NORME INTERNATIONALE

ISO 11737-1

Troisième édition
2018-01

Stérilisation des produits de santé — Méthodes microbiologiques —

Partie 1: Détermination d'une population de microorganismes sur des produits

Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products

Numéro de référence
ISO 11737-1:2018(F)

© ISO 2018



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2018

Tous droits réservés. Sauf prescription différente ou nécessité dans le contexte de sa mise en oeuvre, 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
CP 401 • Ch. de Blandonnet 8
CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland
Tel. +41 22 749 01 11
Fax +41 22 749 09 47
copyright@iso.org
www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos ..... **iv**

Introduction ..... **vi**

1 Domaine d'application **1**

2 Références normatives **1**

3 Termes et définitions **1**

4 Exigences générales **5**
4.1 Documentation 5
4.2 Responsabilité de la direction 5
4.3 Réalisation du produit 5
4.4 Mesurage, analyse et amélioration 5

5 Sélection des produits **6**
5.1 Généralités 6
5.2 Subdivision individuelle de produit (SIP) 6

6 Méthodes de détermination et de caractérisation microbienne de la biocharge **7**
6.1 Détermination de la biocharge 7
6.1.1 Sélection d'une méthode appropriée 7
6.1.2 Neutralisation des substances inhibitrices 7
6.1.3 Extraction des microorganismes 7
6.1.4 Mise en culture des microorganismes 7
6.1.5 Dénombrement des microorganismes 8
6.2 Caractérisation microbienne de la biocharge 8

7 Validation de la méthode de détermination de la biocharge **8**
7.1 Généralités 8
7.2 Validation 8

8 Détermination de routine de la biocharge et interprétation des données **9**
8.1 Généralités 9
8.2 Limites de détection et dénombrement sur boîte de Petri 9
8.3 Caractérisation microbienne 9
8.4 Données de biocharge pour l'étendue du traitement 9
8.5 Pics de biocharge 9
8.6 Niveaux de biocharge 9
8.7 Analyse des données 9
8.8 Méthodes statistiques 9

9 Entretien de la méthode de détermination de la biocharge **10**
9.1 Modifications apportées au produit et/ou au procédé de fabrication 10
9.2 Modifications apportées à la méthode de détermination de la biocharge 10
9.3 Revalidation de la méthode de détermination de la biocharge 10

Annexe A (informative) **Recommandations relatives à la détermination d'une population de microorganismes sur des produits** **11**

Annexe B (informative) **Recommandations relatives aux méthodes de détermination de la biocharge** **31**

Annexe C (informative) **Validation de l'efficacité de la récupération de la biocharge** **42**

Annexe D (informative) **Répartition type des responsabilités** **51**

Bibliographie **53**

© ISO 2018 – Tous droits réservés

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/avant-propos.

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

Cette troisième édition annule et remplace la deuxième édition (ISO 11737-1:2006), qui a fait l'objet d'une révision technique. Elle contient également le Rectificatif technique ISO 11737-1:2006/Cor.1:2007.

Les principales modifications par rapport à l'édition précédente sont les suivantes:

— le terme «pics de biocharge» a été introduit en tant que partie normale et cohérente de la biocharge et des exemples de données ont été fournis;

— il a été précisé que l'emballage n'est généralement pas soumis à essai, excepté lorsqu'il fait partie intégrante du produit;

— davantage d'informations ont été fournies sur la technique du nombre le plus probable (NPP) et ses applications;

— des précisions ont été apportées sur les façons d'améliorer la limite de détection (LOD) et sur l'utilisation correcte des données;

— une partie portant sur les méthodes statistiques destinées à l'évaluation des données de biocharge et contenant des informations qui n'étaient pas caractéristiques ou nécessaires, a été supprimée;

— un tableau présentant les critères de sélection des méthodes de détermination de l'efficacité de la récupération de la biocharge a été ajouté, l'utilisation du facteur de correction (CF) a été expliquée et la valeur d'efficacité de récupération de la biocharge < 50 % mentionnée pour les modifications techniques a été supprimée;

— davantage d'informations ont été fournies sur l'application et la mise en œuvre d'un essai de validation de la méthode de détermination de la biocharge;

 © ISO 2018 – Tous droits réservés

— une section a été ajoutée afin de détailler les règles relatives au dénombrement sur boîte de Petri direct, au dénombrement estimatif et au dénombrement au-delà de la plage idéale;

— un tableau a été ajouté afin de clarifier dans quels cas les responsabilités types incombent au fabricant ou au laboratoire;

— l'accent a davantage été mis sur une démarche basée sur le risque, y compris l'utilisation prévue des données de biocharge.

Une liste de toutes les parties de la série ISO 11737 se trouve sur le site Web de l'ISO.

© ISO 2018 – Tous droits réservés

Introduction

Un produit de santé est stérile lorsqu'il est exempt de tout microorganisme viable. Il est exigé dans les Normes internationales qui spécifient les exigences relatives à la validation et au contrôle de routine des procédés de stérilisation, lorsqu'il est nécessaire de fournir un produit de santé stérile, que la contamination bactériologique fortuite d'un produit de santé avant stérilisation soit minimisée. Ces produits ne sont pas stériles. Le but de la stérilisation consiste à inactiver les contaminants microbiologiques, et ce faisant, à transformer des produits non stériles en produits stériles.

L'une des meilleures manières de représenter la cinétique de l'inactivation d'une culture pure de microorganismes par des agents physiques et/ou chimiques utilisés pour stériliser les produits de santé peut souvent être une relation exponentielle entre les nombres de microorganismes survivants et l'étendue du traitement par l'agent stérilisant. Cela signifie inévitablement qu'il existe toujours une probabilité finie qu'un microorganisme puisse survivre, quelle que soit l'étendue du traitement appliqué. Pour un traitement donné, la probabilité de survie est fonction du nombre et de la résistance des microorganismes ainsi que de l'environnement dans lequel ceux-ci se trouvent au cours du traitement. Il s'ensuit que la stérilité d'un produit donné appartenant à une population de produits soumis à l'opération de stérilisation ne peut être garantie et que la stérilité de la population de produits traités doit être définie en termes de probabilité qu'un microorganisme viable soit présent sur un produit.

Les exigences générales du système de management de la qualité pour la conception et le développement, la production, l'installation et le service après la vente sont spécifiées dans l'ISO 9001 et les exigences particulières relatives aux systèmes de management de la qualité pour la production de dispositifs médicaux sont données dans l'ISO 13485. Les normes pour les systèmes de management de la qualité reconnaissent que, pour certains procédés utilisés dans la fabrication, l'efficacité du procédé ne peut pas être entièrement vérifiée par une inspection et des essais ultérieurs du produit. La stérilisation constitue un exemple d'un tel procédé. Pour cette raison, il convient de veiller à la validation des procédés de stérilisation avant leur mise en application, à la surveillance de leur fonctionnement en routine ainsi qu'à l'entretien du matériel.

Des Normes internationales, spécifiant des modes opératoires de validation et de contrôle de routine des procédés utilisés pour la stérilisation des produits de santé, ont été élaborées (voir, par exemple l'ISO 14937, l'ISO 11135, la série ISO 11137, la série ISO 17665 et l'ISO 14160). Cependant, il est important de savoir que l'exposition à un procédé de stérilisation correctement validé et exactement contrôlé n'est pas le seul facteur permettant de garantir que le produit est stérile et, à cet égard, approprié à l'usage prévu. De plus, pour que la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation soient efficaces, il est important de connaître l'épreuve microbiologique à laquelle le procédé est soumis, en termes de nombre, caractéristiques et propriétés des microorganismes.

Le terme «biocharge» est utilisé pour décrire la population de microorganismes viables présents sur ou dans un produit et/ou un système de barrière stérile. La connaissance de la biocharge peut être utilisée dans un certain nombre de situations:

— validation et revalidation des procédés de stérilisation;

— surveillance de routine pour le contrôle des procédés de fabrication;

— surveillance des matières premières, des composants ou des emballages;

— évaluation de l'efficacité des procédés de nettoyage;

— programme global de surveillance de l'environnement.

La biocharge est la somme des contributions microbiennes provenant d'un certain nombre de sources, notamment les matières premières, la fabrication des composants, les procédés d'assemblage, l'environnement de fabrication, les utilités pour l'assemblage/la fabrication (par exemple air comprimé, eau, lubrifiants), les procédés de nettoyage et le conditionnement des produits finis. Pour contrôler la biocharge, il convient de prêter attention à l'état microbiologique de ces sources.

 © ISO 2018 – Tous droits réservés

Il n'est pas possible d'énumérer exactement la biocharge et, dans la pratique, une estimation de la biocharge est faite à l'aide d'une méthode définie. La définition d'une méthode unique pour déterminer la biocharge dans toutes les situations n'est pas possible compte tenu de la grande diversité des conceptions et des matériaux de construction des produits de santé. Il n'est pas non plus possible de définir une technique unique à utiliser dans toutes les situations pour l'extraction des microorganismes en vue de leur dénombrement. Par ailleurs, la sélection des conditions de culture pour le dénombrement des microorganismes sera influencée par les types de microorganismes susceptibles de se trouver sur ou dans des produits de santé.

Le présent document spécifie les exigences à satisfaire pour la détermination de la biocharge. En outre, il donne des recommandations dans les annexes afin de fournir des explications et des méthodes jugées adaptées pour satisfaire aux exigences. D'autres méthodes que celles présentées dans les recommandations peuvent être utilisées si elles sont efficaces pour parvenir à la conformité aux exigences du présent document.

© ISO 2018 – Tous droits réservés

Stérilisation des produits de santé — Méthodes microbiologiques —

Partie 1: Détermination d'une population de microorganismes sur des produits

1 Domaine d'application

Le présent document spécifie les exigences et fournit des recommandations relatives au dénombrement et à la caractérisation microbienne de la population de microorganismes viables sur ou dans un produit de santé, un composant, une matière première ou un emballage.

NOTE 1 La nature et l'étendue de la caractérisation microbienne dépendent de l'utilisation prévue des données de biocharge.

NOTE 2 Voir les recommandations relatives aux Articles 1 à 9 dans l'Annexe A.

Le présent document ne s'applique pas au dénombrement ni à l'identification des virus, prions ou protozoaires. Cette exclusion englobe l'élimination et la détection des agents responsables des encéphalopathies spongiformes, telles que la tremblante du mouton, l'encéphalopathie spongiforme bovine ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

NOTE 3 L'ISO 22442-3, l'ICH Q5A(R1) et l'ISO 13022 contiennent des recommandations relatives à l'inactivation des virus et des prions.

Le présent document ne s'applique pas à la surveillance microbiologique de l'environnement dans lequel sont fabriqués les produits de santé.

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 10012, *Systèmes de management de la mesure — Exigences pour les processus et les équipements de mesure*

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

ISO 15189, *Laboratoires de biologie médicale — Exigences concernant la qualité et la compétence*

ISO/IEC 17025, *Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

© ISO 2018 – Tous droits réservés

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 https://www.iso.org/obp

3.1
lot
quantité donnée de *produit* (3.16), destinée ou censée être de nature et de qualité uniformes, et qui a été fabriquée pendant un cycle de fabrication défini

[SOURCE: ISO 11139:—[1)], 3.21]

3.2
biocharge
population de microorganismes viables sur ou dans un *produit* (3.16) et/ou un *système de barrière stérile* (3.22)

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.23, modifié]

3.3
facteur de correction de la biocharge
valeur numérique appliquée à un nombre de microorganismes viables pour compenser l'extraction incomplète de microorganismes d'un *produit* (3.16) et/ou l'échec de la culture de microorganismes

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.24]

3.4
biocharge estimée
valeur *établie* (3.10) par application d'un *facteur de correction de la biocharge* (3.3) à un nombre de microorganismes viables

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.25]

3.5
adéquation de la méthode de détermination de la biocharge
évaluation de la méthode d'essai visant à démontrer sa capacité à favoriser la croissance microbienne

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.168, modifié — «biocharge» a été ajouté au terme.]

3.6
pic de biocharge
valeur de *biocharge* (3.2) sensiblement supérieure aux autres valeurs de biocharge d'un ensemble

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.26]

3.7
correction
action visant à éliminer une non-conformité détectée

Note 1 à l'article: Une correction peut être menée conjointement avec une *action corrective* (3.8).

[SOURCE: ISO 9000:2015, 3.12.3, modifié — La Note 1 à l'article a été révisée et la Note 2 à l'article a été supprimée.]

3.8
action corrective
action de circonstance visant à éliminer la cause d'une non-conformité et à éviter qu'elle ne réapparaisse

Note 1 à l'article: Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité.

1) En cours d'élaboration. Stade à la date de publication: ISO/DIS 11139:2017.

© ISO 2018 – Tous droits réservés

Note 2 à l'article: Une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition alors qu'une *action préventive* (3.15) est entreprise pour empêcher l'occurrence.

Note 3 à l'article: Il existe une distinction entre une *correction* (3.7) et une action corrective.

[SOURCE: ISO 9000:2015, 3.12.2, modifié — «de circonstance» a été ajouté à la définition et la Note 3 à l'article a été remplacée.]

3.9
conditions de culture
combinaison du milieu de croissance et du type d'incubation utilisé pour favoriser la germination, la croissance et/ou la multiplication des microorganismes

Note 1 à l'article: Il est possible d'inclure la température, la durée ou toute autre condition spécifiée concernant l'incubation dans le type d'incubation.

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.71]

3.10
établir
déterminer par évaluation théorique et confirmer par expérimentation

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.107]

3.11
anaérobie facultatif
microorganisme capable de survivre et de se multiplier avec ou sans oxygène

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.114]

3.12
produits de santé
dispositifs médicaux, notamment les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, ou les *produits* (3.16) médicinaux, notamment les produits biopharmaceutiques

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.132]

3.13
caractérisation microbienne
processus par lequel les microorganismes sont regroupés en catégories

Note 1 à l'article: Les catégories peuvent reposer, dans une large mesure, par exemple sur l'utilisation de milieux sélectifs, sur la morphologie de la colonie ou des cellules, sur les propriétés de coloration ou sur toute autre caractéristique.

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.170]

3.14
anaérobie strict
organisme capable de survivre et de se multiplier en l'absence d'oxygène moléculaire

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.186]

3.15
action préventive
action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable

Note 1 à l'article: Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité potentielle.

Note 2 à l'article: Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence, alors qu'une *action corrective* (3.8) est entreprise pour empêcher la réapparition.

© ISO 2018 – Tous droits réservés

[SOURCE: ISO 9000:2015, 3.12.1]

3.16
produit
résultat tangible d'un processus

EXEMPLE Matière(s) première(s), produit(s) intermédiaire(s), sous-ensemble(s), *produit(s) de santé* (3.12).

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.219]

3.17
efficacité de la récupération
mesure de la capacité d'une technique donnée à extraire, prélever et/ou cultiver les microorganismes d'un *produit* (3.16)

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.228]

3.18
revalidation
répétition de tout ou partie de la *validation* (3.23) afin de confirmer le maintien de l'acceptabilité d'un procédé spécifié

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.235]

3.19
subdivision individuelle de produit
SIP
part définie d'un *produit de santé* (3.12) soumis à essai

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.244]

3.20
spécifier
stipuler en détail dans un document approuvé

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.263]

3.21
stérile
exempt de microorganismes viables

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.275]

3.22
système de barrière stérile
emballage minimal qui minimise le risque de pénétration de microorganismes et permet une présentation aseptique du *produit* (3.16) *stérile* (3.21) au point d'utilisation

[SOURCE: ISO 11139:—, 3.276]

3.23
validation
procédé de confirmation par des preuves objectives que les exigences pour une utilisation spécifique ou une application prévues ont été satisfaites

Note 1 à l'article: Les preuves objectives requises pour la validation peuvent être le résultat d'un essai ou d'une autre forme de détermination, telle que la réalisation de calculs ou la revue de documents.

Note 2 à l'article: Le terme «validé» est utilisé pour désigner l'état correspondant.

Note 3 à l'article: Pour la validation, les conditions d'utilisation peuvent être réelles ou simulées.

[SOURCE: ISO 9000:2015, 3.8.13, modifié — «procédé» a été ajouté à la définition.]

© ISO 2018 – Tous droits réservés