *Implants cardiovasculaires et circuits extra-corporels*.

Cette première édition annule et remplace l'ISO 13959:2014, qui a fait l'objet d'une révision technique. Les principales modifications par rapport à l'édition précédente sont les suivantes:

- Le présent document fait partie d'une série renumérotée et révisée en vue de la préparation et du management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies annexes. La série inclut l'ISO 23500-1 (anciennement ISO 23500), l'ISO 23500-2 (anciennement ISO 26722), l'ISO 23500-3, anciennement ISO 13959), l'ISO 23500-4 (anciennement ISO 13958) et l'ISO 23500-5 (anciennement ISO 11663).

Une liste de toutes les parties de la série ISO 23500 se trouve sur le site web de l'ISO.

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

Introduction

L'assurance d'une qualité d'eau adéquate est l'un des aspects les plus importants pour garantir une hémodialyse, une hémodiafiltration ou une hémofiltration sans danger et efficace.

Le présent document spécifie les exigences chimiques et microbiologiques minimales applicables à l'eau utilisée pour la préparation des liquides de dialyse et des concentrés et le traitement des hémodialyseurs. Il décrit également les étapes nécessaires pour garantir la conformité à ces exigences.

L'hémodialyse et les thérapies annexes telles que l'hémodiafiltration peuvent exposer le patient à plus de 500 l d'eau par semaine à travers la membrane semi-perméable de l'hémodialyseur ou de l'hémodiafiltre. Les individus en bonne santé ingèrent rarement plus de 12 l d'eau par semaine. Cette augmentation de plus de 40 fois exige un contrôle et une surveillance régulière de la qualité de l'eau pour éviter tout excédent de substances nocives connues ou suspectées. Étant donné que les risques de lésion due à des éléments traces et à des contaminants d'origine microbiologique sur de longues périodes sont de mieux en mieux connus et que les techniques de traitement de l'eau potable évoluent en permanence, le présent document est donc appelé à évoluer et à être amélioré en conséquence. Les effets physiologiques attribuables à la présence de contaminants organiques dans l'eau de dialyse constituent un domaine de recherche important. Cependant, les effets de ces contaminants sur les patients recevant un traitement régulier de dialyse sont en grande partie méconnus; de ce fait, aucune valeur seuil pour les contaminants organiques autorisés dans l'eau utilisée pour la préparation des liquides de dialyse et les concentrés et pour le traitement des hémodialyseurs n'a été spécifiée dans le présent document révisé.

Les techniques de mesurage en vigueur au moment de la publication sont citées dans le présent document. D'autres méthodes standard peuvent être utilisées, à condition d'avoir été validées de manière appropriée et qu'elles soient comparables aux méthodes citées.

Le liquide de dialyse final est produit à partir de concentrés ou de sels produits, emballés et étiquetés conformément à l'ISO 23500-4, mélangés avec de l'eau conforme aux exigences du présent document. Le fonctionnement de l'équipement de traitement de l'eau et des systèmes d'hémodialyse, y compris la surveillance continue de la qualité de l'eau utilisée pour préparer les liquides de dialyse et la manipulation des concentrés et des sels, est sous la responsabilité du centre d'hémodialyse et est abordé dans l'ISO 23500-1. Les professionnels de l'hémodialyse doivent faire un choix parmi les différentes applications (hémodialyse, hémodiafiltration, hémofiltration) et il convient qu'ils connaissent les risques et les exigences de sécurité applicables aux liquides utilisés pour chaque application.

Le présent document s'adresse aux fabricants et aux fournisseurs de systèmes de traitement d'eau, ainsi qu'aux centres d'hémodialyse.

La justification du développement du présent document est donnée dans l'[Annexe A](#) informative.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 23500-3:2019

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/41466652-e6e2-40c2-8824-ae8b30753aa1/iso-23500-3-2019>

Préparation et management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies annexes —

Partie 3: Eau pour hémodialyse et thérapies apparentées

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie les exigences minimales pour l'eau utilisée dans le cadre d'hémodialyses et de thérapies apparentées.

Le présent document inclut l'eau utilisée pour la préparation des concentrés et des liquides de dialyse pour hémodialyse, hémofiltration et hémofiltration, ainsi que pour le retraitement des hémodialyseurs.

Le présent document exclut le fonctionnement de l'équipement de traitement de l'eau et le mélange final de l'eau traitée avec les concentrés pour produire le liquide de dialyse. Ces opérations relèvent de l'entière responsabilité des néphrologues. Le présent document ne concerne pas les systèmes de régénération des liquides de dialyse.

2 Références normatives (standards.iteh.ai)

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 23500-1, *Préparation et management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies annexes — Partie 1: Exigences générales*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 23500-1 s'appliquent.

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

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

4 Exigences

4.1 Exigences de qualité relatives à l'eau de dialyse

La qualité de l'eau de dialyse, telle qu'indiquée en [4.2](#) et [4.3](#), doit être contrôlée lors de l'installation d'un système de traitement d'eau. Une surveillance régulière de la qualité de l'eau de dialyse doit être réalisée ensuite.

NOTE Dans le présent document, il est supposé que l'eau soumise au traitement est de l'eau potable et satisfait par conséquent aux exigences réglementaires appropriées correspondantes. Si l'alimentation en eau provient d'une autre source, telle qu'un puits ou un forage privé, les niveaux de contaminant peuvent ne pas être contrôlés avec autant de rigueur.

4.2 Exigences relatives aux contaminants chimiques

4.2.1 Généralités

L'eau de dialyse ne doit pas contenir de substances chimiques à des concentrations supérieures à celles indiquées dans les [Tableaux 1](#) et [2](#) ou exigées par la législation ou les réglementations nationales. Le [Tableau 1](#) ne comporte aucune recommandation concernant le carbone organique, les pesticides et autres substances chimiques, telles que les produits pharmaceutiques ou les perturbateurs pharmaceutiques, susceptibles d'être présents dans l'eau d'alimentation. Il est techniquement difficile et onéreux de mesurer ces substances sur une base routinière. L'effet de leur présence sur les patients sous hémodialyse est difficile à définir et les conséquences d'une exposition ne sont probablement constatables qu'à long terme. En outre, il n'existe aucune preuve attestant de leur présence répandue dans l'eau, bien que la possibilité de rejets involontaires soit reconnue. Dans ce contexte, il n'est actuellement pas possible de définir des limites pour leur présence dans l'eau utilisée pour la préparation du liquide de dialyse.

La nanofiltration et l'osmose inverse sont capables d'exclure un grand nombre de ces composés. Le charbon actif en grains (CAG) est également hautement efficace dans l'élimination de la majorité de ces substances chimiques. Cependant, comme le charbon actif en grains est couramment utilisé pour l'élimination du chlore et des chloramines, son utilisation pour l'élimination de carbones organiques, pesticides et autres substances chimiques dépendra de la dimension des filtres à charbon et/ou des lits de charbon; l'utilisateur doit, par ailleurs, avoir connaissance du dimensionnement approprié, car la majorité des valences du carbone peuvent être déjà occupées et non disponibles pour une autre activité d'élimination.

NOTE 1 Voir [A.3](#) pour une explication des valeurs données.

NOTE 2 Les niveaux maximaux admissibles de contaminants indiqués dans les [Tableaux 1](#) et [2](#) incluent l'incertitude prévue associée aux méthodologies d'analyse indiquées dans le [Tableau 4](#).

Lorsque l'eau de dialyse est utilisée pour le retraitement des hémodialyseurs (nettoyage, essais et mélange des désinfectants), l'utilisateur est averti que l'eau de dialyse doit satisfaire aux exigences du présent document. Il convient d'analyser l'eau de dialyse à l'entrée de l'équipement de retraitement des dialyseurs.

Tableau 1 — Concentrations maximales admissibles de substances chimiques toxiques et d'électrolytes de liquide de dialyse dans l'eau de dialyse^a

Contaminant	Concentration maximale mg ^b
Contaminants présentant une toxicité documentée en hémodialyse	
Aluminium	0,01
Chlore total ¹	0,1
Cuivre	0,1
Fluorure	0,2
Plomb	0,005
Nitrate (sous forme N)	2
Sulfate	100
Zinc	0,1
Électrolytes normalement inclus dans le liquide de dialyse	
Calcium	2 (0,05 mmol/l)
Magnésium	4 (0,15 mmol/l)
Potassium	8 (0,2 mmol/l)
Sodium	70 (3,0 mmol/l)

^a Le médecin chargé de la dialyse a la responsabilité ultime de garantir la qualité de l'eau utilisée pour la dialyse.

^b Sauf indication contraire.

¹ Lorsque du chlore est ajouté à l'eau, une partie du chlore réagit avec les matériaux organiques et les métaux présents dans l'eau et n'est donc plus disponible pour la désinfection (demande en chlore de l'eau). Le chlore restant est le chlore total et correspond à la somme du chlore libre ou non lié et du chlore combiné.

Il n'existe pas de méthode directe pour le mesurage des chloramines. La concentration des chloramines est généralement établie en mesurant les concentrations de chlore total et de chlore libre et en calculant la différence. Lorsque des essais de chlore total sont utilisés comme analyse unique, le niveau maximum du chlore comme des chloramines ne doit pas dépasser 0,1 mg/l. Comme il n'existe aucune distinction entre le chlore et les chloramines, cela suppose sans risque que tout le chlore présent se compose de chloramines.

Tableau 2 — Niveaux maximaux admissibles d'autres éléments traces dans l'eau de dialyse

Contaminant	Concentration maximale mg/l
Antimoine	0,006
Arsenic	0,005
Baryum	0,1
Béryllium	0,000 4
Cadmium	0,001
Chrome	0,014
Mercure	0,000 2
Sélénium	0,09
Argent	0,005
Thallium	0,002

4.2.2 Carbone organique, pesticides et autres substances chimiques

Au regard des patients sous hémodialyse, la présence de composés organiques, tels que des pesticides, des hydrocarbures aromatiques polycycliques, et autres substances chimiques, telles que des produits pharmaceutiques et des perturbateurs endocriniens, est difficile à définir. Les conséquences d'une exposition sont probablement constatables à long terme et il est techniquement difficile et onéreux de mesurer ces substances sur une base routinière. En outre, il n'existe aucune preuve attestant de

leur présence répandue dans l'eau, bien que la possibilité de rejets involontaires soit reconnue. Dans ce contexte, il n'est actuellement pas possible de définir des limites pour leur présence dans l'eau utilisée pour la préparation du liquide de dialyse.

4.3 Exigences microbiologiques relatives à l'eau de dialyse

Le nombre total de microbes viables dans l'eau de dialyse doit être inférieur à 100 UFC/ml, ou moins si la législation ou les réglementations nationales l'exigent. Un niveau d'action doit être défini d'après les connaissances en matière de dynamique microbienne du système. Généralement, le niveau d'action sera égal à 50 % du niveau maximum admissible.

La concentration d'endotoxines dans l'eau de dialyse doit être inférieure à 0,25 UE/ml, ou moins si la législation ou les réglementations nationales l'exigent. Généralement, le niveau d'action doit être défini à 50 % du niveau maximum admissible.

Des champignons (levures et champignons filamenteux) peuvent coexister avec les bactéries et les endotoxines contenues dans l'eau de dialyse. D'autres études portant sur la présence de champignons dans les systèmes d'eau pour hémodialyse, leur rôle dans la formation d'un biofilm et leur importance clinique sont exigées; dans ces conditions, aucune recommandation n'a été émise concernant les limites maximales autorisées.

NOTE Voir [A.4](#) pour l'historique de ces exigences.

5 Essais relatifs aux exigences microbiologiques et chimiques

5.1 Microbiologie de l'eau de dialyse

Des échantillons doivent être prélevés à l'emplacement où un dialyseur est raccordé à la boucle de distribution d'eau, ainsi que depuis un point de prélèvement situé sur le segment distal de la boucle ou à l'emplacement où cette eau entre dans une cuve de mélange.

Il convient d'analyser les échantillons aussi rapidement que possible après le prélèvement pour éviter les variations imprévisibles de la population microbienne. Si les échantillons ne peuvent pas être analysés dans les 4 h suivant leur prélèvement, il convient de les conserver à <10 °C sans les congeler jusqu'à ce qu'ils soient prêts à être transférés vers le laboratoire pour analyse. Il convient d'éviter de stocker les échantillons pendant plus de 24 h et de les expédier conformément aux instructions du laboratoire.

Le nombre total de microbes viables (dénombrements sur plaque standard) doit être obtenu en utilisant des modes opératoires d'essai microbiologique conventionnels (plaque d'ensemencement en masse, plaque d'ensemencement en surface, membrane filtrante). Il est préférable d'avoir recours à la filtration sur membrane pour cet essai. D'autres méthodes peuvent être utilisées, à condition d'avoir été validées de manière appropriée et qu'elles soient comparables aux méthodes citées. L'utilisation de la technique de la anse étalonnée n'est pas admise.

5.2 Méthodes d'essai des contaminants microbiens

La méthodologie pour établir les niveaux de contaminants microbiens est donnée dans le [Tableau 3](#). Ces méthodes ne fournissent qu'une indication relative de la biocharge bactérienne, et non une mesure absolue.

Des méthodes et conditions de culture recommandées sont également disponibles dans l'ISO 23500-4 et l'ISO 23500-5, ainsi que dans le présent document ([Tableau 3](#)). La méthodologie détaillée utilise de la gélose glucose tryptone (TGEA) et de la gélose de Reasoner n° 2 (R2A) incubée entre 17 °C et 23 °C pendant 7 jours, ainsi que de la gélose trypticase soja (TSA) incubée entre 35 °C et 37 °C pendant 48 h^[8]. Le contexte pour l'inclusion de la TSA dans l'eau et le liquide de dialyse standard utilisés pour la dialyse standard est expliqué en détail en [A.4](#).

Les différents types de milieux et de périodes d'incubation peuvent donner lieu à des concentrations dans les colonies et à des types de micro-organismes récupérés variables[8][9][10]. De précédentes études ont montré que l'utilisation de gélose R2A (Reasoner 2A) donnait lieu à des dénombrements de colonies plus élevés qu'avec la gélose trypticase soja (TSA) pour la culture d'échantillons d'eau et de liquides de dialyse[10][11][12]. Dans une publication plus récente de 2016, les auteurs ont indiqué que les comparaisons de charge bactérienne de l'eau de dialyse standard et du liquide de dialyse standard ne présentaient pas de différences significatives produisant des dénombrements de colonies ≥ 50 UFC/ml lorsqu'ils sont soumis à essai avec des géloses R2A et TSA dans les conditions mentionnées dans les précédents alinéas du présent paragraphe[8].

De précédentes études avec de la gélose glucose tryptone (TGEA) incubée entre 17 °C et 23 °C pendant 7 jours ont également donné lieu à des dénombrements de colonies supérieurs à ceux de la TSA[13]. Dans leur comparaison de ce milieu avec la TSA, Maltais et al.[8] ont également montré que la proportion d'échantillons d'eau de dialyse standard produisant des dénombrements de colonies ≥ 50 UFC/ml différait considérablement de la proportion établie par la TSA à une température d'incubation entre 35 °C et 37 °C pour une durée d'incubation de 48 h ($p = 0,001$). Les proportions d'échantillons de liquide de dialyse dans lesquels la charge microbienne était ≥ 50 UFC/ml n'ont pas présenté de différence significative sur les deux milieux et dans les deux conditions d'incubation respectives.

Il convient que le milieu de culture et les temps d'incubation sélectionnés soient basés sur le type de liquide à analyser, par exemple liquide de dialyse standard, eau utilisée pour la préparation du liquide de dialyse standard, liquide de dialyse ultrapur, eau utilisée pour la préparation du liquide de dialyse ultrapur ou liquide utilisé pour les thérapies en ligne telles que l'hémodiafiltration. Il convient que la méthode sélectionnée s'appuie sur l'analyse des avantages, des désavantages et de la sensibilité de chacune des méthodes détaillées ci-dessus. Conformément à la pharmacopée américaine, «il convient de prendre la décision d'utiliser des temps d'incubation plus longs après avoir trouvé un équilibre entre le besoin d'informations opportunes et le type d'actions correctives exigé lorsque le niveau d'action ou d'alerte est dépassé avec possibilité de récupération des micro-organismes d'intérêt. Il convient de trouver un équilibre entre les avantages obtenus par une incubation de plus longue durée, à savoir la récupération de micro-organismes abimes, de micro-organismes à croissance lente ou de micro-organismes plus exigeants, et le besoin d'un examen en temps opportun et d'actions correctives, ainsi que les potentielles conséquences néfastes de ces micro-organismes sur les produits et procédés» [par exemple la sécurité du patient].

D'autres méthodes peuvent être utilisées, à condition d'avoir été validées de manière appropriée et qu'elles soient comparables aux méthodes citées. Les géloses au sang et au chocolat ne doivent pas être utilisées.

Il n'existe actuellement aucune exigence relative à la surveillance de routine de la présence de champignons (à savoir levures et champignons filamenteux) qui peuvent coexister avec d'autres espèces microbiennes; toutefois, si une indication de leur présence est exigée, la filtration sur membrane est la méthode privilégiée pour fournir un échantillon approprié pour l'analyse. Il convient que les milieux de culture utilisés soient de la gélose de Sabouraud ou de la gélose à l'extrait de malt (MEA). D'autres méthodes peuvent être utilisées, à condition d'avoir été validées de manière appropriée et qu'elles soient comparables aux méthodes citées. Une température d'incubation entre 17 °C et 23 °C et un temps d'incubation de 168 h (7 j) sont recommandés. D'autres durées et températures d'incubation peuvent être utilisées, à condition qu'il ait été prouvé que ces méthodes ont été validées de manière appropriée et qu'elles sont comparables aux méthodes citées.

La présence d'endotoxines doit être déterminée par un essai au lysat d'améboocytes de *limule* (LAL) ou une autre méthode validée.