



République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

UNIVERSITÉ DES SCIENCES DE LA SANTE

FACULTÉ DE PHARMACIE

DÉPARTEMENT DE LA PHARMACIE INDUSTRIELLE



Confirmation métrologique d'un autoclave

Préparé par :

- Dr. Assia ABDERRAHMANE

Master:

Métrie et qualitologie en
industrie pharmaceutique

Matière:

Métrie pratique 2

Année universitaire : 2025 - 2026

Introduction

La stérilisation par autoclave est une méthode de référence pour éliminer les micro-organismes grâce à la vapeur d'eau sous pression, associant haute température et temps d'exposition contrôlés. Elle occupe une place centrale en industrie pharmaceutique et en milieu hospitalier, où la maîtrise de la contamination microbiologique est essentielle pour la sécurité des patients et la qualité des produits.

Dans un contexte pharmaceutique soumis aux BPF/GMP, l'autoclave est un équipement critique dont les défaillances peuvent conduire à des risques majeurs pour le patient et à des non-conformités réglementaires, d'où l'obligation d'une approche systématique de qualification et de confirmation métrologique tout au long du cycle de vie de l'équipement

Terminologie et principe e fonctionnement

Autoclave : est une chambre généralement cylindrique à double parois, à fermeture hermétique, capable de résister à une pression et température élevées de **vapeur d'eau saturée** qu'elle génère pour la destruction de micro-organismes. Conçu de façon à résistant au vide, à l'humidité, aux températures et aux pressions élevées

Charge (load) : ensemble des articles soumis au cycle (dispositifs médicaux, verrerie, textiles, etc.).

Vapeur saturée : état thermodynamique où la vapeur est en équilibre avec sa phase liquide, sans surchauffe excessive ni présence significative d'air ou de gaz non condensables.

Chaleur humide vs chaleur sèche : à 121 °C, la vapeur saturée détruit les spores en quelques minutes, alors qu'un temps beaucoup plus long est requis à l'air sec, grâce à la chaleur latente de condensation et au pouvoir mouillant de la vapeur

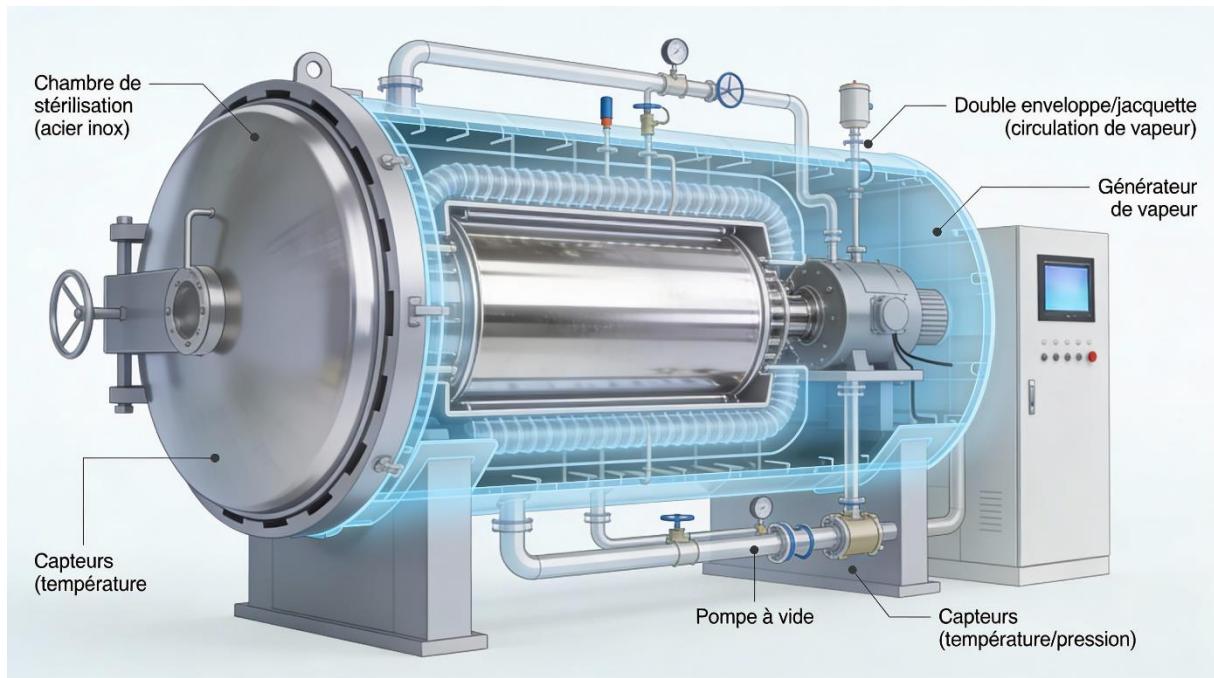
Paramètres critiques de procédé :

- Température (T), pression (P) et temps d'exposition.

Description détaillée de l'autoclave

- Enceinte et double enveloppe : Chambre de stérilisation (inox) entourée d'une jaquette chauffée à la vapeur pour éviter la condensation sur les parois et favoriser l'homogénéité thermique.
- Une alimentation d'eau (manuelle ou automatique)
- Générateur et distribution de vapeur : Générateur interne ou externe, ligne de vapeur avec vannes, pièges à condensats, purgeurs, dispositifs d'échantillonnage pour mesure de qualité de vapeur (titre, gaz non condensables).
- Système de vide et d'évacuation de l'air : Pompe à vide ou éjecteur, séquences de pré-vide fractionné pour substituer l'air par de la vapeur au cœur de la charge.
- Un système de refroidissement pour refroidir l'eau avant qu'elle ne soit évacuée par les tuyaux de drainage ;

- Mesure et contrôle : Sondes de température de chambre et/ou de charge, capteurs de pression, enregistreur, automate assurant les transitions entre phases.
- Dispositifs de sécurité : Soupapes de sûreté, pressostats, thermostats de sécurité, verrouillage de porte (mécanique/électrique) correspondant à l'ouverture sous pression.



Principe de fonctionnement :

La vapeur est générée en continu dans l'autoclave en évacuant l'eau de condensation de façon à maintenir la pression et la température à des niveaux contrôlés grâce aux capteurs qu'il dispose

L'action conjuguée de l'humidité et de la chaleur permet la dénaturation des protéines bactériennes par hydrolyse, en formant des liaisons hydrogènes avec les groupes C O et N H et déstabilisent ainsi leur conformation naturelle, inhibant ainsi les mécanismes de duplication moléculaire et entraînant la mort des micro-organismes

Le procédé à la vapeur sous pression repose sur un équilibre thermodynamique entre la pression et la température, qui doit être maintenu durant les différentes phases du processus de stérilisation et qui n'est atteint que dans des conditions où la vapeur d'eau est en saturation. L'air doit être préalablement chassé grâce à une succession d'alternances de vides et d'injections de vapeur.

Cycle de stérilisation :

Phase 1 - Prétraitement :

- **Pré-chauffage** : Mise en température de la jaquette et de la chambre pour réduire la condensation ultérieure
- **Évacuation de l'air (pré-vide fractionné)** : Plusieurs phases de mise sous vide et d'injection de vapeur (pré-vide fractionné) pour éliminer l'air résiduel et favoriser la pénétration de la vapeur

- **Phase 2 : Montée en température et pression :** L'injection continue de vapeur jusqu'à atteindre la température et la pression nominale (par ex. 134 °C ≈ 3 bar)
- **Phase 3 : Plateau de stérilisation :** Maintien de T et P pendant le temps d'exposition prescrit (ex. 3, 5, 18 min selon charge). Transfert de chaleur par condensation de la vapeur sur la charge, assurant pouvoir mouillant et létalité microbienne
- **Phase 4 : Décompression / évacuation de la vapeur :** Détente contrôlée de la chambre vers la pression atmosphérique, évacuation de la vapeur et des condensats
- **Phase 5 : Séchage :** Mise sous vide et éventuellement injection d'air stérile chaud pour sécher les charges poreuses et emballées
- **Phase 6 : Retour à l'atmosphère :** Admission d'air filtré (HEPA ou filtre stérilisant) pour revenir à la pression ambiante sans recontamination



Les types des autoclaves :

Les petits autoclaves sont définis par un volume utile inférieur à 60 litres sont décrits dans la norme NF EN 13060 qui distingue trois types d' appareils

- **Classe B** seuls véritables stérilisateurs, réalisent un cycle comportant un pré traitement avec alternance de vides et d' injections de vapeur, une phase de plateau de stérilisation, et une phase de séchage à vide Cette classe est la seule recommandée pour la stérilisation de dispositifs médicaux
- **Classe N** désinfecteurs à vapeur d'eau, traitant des dispositifs non emballés
- **Classe S** classe fourre-tout dont les indications sont fixées par le fabricant

Les grands autoclaves de plus de 60 litres sont décrits dans norme NF EN 285 Il en existe une seule classe réalisant des cycles du même type que les cycles B des petits autoclaves

Critères d'efficacité : barème de traitement thermique

Niveaux d'assurance de stérilité (SAL) : probabilité qu'un article reste contaminé après stérilisation ; selon la norme **NAS=10⁻⁶** (qui correspond à la probabilité de non stérilité d'une 01 unité sur 10⁶ unités stérilisées du produit final)

Le barème de traitement thermique est le couple température de vapeur saturée / temps d'exposition assurant l'atteinte de l'objectif de réduction microbiologique visé.

- Les températures usuelles :
 - 121 °C (cycle « classique ») avec temps d'exposition plus longs.
 - 134–135 °C (cycle « rapide ») avec temps plus courts.
- Le temps d'exposition se mesure entre le moment où toutes les sondes de la charge atteignent la température de consigne (le plateau)

La démonstration qu'un cycle défini température-temps atteint le niveau d'assurance de stérilité requis repose classiquement sur trois facteurs de suivi à déterminer : la valeur de létalité thermique F0 la valeur décimale D et la valeur de température caractéristique Z

Facteur D (valeur D) : le temps nécessaire, à une température donnée, pour réduire une population microbienne d'un facteur de 10

Exemple : si D₁₂₁ = 2 min, chaque période de 2 min à 121 °C la population est divisé par 10

$$D_T = \frac{t}{\log N_0 - \log N}$$

t : temps d'exposition (en minutes) à T

N₀ : nombre initial de micro-organismes (CFU, spores...) au temps 0

N : nombre de survivants après un temps d'exposition **t** à la température **T**

Facteur Z (Z-value) : correspond à l'élévation de température nécessaire pour réduire la valeur du temps de réduction décimale (**valeur D**) d'un facteur 10

$$Z = \frac{T_2 - T_1}{\log D_1 - \log D_2}$$

D₁ = D_{T1} = temps nécessaire à T₁ pour réduire N d'un facteur 10.

D₂ = D_{T2} = temps nécessaire à T₂ pour réduire N d'un facteur 10.

T₁ : Première température

T₂ : Deuxième température

Facteur F_0 (facteur de létalité) : une formule mathématique qui évalue l'efficacité des facteurs temps et température enregistrés en temps réel par rapport à une température de référence $T_{réf.}$ (exemple 121,1 °C)

$$F_0 = \int_0^t 10^{\frac{T-T_{ref}}{Z \cdot dt}}$$

dt : durée de traitement

T_{ref} : température de référence

T : température du produit lors de l'exposition

Z : 10 °C

Confirmation métrologique d'un l'autoclave :

1- Etablissement d'un URS / CCU :

NB. L'URS est un document « testable » : chaque exigence doit pouvoir être vérifiée plus tard par DQ/IQ/OQ/PQ

Domaine d'utilisation : Type de produits à stériliser (instruments, composants pharmaceutiques, liquides, textiles, dispositifs emballés...)

Exigences de construction :

Enceinte à double enveloppe en acier inoxydable,

A porte unique / double

Alimentation d'eau (manuelle ou automatique)

Générateur et distribution de vapeur

Pompe à vide

Système de refroidissement et séchage

Système de verrouillage et sécurité

Exigences de performance :

Capacité de stérilisation (volume interne de l'enceinte)

Températures de stérilisation (121/134 °C),

Plages de temps d'exposition possibles,

Niveau de SAL à atteindre et valeurs cibles de F_0

Calcul automatique de facteur de suivi (F_0)

Nombre et type de programmes (charges poreuses, charges massives, liquides, tests Bowie-Dick, test de fuite...)

Exigences métrologiques : Exactitude et résolution des sondes de température, pression, enregistreurs ; tolérances maximales (par ex. $\pm 0,5$ °C)

Exigences de conformité et de qualité :

- ISO 17665 pour la validation du procédé.
- BPF / EU GMP Annexe 15 pour la qualification.
- Intégrité des données (audit trail, gestion des utilisateurs), enregistrement électronique, imprimante laser intégrer

2- Qualification de conception / Design qualification

La DQ ne comporte pas de tests physiques mais des revues techniques systématiques qui peuvent être formalisées comme des « tests documentaires »

Volume utile de la chambre et Dimensions extérieures ;

Sécurité : verrouillage de porte, soupapes dimensionnées pour les pressions maximales, dispositifs d'arrêt d'urgence

Type d'autoclave correspond au matériel à stériliser

Plan de construction pour préparer le local et les raccordements requis ;

Interface d'affichage et d'acquisition de données intégrant le calcul du Facteur F0 ;

Connexion réseau et Impression des données ;

Capteurs :

Nombre et position des sondes de contrôle et de sécurité.

Spécifications métrologiques (plage, exactitude, incertitude).

3- Qualification d'installation

Ces tests vérifient que tout ce qui est nécessaire au bon fonctionnement métrologique et sécuritaire est présent, correctement installé et documenté

Prérequis :

Approbation du protocole du IQ

Validation des FAT, QC sans réserve

Formation et habilitation du personnel participant à la QI

Inspection visuelle de la chambre : état de surface, drains, joints de porte, absence de corrosion ou défaut visible

Vérification de l'implantation : orientation, dégagements pour maintenance, compatibilité avec flux de personnel et de matières

Installation conforme aux plans signés (PID) et identification du capteur de pression, du type de sondes de température

Identification de chaque composant de l'autoclave (pompe à vide, générateur de vapeur...)

Conformité des raccordements électriques, pneumatiques et hydrauliques (eau adoucie/purifiée) avec une vérification fil à fil

Revue des certificats d'étalonnage des sondes de température, capteurs de pression, enregistreurs (plage, exactitude, incertitude, date, organisme accrédité) et s'assurer que tous les instruments intégrés sont aptes avant d'entamer OQ/PQ

Vérifier la complétude et la conformité de la documentation : Manuel d'utilisation, manuel de maintenance, schémas électriques, pneumatiques et PID

4- Qualification opérationnelle

La OQ démontre que l'autoclave fonctionne correctement selon ses spécifications, en particulier à **vide**, avant de passer à la qualification de performance sur **charges réelles**

Prérequis :

Approbation du protocole du OQ

Validation des FAT, QC et IQ sans réserve

Formation et habilitation du personnel participant à la OQ

La norme ISO 17665-1, relative à la **stérilisation des produits de santé par chaleur humide et aux exigences de développement, de validation et de contrôle de routine des procédés appliqués aux dispositifs médicaux**, préconise de réaliser les vérifications successives suivante :

- a) Une vérification de la mise en fonctionnement (marche/arrêt)
- b) Une vérification de l'enchaînement des étapes de chaque cycle de stérilisation et vérification de l'impression de ces cycles
- c) Des tests de simulation d'événements coupure électrique, panne de vapeur, coupure de l'air comprimé
- d) Une vérification des systèmes de sécurité (boutons d'arrêt d'urgence par exemple)
- e) Une vérification de l'automate de l'autoclave vérification des droits d'accès, vérification de l'audit trail
- f) Test d'étanchéité (test de fuite d'air)

Ce test est utilisé pour démontrer que le débit de la fuite d'air dans la chambre du stérilisateur pendant les phases de vide n'excède pas un niveau empêchant la pénétration de la vapeur d'eau dans la charge

à stériliser, et ne constituera pas un risque potentiel de recontamination de la charge stérilisée pendant le séchage (SN EN 285)

Principe :

Mettre l'autoclave à un niveau de vide défini (par exemple 20 kPa)

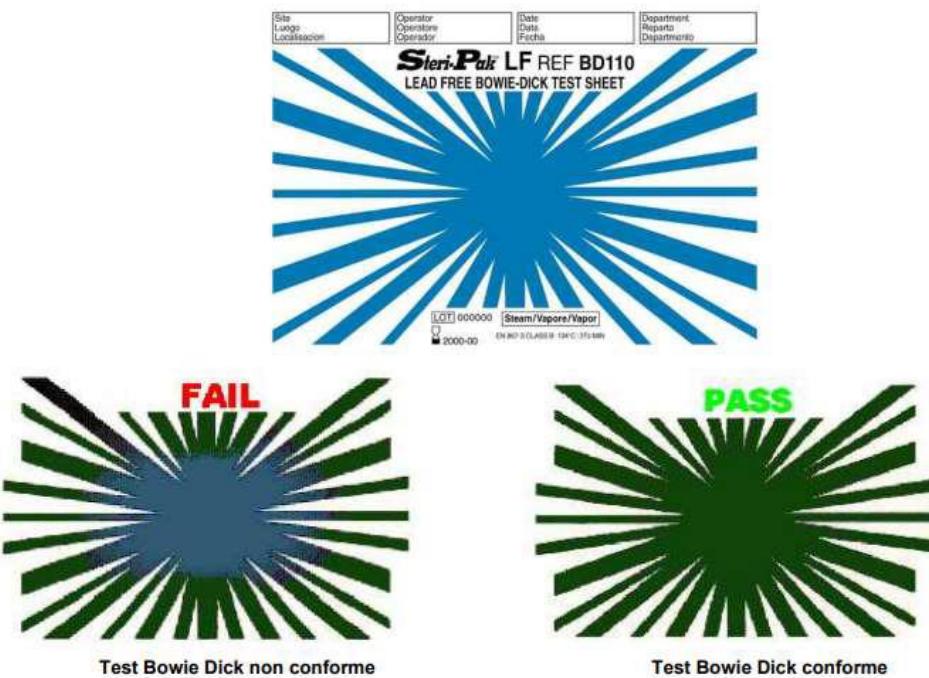
Isoler la chambre et mesurer l'augmentation de pression sur une durée donnée (10 min) en utilisation des manomètres étalonnés

Critères d'acceptation : le taux de montée en pression ne doit pas être supérieur à 0 13 kPa /min (ou 13 mbar/min), sinon rechercher les fuites (joints, brides, vannes) et corriger avant de poursuivre

g) Vérification de la pénétration de la vapeur

Ce test permet de s'assurer de l'efficacité de la pompe à vide (purge totale de l'air et pénétration de la vapeur saturée au sein du paquet test)

Conformément à la norme NF EN 285, il est préconisé d'utiliser des feuilles de test de type Bowie-Dick, c'est-à-dire des feuilles réactives comportant une encre chimique qui change de couleur lorsque l'air a été correctement éliminé de l'enceinte et que la vapeur pénètre de manière satisfaisante



h) Cartographie en température de l'autoclave à vide

Vérifier la répartition de température dans la chambre, à vide, pendant le plateau de stérilisation. Il est effectué trois fois, et à vide, en mesurant la température en différents points de l'autoclave selon un schéma bien défini

Principe :

Positionner un nombre suffisant de sondes étalonnées de type PT100 (par exemple 12 capteurs pour un grand stérilisateur), réparties dans chaque coin de la chambre, au centre, ainsi qu'à proximité de la sonde de température interne de l'autoclave

Lancer au moins 3 cycles identiques à la température cible (121 °C ou 134 °C) pour évaluer la reproductibilité

Paramètres mesurés :

Température de chaque sonde en fonction du temps.

Temps pour atteindre la consigne, temps de plateau, fluctuations.

Critères d'acceptation :

Aucune sonde ne doit être en dessous de la température spécifiée durant la phase de plateau (variation max tolérée de $T \approx 1^\circ\text{C}$).

Écart maximum entre sondes (ΔT_{max}) $\leq 2^\circ\text{C}$

i) Contrôle de la qualité de la vapeur

Ce test repose sur la relation « pression -température » du diagramme de Regnault (graphique qui relie la température, la pression et l'état de la vapeur d'eau)

Sur ce diagramme, on trace la courbe de vapeur saturée : pour chaque température, il y a une pression de saturation correspondante (et inversement).

Si, pour une température donnée, la pression mesurée est inférieure à la pression de saturation, la vapeur est surchauffée (pas idéale pour la stérilisation car elle se condense moins bien).

Si la pression est cohérente avec la température de saturation et qu'il y a peu de gaz non condensables, la vapeur est saturée et donc efficace pour le transfert de la chaleur par condensation.

Ce diagramme permet donc de vérifier rapidement si les couples T/P mesurés dans la ligne vapeur ou dans la chambre correspondante bien à de la vapeur saturée utilisable pour la stérilisation.

Pression effective	Pression absolue	Température °C	Pression effective	Pression absolue	Température °C
Bar	Bar		Bar	Bar	
1,00	2,013	120,42	2,00	3,013	133,69
1,05	2,063	121,21	2,05	3,063	134,25
1,10	2,113	121,96	2,10	3,113	134,82
1,15	2,163	122,73	2,15	3,163	135,36
1,20	2,213	123,46	2,20	3,213	135,88
1,25	2,263	124,18	2,25	3,263	136,43
1,30	2,313	124,90	2,30	3,313	136,98

NB : cet essai doit effectuer lors de la réalisation de la cartographie thermique

j) Test d'efficacité sur flacons d'eau remplis Vérification du facteur de létalité F0

Principe :

Charger l'autoclave avec des flacons d'eau Pour Préparations Injectables (Eau PPI), éventuellement équipés de sondes de température plongeantes (12 thermocouples)

Lancer 3 fois le cycle de stérilisation

Vérifier que le temps à température dans le cœur des flacons (F_0 ou temps plateau) atteint la valeur spécifiée

Principe :

Charger l'autoclave avec des flacons d'eau Pour Préparations Injectables (Eau PPI), éventuellement équipés de sondes de température plongeantes (12 thermocouples)

Lancer 3 fois le cycle de stérilisation

Vérifier que le temps à température dans le cœur des flacons (F_0 ou temps plateau) atteint la valeur spécifiée (le facteur de létalité F_0 est calculé automatiquement par le logiciel de la centrale d'acquisition)

Critère d'acceptation : $F_0 \geq 15$ minutes pour chaque flacon d'eau PPI.

k) Test d'efficacité sur indicateurs microbiologiques :

Ce test permet de vérifier l'efficacité de la stérilisation lorsque l'autoclave est vide

Principe :

Placer des indicateurs biologiques certifiés (ampoules contaminées de 10^6 de Geobacillus stearothermophilus +témoin négatif) dans des positions critiques de la chambre ou de charges tests

Réaliser 3 fois le cycle de stérilisation

Incuber les indicateurs avec le témoin positif certifié à la consigne d'incubation (55 °C durant 48 heures)

Vérifier que le temps à température dans le cœur des flacons (F_0 ou temps plateau) atteint la valeur spécifiée (le facteur de létalité F_0 est calculé automatiquement par le logiciel de la centrale d'acquisition)

Critère d'acceptation : $F_0 \geq 15$ minutes pour chaque flacon d'eau PPI.

Absence de croissance (tous les indicateurs négatifs) pour les paramètres de cycle choisis. Toute croissance impose une analyse de cause et une révision du barème ou de la configuration de charge

Trouble du milieu nutritif pour le témoin positif

5. Qualification de performance

La **PQ** démontre que le procédé validé stérilise efficacement les **charges** représentatives dans les conditions réelles d'utilisation et qu'il est capable d'atteindre le **NAS** requis pour la charge concernée de manière reproductible

Prérequis :

Approbation du protocole du PQ

Validation des FAT, QC, IQ et PQ sans réserve

Formation et habilitation du personnel participant à la OQ

Etalonnage des instruments de mesure

Lancer 3 cycles de stérilisation avec la charge maximale et pour chaque cycle réaliser les tests suivants :

- a) Vérification de la valeur stérilisatrice F_0
- b) Vérification de l'efficacité sur indicateurs microbiologiques
- c) Evaluation de la siccité de la charge

Contrôles de routine Etanchéité et Bowie Dick

6. Tests de routine et requalification

En plus d'IQ/OQ/PQ initiaux, les bonnes pratiques applicables des tests réguliers pour garantir le maintien des performances

Tests journaliers / hebdomadaires

Test Bowie-Dick : souvent réalisé quotidien avant les cycles de charge,

Test d'étanchéité (fuite d'air) : quotidienne ou hebdomadaire selon politique qualité

Requalification de performance : afin de s'assurer de l'efficacité de l'autoclave après une durée d'utilisation

Etalonnage des capteurs de température et de pression erreurs à considérer

Test de fuite d'air

Test Bowie Dick

Cartographie thermique une fois pour chaque cycle

Vérification de la valeur stérilisatrice F 0

Vérification de la stérilisation grâce à des indicateurs biologiques, une fois en charge maximale

Evaluation de la siccité de la charge, une 01 fois en charge maximale

Référence :

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

NF EN 285 : Stérilisation - Stérilisateurs à la vapeur d'eau - Grands stérilisateurs

NF EN 13060+A1 : Petits stérilisateurs à la vapeur d'eau

BPF, Annexe 15 : qualification et validation

Photos générées par intelligence artificielle