

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



**Bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles  
exigences réglementaires, maîtrise du risque et innovation  
industrielle**



**L' autoclave et les mathématiques**

**« Marie Curie montrait que la rigueur scientifique sauve des vies ; stériliser un médicament est un exemple de cette rigueur. »**

**Dr Musnaoui Thami**

**Pharmacien d'industrie , spécialiste en technologie pharmaceutique ULB , enseignant**

**Avec la collaboration du Professeur Cherrah -Université Abulcasis Rabat**

**Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025**

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



**Avec gratitude envers le Professeur Y.Cherrah pour sa contribution et expertise scientifique à cette présentation sur les bonnes pratiques de stérilisation.**

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



# Sommaire de la Conférence

**De la théorie au désastre :**

***Pourquoi la stérilisation est l'épine dorsale de la pharmacie moderne***

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتقويم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



- Introduction et contexte historique
- Objectifs
- Références clés (EU GMP Annex 1, OMS, FDA)
- Principes fondamentaux
- **Gestion du risque et traçabilité**
- Exigences pour la production aseptique
- Classification des zones propres
- Maîtrise de l'environnement
- Personnel
- Équipements et locaux
- Procédés aseptiques
- Validation des procédés
- Validation et qualification - IQ/OQ/PQ, bio-indicateurs

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



- Maîtrise des procédés de stérilisation
- Contrôles qualité
- Gestion des déviations et CAPA
- Écarts typiques observés
- Tendances et innovations
- Contrôle et assurance qualité
- L'inspection
- Innovations et technologies émergentes
- Conclusion
- Quatre exemples pratiques de déviations / **incidents et actions correctives**

**Stérilisation par autoclave : les mathématiques qui transforment un cycle thermique en acte de stérilisation fiable PNS, D , Z, LT ,F<sub>0</sub>**





## Introduction

La stérilité d'un médicament, c'est la ligne invisible entre la guérison et le drame.

- En 1930, à Lübeck, un vaccin BCG contaminé a infecté 251 nourrissons.
- En 2012, aux États-Unis, la contamination fongique du centre NECC a provoqué des dizaines de décès.

Ces événements ont forgé une certitude :

**La stérilité ne se teste pas, elle se construit.**

Les Bonnes Pratiques de Fabrication — les BPF — sont aujourd'hui le cœur de cette construction, encadrées par l'Annexe 1 européenne, l'OMS et la FDA.

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Objectifs

- Comprendre les exigences réglementaires spécifiques aux produits stériles.
- Identifier les points critiques de contrôle lors d'une inspection.
- Analyser les écarts typiques et les attentes réglementaires.
- Renforcer l'approche basée sur le risque et la qualité.

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتقويم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Références clés

- EU GMP, Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products (2022)
- OMS – Bonnes pratiques de fabrication des produits stériles (WHO TRS 1025, Annex 6)
- FDA 21 CFR Parts 210/211  
Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing (2023)
- Directive 2003/94/CE et Règlement (UE) 2021/1243
- **ICH Q9 / Q10 : Quality Risk Management & Pharmaceutical Quality System**
- PIC/S PE 009-17 – Guide to GMP for Medicinal Products  
PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PE 009-17 (Annexes) 25 August 2023
- ISPE Baseline Guide Volume 3 – Sterile Product Manufacturing  
International Society for Pharmacoepidemiology
- SFSTP / SF2S – Guides de stérilisation et validation

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Contexte et statut réglementaire

- La révision de l'Annexe 1 a été publiée par la European Commission le **25 août 2022**.
- Le texte est entré en application (pour la majorité des dispositions) le **25 août 2023**.
- Une disposition spécifique (section 8.123 – transfert/chargement lyophilisateurs) a un délai prolongé jusqu'au **25 août 2024**.
- Cette annexe s'applique à tous les produits stériles fabriqués dans l'UE, et aussi aux produits fabriqués à l'extérieur mais destinés à l'UE.
- Elle intègre les principes de la ICH Q9 (Quality Risk Management) et de la ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System)



## Principes fondamentaux

Stérilité = absence **totale** de micro-organismes viables?.

Processus critique : aucune étape de fabrication ne doit introduire de contamination.

Concept clé : Maîtrise du risque microbiologique et particulière.??

**L'inspecteur doit évaluer la robustesse du système qualité global, pas seulement les résultats**



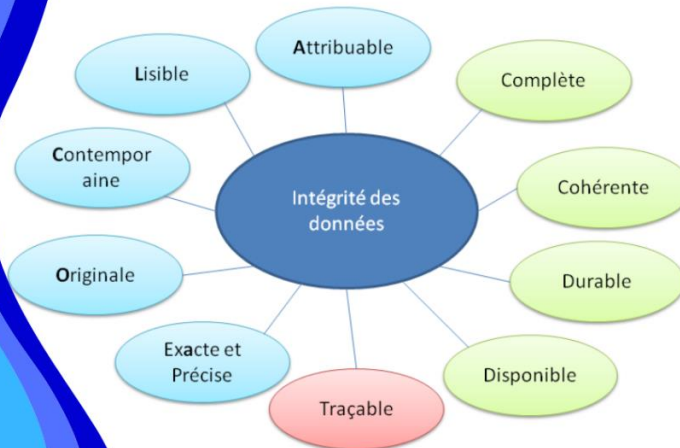
## Gestion du risque et traçabilité

L'approche Quality Risk Management (ICH Q9) **identifie et gère les risques critiques.**

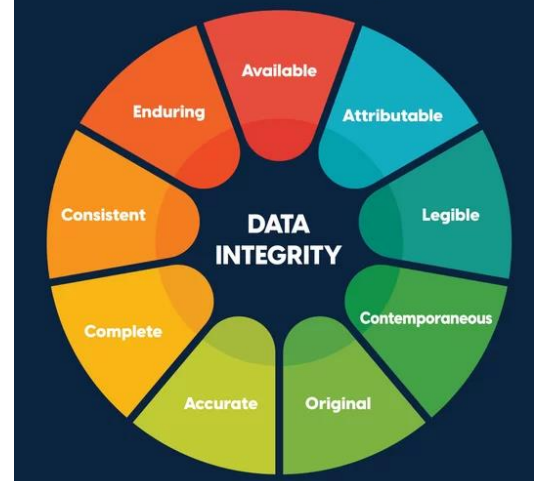
➤ Les déviations doivent être analysées, documentées et corrigées rapidement.

La traçabilité électronique et la Data Integrity (ALCOA+) garantissent la fiabilité des données.

### Principes ALCOA++



### ALCOA+ Principles



# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

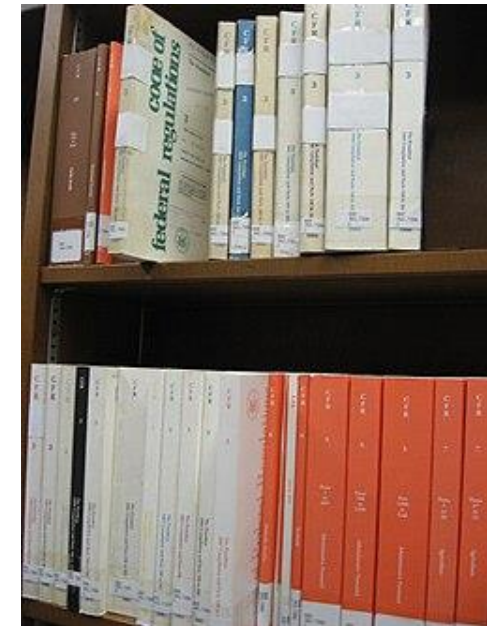
Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



Ces documents définissent les exigences pour la production aseptique

- ✓ La qualification des équipements
- ✓ **La formation du personnel**
- ✓ La maîtrise de l'environnement.

Code of Federal Regulations



**La conformité repose sur la culture qualité, pas seulement la documentation.**

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



## Classification des zones propres

Numéro de classification ISO	0.1 µm*	0.2 µm	0.3 µm	0.5 µm	1 µm	5 µm
ISO classe 1	10	2				
ISO classe 2	100	24	10	4		
ISO classe 3	1 000	237	102	35	8	
ISO classe 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO classe 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO classe 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO classe 7				352 000	83 200	2 930
ISO classe 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO classe 9				35 200 000	8 320 000	293 000

\*µm = micromètre



### Classification des zones propres

Classe d'espace	Nombre maximal de particules par m <sup>3</sup> , égal ou supérieur à la taille indiquée dans le tableau			
	État de repos		En Activité	
	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm
<b>A</b>	3.520 ISO 5	Pas d'indication	3.520 ISO 5	Pas d'indication
<b>B</b>	3.520 ISO 5	Pas d'indication	352.000 ISO 7	2.930
<b>C</b>	352.000 ISO 7	2.930	3.520.000 ISO 8	29.300
<b>D</b>	3.520.000 ISO 8	29.300	Non défini	

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Maîtrise de l'environnement

- Flux laminaire et pression différentielle.
- HEPA **H14** : test d'intégrité périodique.
- Monitoring particulaire et microbiologique (viables / non viables).
- Fréquence et justification documentée.

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Classification selon la norme EN 1822

La norme EN 1822-1:2019 définit plusieurs classes de filtres HEPA et ULPA, en fonction de leur efficacité globale et locale à capturer les particules fines (généralement autour de 0,1 à 0,3 micron) :

Classe	Efficacité globale minimale	Efficacité locale minimale
H13	≥ 99,95 %	≥ 99,75 %
H14	≥ 99,995 %	≥ 99,975 %
U15	≥ 99,9995 %	≥ 99,9975 %
U16	≥ 99,99995 %	≥ 99,99975 %
U17	≥ 99,999995 %	≥ 99,9999 %

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Personnel

- Formation et requalification régulières.
- Simulation aseptique (media fill) = outil clé d'évaluation.
- Tenue stérile : enfilage en séquence validée
- Qualification du personnel, traçabilité des habilitations.
- Observation directe des pratiques.

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Équipements et locaux

- Validation et requalification des équipements critiques.
- Nettoyage et désinfection : rotation des agents, validation d'efficacité.
- Matériaux adaptés (lisses, non poreux).
- Gestion des flux et zoning

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Procédés aseptiques

- Préparation des solutions stériles.
- **Filtration stérilisante** (0,22  $\mu\text{m}$ ) : tests d'intégrité pré- et post-filtration.
- Remplissage aseptique sous grade A.
- Stérilisation terminale (**autoclave**, chaleur sèche, etc.).



## Détail des **grades (classes)** pour les préparations stériles

Grade / Classe	Niveau de propreté	Exemples d'usage
A	Très haute stérilité (zone critique)	<b>Remplissage aseptique, opérations ouvertes</b>
<b>B</b>	Environnement immédiat autour du grade A	Préparation stérile, habillage
C	Préparation de solutions avant stérilisation	Zone propre
D	Préparation initiale des matières premières	Zone contrôlée



## Formes stériles (préparations aseptiques)

Nécessitent un environnement **contrôlé classé A à D**

Forme galénique	Exemples	Classe environnementale requise	Remarques
<b>Solutions injectables (IV, IM, SC)</b>	<b>Vaccins, antibiotiques injectables</b>	<b>Grade A (opération) / B (environnement)</b>	<b>Fabrication en zone à flux laminaire.</b>
<b>Poudres pour injection (reconstitution)</b>	Ceftriaxone, Pénicilline G	<b>Grade A / B</b>	Conditionnement aseptique.
<b>Solutions pour perfusion</b>	Sérum glucosé, NaCl 0.9%	<b>Grade A / B</b>	Stérilité totale exigée.
<b>Collyres stériles (ophtalmiques)</b>	Collyre antibiotique	<b>Grade A (remplissage) / C (préparation)</b>	Zone aseptique obligatoire.
<b>Préparations ophtalmiques semi-solides</b>	Pommade ophtalmique	<b>Grade A / C</b>	Manipulation aseptique.
<b>Solutions d'irrigation</b>	Sérum physiologique stérile	<b>Grade C (préparation) / A (remplissage)</b>	Contrôle particulière strict.

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Peuvent être préparées dans des zones non classées ou contrôlées (Grade D ou zone propre).

Forme galénique

Exemples

Classe environnementale  
requis

Remarques

Comprimés, gélules,  
poudres

Paracétamol®, ibuprofène

Zone propre / non classée

Préparation à sec ; pas de  
contamination microbienne  
critique.

Sirops et solutions orales

Sirop pour la toux

Zone propre (Grade D)

Nettoyage et filtration avant  
conditionnement.

Crèmes, pommades, gels  
(non stériles)

Crème hydratante,  
pommade antiseptique

Grade D

Contrôle de la  
contamination microbienne.

Suppositoires, ovules (non  
stériles)

Suppositoire de glycérine

Zone propre (Grade D)

Hygiène renforcée, pas d'air  
stérile requis.

Formes topiques (cutanées,  
nasales, auriculaires)

Crème corticoïde, spray  
nasal

Zone propre / Grade D

Prévention des  
contaminations croisées.

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Résumé pratique

### Type de préparation

Préparations **injectables**

Préparations **ophtalmiques**

Préparations **pour perfusion**

Préparations **semi-solides stériles**

Préparations **non stériles orales**

Préparations **topiques non stériles**

### Exemple

Antibiotiques, vaccins

Collyres, pommades oculaires

Sérums, solutions nutritives

Gel ophtalmique

Comprimés, sirops

Crèmes, pommades

### Classe requise

A / B

A / C

A / B

A / C

D / non classé

D?????

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Procédés aseptiques :

- Ce sont les méthodes utilisées pour préparer des médicaments injectables sans introduire de micro-organismes.
- L'objectif est de maintenir la stérilité des produits pendant tout le processus de fabrication.
- Exemple : remplissage aseptique des flacons.

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Conditions aseptiques

La filtration stérilisante ne tue pas les micro-organismes :

Il faut donc réaliser toutes les opérations **en environnement stérile contrôlé** :

- Zone **de grade A** (poste à flux laminaire)
- Personnel formé aux BPF
- Contrôle de l'air, des surfaces et des équipements

Dr Musnaoui Thami

Congrès Internationale Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتقويم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat

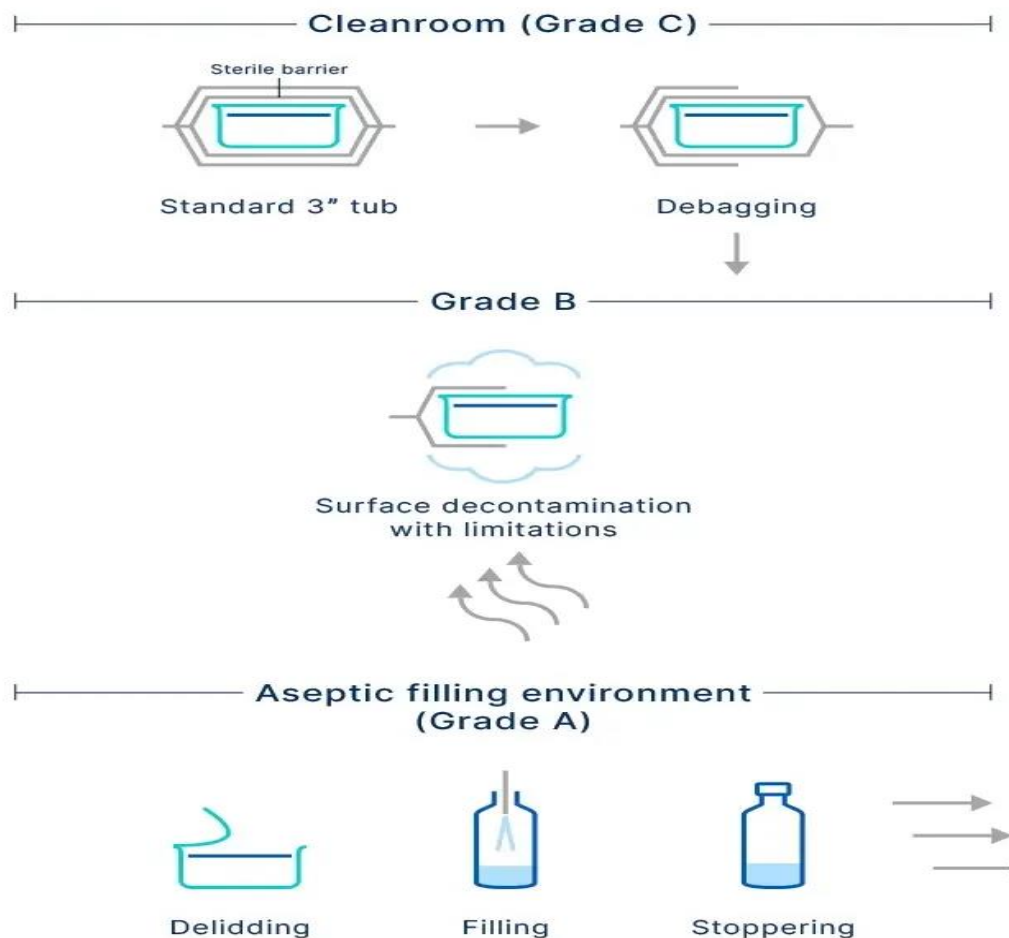


## Grade A

Un maximum de 3 520 particules de 0,5 micron ou plus par mètre cube d'air, tant en conditions de fonctionnement qu'à l'arrêt

Un flux d'air unidirectionnel (flux laminaire) pour minimiser la contamination croisée.

Une pression positive pour empêcher l'entrée de contaminants extérieurs.



Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

**12** Congrès  
**ÉME** National  
de Stérilisation  
www.smste.ma

**SMS** الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



# Procédés aseptiques La filtration stérilisante L'Eau pour Préparation Injectable (EPI)

Il y a un lien direct entre ces trois éléments, et ils concernent tous la **stérilisation et la préparation de produits injectables en industrie pharmaceutique.**

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



## Conditions aseptiques :

**La filtration stérilisante** a pour but d'éliminer **tous les micro-organismes viables** (bactéries, levures, moisissures) d'une solution **sans altérer ses propriétés physicochimiques**.

Elle est utilisée **quand la stérilisation par chaleur (autoclave, chaleur sèche)** n'est pas possible, par exemple pour :

- Solutions contenant des protéines ou des enzymes (vaccins, anticorps monoclonaux)
- Médicaments thermolabiles (certaines solutions injectables, collyres, sérums)

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Filtration stérilisante des médicaments

Conditions environnementales :

Étape	Grade requis	Justification
Préparation de la solution avant filtration	Grade C	Solution non encore stérile, préparation contrôlée
Filtration stérilisante et remplissage aseptique	Grade A (poste à flux laminaire) dans environnement de grade B	Zone aseptique à très haut risque de contamination
Contrôles et connexions stériles (raccordement de filtre, tuyauterie, réservoirs)	Grade A/B	Maintien de la stérilité du système
Conditionnement final après stérilisation terminale	Grade C/D selon le risque	Produit déjà stérilisé



## Validation et intégrité du filtre

Selon la Pharmacopée Européenne (Chapitre 5.1.1 et Annexe 1 BPF) :

- La validation microbiologique doit démontrer la capacité du filtre à retenir *Brevundimonas diminuta* (microbe de référence de 0,3 µm).
- Un test d'intégrité (avant et après filtration) est obligatoire pour s'assurer que le filtre n'a pas été endommagé.
- ◆ Exemples : test de point de bulle, test de diffusion, test de pression de maintien.

**12** Congrès  
**ÉME** National  
de Stérilisation  
[www.smste.ma](http://www.smste.ma)

**SMS** الجمعية المغربية للتعقيم  
**Société Marocaine**  
**De Stérilisation**

**Les 23 et 24 Octobre 2025**

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



# L'Eau pour Préparation Injectable (EPI)

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Références réglementaires

- Pharmacopée Européenne – Monographie 0169 : Eau pour préparations injectables
- Ph. Eur. Chap. 2.2.44 : Conductivité
- Ph. Eur. Chap. 2.6.14 : Endotoxines bactériennes
- BPF – Annexe 1 (2024) : Chapitres sur l'eau et les utilitaires critiques
- ICH Q7 et Q9 : Bonnes pratiques et gestion du risque qualité

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



## l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF, 2024), sur les conditions de fabrication et de contrôle de l'EPI.

L'Eau pour Préparation Injectable (EPI) est une eau **hautement purifiée**, destinée à la préparation des solutions injectables et d'autres produits parentéraux, **avant stérilisation finale**.

Elle doit être :

- **Exempte de pyrogènes** (notamment d'endotoxines bactériennes),
- **Stérile** (ou stérilisée avant usage),
- **Chimiquement pure**, sans contamination organique ou minérale.



## Fabrication de l'EPPI (Eau pour Préparations Injectables)

### ► Conditions environnementales requises :

Étape	Zone / Grade	Exigences principales
Production (distillation ou osmose inverse)	Pas de grade spécifique imposé, mais local <b>de type industriel contrôlé</b> (propre, fermé, matériaux compatibles avec l'eau purifiée)	Surfaces lisses, pas de contamination particulaire, contrôle T°C et humidité
Stockage et distribution (boucle WFI)	Environnement <b>propre de grade D minimum</b> , avec système fermé et pressurisé	Boucle à $\geq 80$ °C ou désinfection périodique
Prélèvement / point d'usage (si utilisé pour préparation stérile)	Zone de <b>grade C minimum</b> , ou <b>grade A/B</b> si usage direct pour opérations aseptiques	Point d'usage muni de filtre stérile (0,22 $\mu$ m)



## Méthodes de production autorisées

Selon la **Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 0169)** :

Deux procédés sont admis :

**1. Distillation** (méthode classique)

**2. Procédés à membrane :**

1. Osmose inverse double passage (RO x2)
2. Électrodéionisation (EDI)
3. Ultrafiltration (UF)

*(à condition qu'ils garantissent une qualité équivalente à la distillation)*

**Exigence clé :**

L'ensemble du système de production doit **empêcher la contamination microbologique** et la **formation de biofilm**.



## Ultrafiltration (UF)

L'**ultrafiltration** est un procédé de **filtration membranaire à pression** qui permet de **séparer les particules, les colloïdes, les bactéries et les endotoxines** d'une solution aqueuse ou d'un produit liquide.

- Elle utilise une **membrane semi-perméable** avec une taille de pores généralement **0,01 à 0,1 micron**.
- Contrairement à la filtration microbienne ( $0,2 \mu\text{m}$ ), elle **retient également certaines macromolécules** comme les protéines ou les polysaccharides.



## CIP & SIP dans l'industrie pharmaceutique

Les procédés **CIP (Cleaning In Place)** et **SIP (Sterilization In Place)** sont deux opérations **essentielles pour garantir la stérilité et la qualité** des médicaments stériles, notamment dans les **systèmes fermés** (cuves, tuyauteries, boucles d'eau, filtres...).

### **Objectif :**

Éliminer **tous les résidus de produits, contaminants microbiens et particules** entre deux cycles de production.



## Étapes typiques d'un cycle CIP

Étape	Description	Exemple
1. Rinçage préliminaire	Élimine les résidus visibles avec de l'eau purifiée	Eau purifiée à température ambiante
2. Lavage alcalin	Dégradation des graisses et dépôts organiques	Solution de soude (NaOH 1–2 %)
3. Rinçage intermédiaire	Élimine les restes de solution alcaline	Eau purifiée
4. Lavage acide (si nécessaire)	Élimine les dépôts minéraux	Acide nitrique ou phosphorique dilué
5. Rinçage final	Rinçage complet à l'eau purifiée	Jusqu'à obtention d'un pH neutre

- **Totalement automatisé et contrôlé (température, débit, concentration, temps).**
- **Empêche la contamination croisée entre deux productions.**
- **Utilisé dans : fabrication stérile, équipements d'EPI, cuves de formulation, réacteurs, etc.**

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتقويم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Exemple de séquence automatique CIP (programmée)

1. Rinçage initial – 5 min – eau purifiée 25 °C
2. Lavage alcalin – 30 min – NaOH 1 %, 70 °C
3. Rinçage intermédiaire – 10 min – eau purifiée
4. Lavage acide – 20 min – HNO<sub>3</sub> 0,5 %, 60 °C
5. Rinçage final – 15 min – WFI 25 °C
6. Vidange + séchage à l'air stérile / SIP vapeur

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



## Étapes typiques d'un cycle SIP

Étape	Description	Paramètres typiques
1. Préparation	Purge de l'air, fermeture des vannes, vérification du système	—
2. Injection de vapeur pure	Montée en température et stérilisation	121 °C pendant 15 à 30 min
3. Maintien de la température	Temps de contact stérilisant	121 °C stable
4. Refroidissement contrôlé	Évacuation de la vapeur et retour à température ambiante	< 25 °C
5. Vérification finale	Contrôle de température et pression	Enregistrement automatisé

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتقويم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Caractéristiques :

- Utilise de la **vapeur propre** (vapeur stérile condensable).
- Totalelement **automatisé** et intégré aux systèmes CIP.

## Application dans la fabrication pharmaceutique

Domaine

**Médicaments stériles**

**Eau pour Préparations Injectables (EPI/WFI)**

**Production aseptique**

**Industrie biotechnologique**

Application du CIP/SIP

**Cuves, mélangeurs, tuyauteries, remplisseuses**

Boucles d'eau, réservoirs, échangeurs thermiques

Lignes de remplissage, fermenteurs, systèmes de transfert

Fermenteurs, bioréacteurs, filtres

Objectif principal

**Prévenir toute contamination microbienne**

Maintenir la qualité stérile et apyrogène

Assurer la stérilité continue du procédé

Garantir la pureté microbiologique

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## CIP

Nettoyage (élimine les salissures)

Eau + détergents (NaOH, acides)

But : propreté chimique

Étape préalable au SIP

Contrôle de pH, conductivité

## SIP

Stérilisation (détruit les germes)

Vapeur pure (121°C)

But : stérilité microbologique

Étape finale avant production

Contrôle température, pression

## Normes et BPF concernées

- **Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF / GMP)** — Annexes 1 et 15
- **Pharmacopée Européenne** : monographie sur l'Eau pour Préparations Injectables (EPI)
- **ISO 14644-1** : classification des salles propres
- **ICH Q7, Q9** : validation et gestion des risques qualité

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Surveillance et validation

### a) Validation initiale

- Qualification du système (IQ/OQ/PQ)
- Cartographie thermique
- Étude microbiologique de stabilité

### b) Surveillance continue

- Mesure **en ligne** : conductivité, TOC, température
- Contrôle **régulier** : charge microbienne et endotoxines
- Enregistrement **informatique sécurisé (Data Integrity)**

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Points de vigilance

- Tous les équipements doivent être **désinfectables et stérilisables** (SIP/CIP).
- Le **personnel** opérant en A/B doit être **hautement formé et habilité**.
- La **surveillance environnementale** (particules, microbiologie, pression) doit être **documentée en continu**.

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Références réglementaires

- **Annexe 1 des BPF de l'UE (2024)** – Fabrication de médicaments stériles
- **Pharmacopée Européenne**, chap. 5.1.1 : Méthodes de stérilisation
- **ISO 14644-1 / 2** : Classification et surveillance des salles propres
- **ICH Q7 / Q9** : Bonnes pratiques et gestion du risque qualité

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

**12** Congrès  
**ÉME** National  
de Stérilisation  
www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat







***Les valeurs critiques derrière chaque  
médicament stérile  
D-Z-F<sub>0</sub>***

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



## « DES CHIFFRES QUI SAUVENT :

### *Les valeurs critiques derrière chaque médicament stérile*

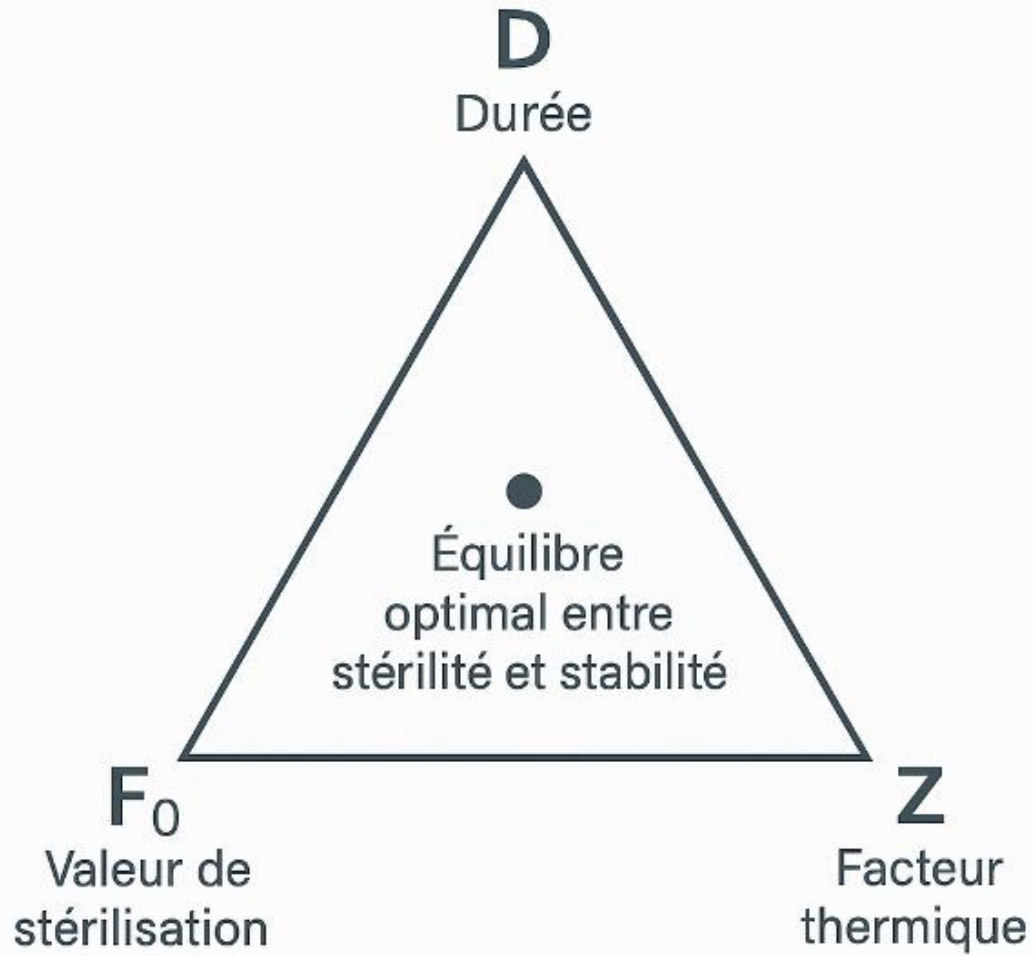
Produit	 D121 (min)	 Z (°C)	 F <sub>0</sub> Cible (min)	 Enjeux Clés
Eau pour injection	1,5 – 3,0	10	≥ 12	Stérilité terminale obligatoire!
Glucose/NaCl	1,0 – 2,5	10	≥ 12	Risque pyrogène élevé ⚠
Antibiotiques	0,1 – 0,5	8 – 10	≤ 5	Lyophilisation préférée 💊
Vitamines injectables	0,05 – 0,3	7 – 10	1 – 5	Fragilité thermique extrême 🔥
Émulsions lipidiques	0,2 – 0,6	10	6 – 12	Stabilité physico-chimique ⚠



## Validation des procédés

- Media Fill : simulation aseptique → démonstration de la maîtrise du processus.
- Validation de nettoyage : absence de résidus chimiques et microbiens.
- Validation de stérilisation : cycles conformes, mapping thermique, **F<sub>0</sub>**.

$$F_0 = \Delta t \sum 10^{\frac{T-121}{z}}$$



Dr Musnaoui Thami

Congrès Internationale Rabat 23-24 Octobre 2025



## Validation et qualification

Les études de pénétration vapeur et la distribution de chaleur garantissent l'efficacité de la stérilisation.

- ❖ Les bio-indicateurs permettent de vérifier la destruction microbienne.
- ❖ La qualification des équipements et des procédés assure une production reproductible et conforme aux normes.



## Maîtrise des procédés de stérilisation

La stérilisation terminale comprend vapeur, chaleur sèche, rayonnement et filtration stérilisante.

Les procédés aseptiques incluent

- la filtration,
- le remplissage aseptique et la lyophilisation.

La validation comprend

IQ, OQ, PQ

Le suivi des bio-indicateurs tels que *Geobacillus stearothermophilus*.

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Contrôles qualité

- Contrôle de stérilité (Ph. Eur. 2.6.1).
- Test d'endotoxines bactériennes.
- Contrôle particulaire (USP <788>).
- Analyse des tendances du monitoring environnemental

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Gestion des déviations et CAPA

- Documentation immédiate et complète.
- Analyse de cause racine (5 pourquoi / Ishikawa).
- CAPA validée pour efficacité.

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



## Écarts typiques observés

- Absence de justification scientifique de certaines pratiques.
- Nettoyage ou désinfection non validés.
- Tests d'intégrité de filtres manquants.
- Mauvaise traçabilité des lots ou des interventions.
- Personnel non qualifié pour interventions aseptiques

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتقويم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Tendances et innovations

- Isolateurs, RABS : réduction du risque humain.
- Monitoring en continu (PAT, Data integrity).
- Approche QRM (Quality Risk Management).
- Inspection basée sur la performance et la science.

**RABS signifie « Restricted Access Barrier System » (système de barrière d'accès restreint)**

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Contrôle et assurance qualité

Contrôles en cours de production : bioburden, intégrité des filtres, endotoxines.

Contrôle final : **test de stérilité selon Ph. Eur. 2.6.1**, test LAL pour les endotoxines.

La libération paramétrique peut remplacer certains tests si le procédé est bien maîtrisé.

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



## L'inspection

L'inspection des produits stériles exige rigueur, expertise et impartialité.

- La conformité repose sur la culture qualité, pas seulement la documentation.
- Objectif ultime : protéger le patient à chaque étape.

**12** Congrès  
**ÉME** National  
de Stérilisation  
[www.smste.ma](http://www.smste.ma)

**SMS** الجمعية المغربية للتعقيم  
**Société Marocaine**  
**De Stérilisation**

**Les 23 et 24 Octobre 2025**

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Innovations et technologies émergentes

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



Futur – IA + IoT

- Surveillance continue
- **Prédiction des défaillances**
- Alerte en temps réel

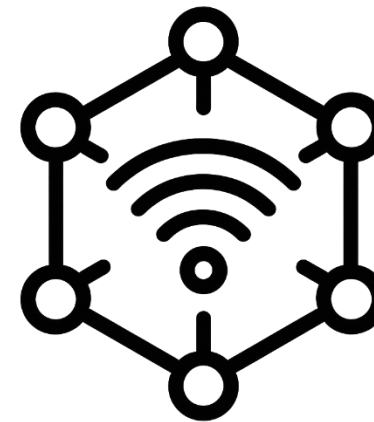
« L'art de la prédiction est une chose difficile — surtout lorsqu'elle concerne le futur. »  
— Niels Bohr



## Industrie 4.0 : quelles intelligences intégrer ?

L'intégration de l'intelligence dans les autoclaves dans le cadre de l'industrie 4.0 vise à améliorer

- L'efficacité opérationnelle,
- La productivité
- La sécurité des processus.



# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Qu'est-ce que le plasma froid (Cold Plasma) ?

Le **plasma froid** est un gaz partiellement ionisé à **température ambiante**.

Il génère différentes espèces réactives telles que :

- Les **RONs** (Reactive Oxygen and Nitrogen Species),
- Les **ions**,
- Les **électrons**,
- Parfois des **rayonnements ultraviolets**.

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



Futur – Plasma froid  
Alternative prometteuse  
Adaptée aux produits sensibles à la chaleur



## Avant de conclure définitivement, rappelons brièvement les points essentiels...

L'inspection des produits stériles exige rigueur, expertise et impartialité.

- La conformité repose sur la culture qualité, pas seulement la documentation
- Stérilité = intégrité du procédé + rigueur du personnel.
- Les BPF doivent être vivantes : Evaluation continue des risques, formation permanente, et innovation responsable.

**La maîtrise de la stérilité n'est pas une option, mais la condition même de la sécurité du patient.**

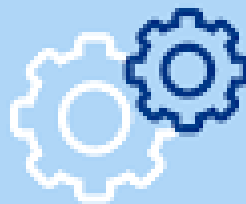
# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine Dentaire de Rabat



## CAS PRATIQUE

# Actions correctives

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



## 1. Vaccination contre la tuberculose – Lübeck (1930)

- **Cas** : 251 nourrissons infectés par *M. tuberculosis* après contamination du vaccin BCG.
- **Cause** : **Confusion** de souches et absence de contrôle microbiologique.
- **Actions correctives** : Création de laboratoires de contrôle indépendants et mise en place des premières BPF



## Stéroïdes contaminés par *Exserohilum rostratum*

### 2. Contamination fongique – NECC (États-Unis, 2012)

- **Cas** : Plus de 750 cas de méningite dus à des lots de stéroïdes contaminés par des moisissures.
- **Cause** : Non-respect des conditions aseptiques, absence de validation environnementale.
- **Actions correctives** : Renforcement des inspections FDA, révision de l'Annex 1 et des procédures de contrôle

**Un centre non inspecté est un risque pour toute une population**

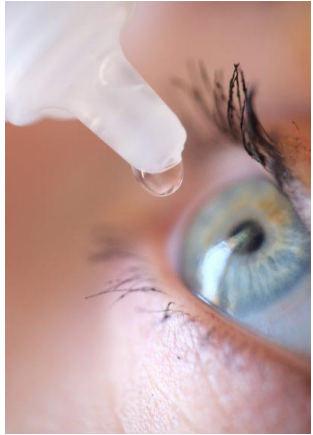


### 3. Épidémie d'*E. coli* O104:H4 – Allemagne (2011)

- **Cas** : Épidémie alimentaire via des graines germées contaminées.
- **Cause** : Traçabilité insuffisante et contamination croisée.
- **Actions correctives** : Amélioration des contrôles HACCP et de la traçabilité fournisseurs.

#### Hazard Analysis Critical Control Point

Analyse des dangers et Points Critiques pour leur maîtrise



## Une infection ophtalmique à partir d'un produit stérile ? C'est possible.

### 4. Inde, 2023

– Gouttes ophtalmiques contaminées

Distribution mondiale d'un collyre stérile contenant une souche de *Pseudomonas aeruginosa*.

Résultat : cécité, infections sévères, décès aux États-Unis.

**Un simple manquement au rinçage des flacons ou au contrôle microbiologique, et l'irréparable survient .....CIP**



## 5. Cas “LE” (lot d’injectables contaminé, cas interne industriel)

- Cas : Détection de particules et contamination microbiologique dans un lot d’injectables.
- Cause : **Mauvaise maintenance de l’autoclave** et dérive de calibration.
- Actions correctives : Arrêt de production, requalification des équipements, formation du personnel, renforcement du monitoring.

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Qui est responsable ?

- Fabricants?
- Sous-traitants?
- Autorités sanitaires ?
- Manque de culture qualité ?

Dr Musnaoui Thami

Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Message final

- Le processus de stérilisation, souvent perçu comme une routine, est en réalité **un art de rigueur et de précision.**
- Chaque échec est une leçon... mais une leçon que l'industrie pharmaceutique ne peut pas se permettre de répéter.
- **La stérilité ne se voit pas, ne se sent pas...**

**12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation**  
www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine De Stérilisation

**Les 23 et 24 Octobre 2025**

Faculté de Médecine Dentaire de Rabat



**Stérilisation par autoclave : les mathématiques qui transforment un cycle thermique en acte de stérilisation fiable PNS, D , Z, LT ,F0**

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



# L autoclave et les mathématiques

Nous ne cherchons pas l'impossible "stérilité absolue".

Nous cherchons à **réduire mathématiquement le risque à un niveau infinitésimal.** »

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine De Stérilisation

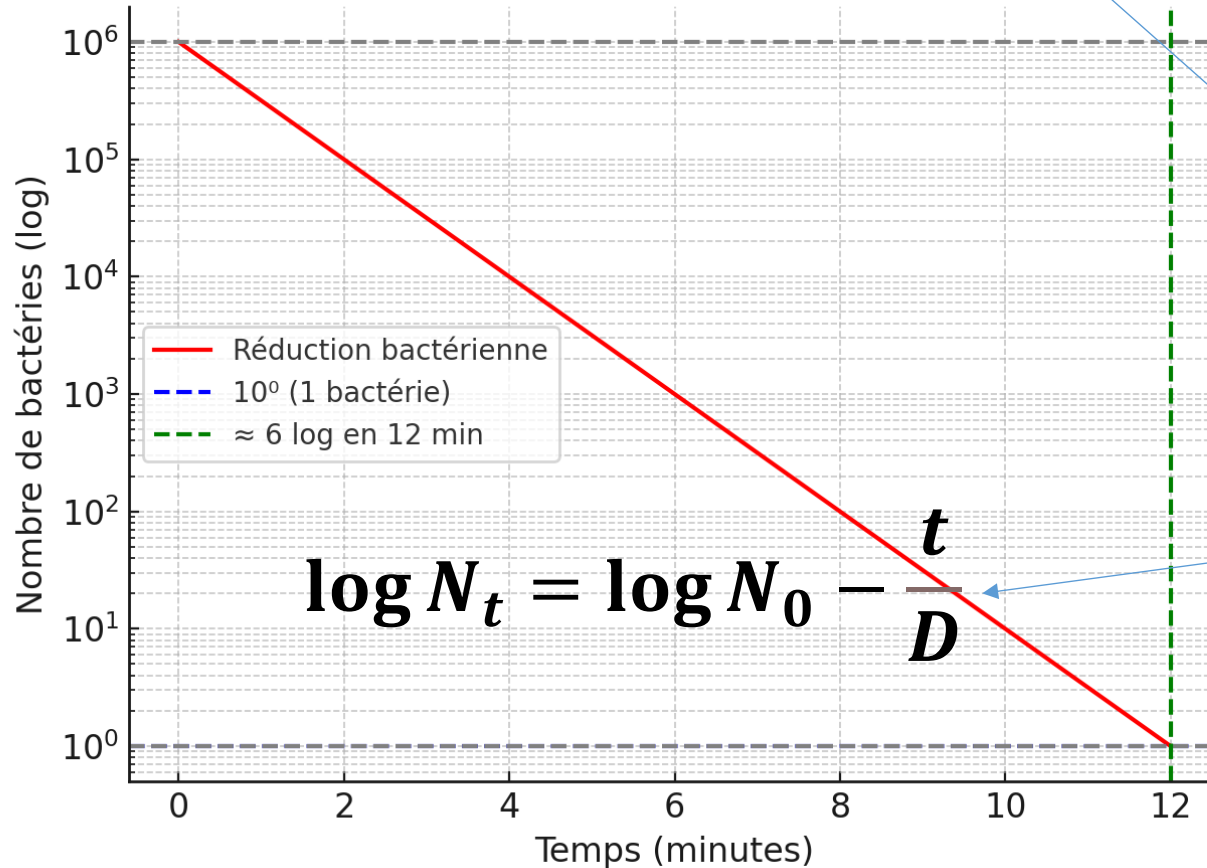
Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine Dentaire de Rabat



$$N_t = N_0 \times e^{-kt}$$

Réduction logarithmique (6 log)



$$\frac{dN}{dt} = -kN$$

Après intégration

$$\int \frac{dN}{N} = \int -k dt$$

$$\log N_t = \log N_0 - kt$$

$$K = \frac{1}{D}$$

vitesse 1/t



## La probabilité qu'un produit soit stérile ?

SAL : Sterility Assurance Level = NAS =  $10^{-6}$

Probabilité  $\leq 1$  sur 1 000 000

$$P_{\text{stérile}} = 1 - 10^{-\text{SAL}}$$

$$P_{\text{stérile}} = 1 - 10^{-6}$$



**Cela signifie qu'il y a 99,9999 % de chances que le produit soit stérile.)**

**En pratique, on ne dit jamais qu'un produit est stérile avec certitude absolue, mais qu'il atteint un certain niveau d'assurance de stérilité (SAL).**



## Concepts clés

### 1. Valeur D (*Temps de réduction décimale*)

1. Temps nécessaire pour réduire de **90 %** la population microbienne à une température donnée.
2. Exemple : *Geobacillus stearothermophilus* → **D = 1,5 min à 121°C.**

### 2. Valeur F<sub>0</sub> (*Létalité cumulée*)

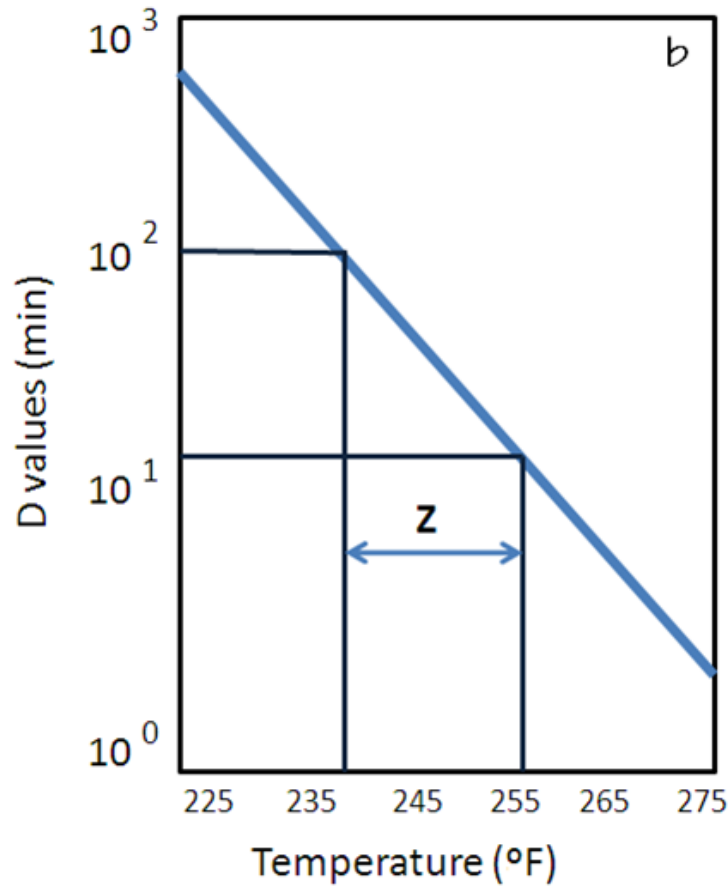
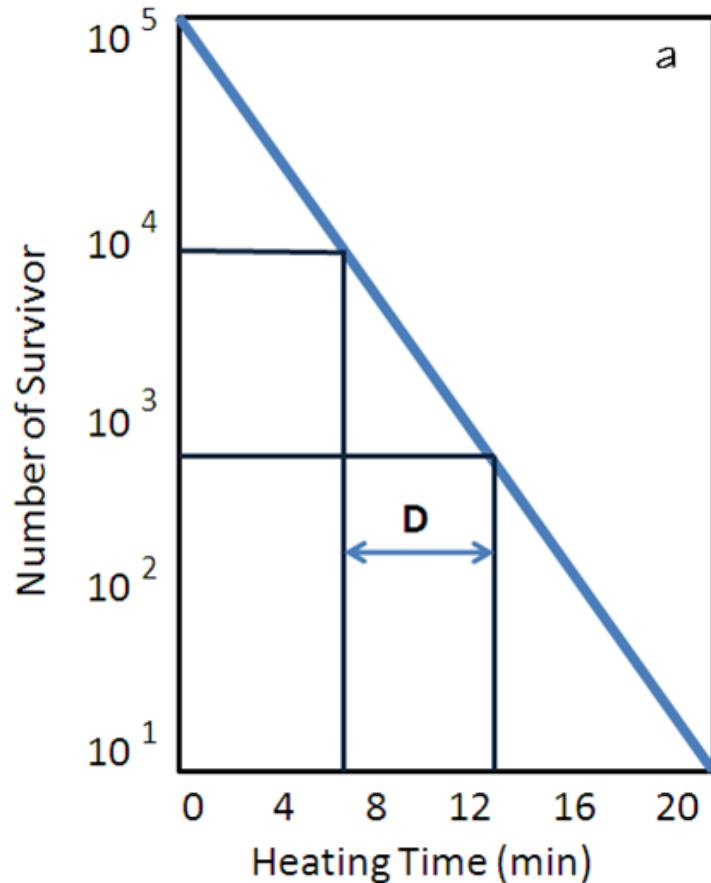
1. Équivalent temps à **121°C** pour atteindre un SAL ≤ 10<sup>-6</sup>.

### 3. Valeur Z (*Résistance thermique*)

1. Augmentation de température nécessaire pour réduire la valeur D d'un facteur 10.
2. Exemple : Z = 10°C → Si D = 2 min à 121°C, D = 0,2 min à 131°C.



## MODÉLISATION DE LA STÉRILISATION : D, F<sub>0</sub> ET Z



L'équation Logarithmiques de destruction, combinée avec la température (via la valeur Z), permet **d'optimiser les processus de stérilisation** en ajustant les paramètres clés tels que la température et la durée.



DT : D-value à une température spécifique T(exemple : D121°C)

Micro-organisme	Température	D (min) à 121°C
<i>Bacillus stearothermophilus</i> (spores)	121°C	1,5 à 2,0
<i>Clostridium botulinum</i> (spores)	121°C	0,2 à 0,5
<i>Escherichia coli</i>	121°C	0,002 à 0,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	121°C	0,02 à 0,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	121°C	0,01 à 0,2

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Ordre de grandeur des valeurs *D* et *Z* pour différents types de micro-organismes thermorésistants

Micro-organisme (spores)	Matrice	Thermorésistance <i>D</i> (min)	Température (°C)	Paramètre d'activation thermique <i>Z</i> (°C)	pH
<i>Bacillus cereus</i>	Tampon phosphate (1)	2,6 à 21,7	95	10,0 à 10,1	7,0
<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	Haricot vert (2)	2 à 4	121	10 environ	5,8
	Tampon (2)	3,33	121	6,9 à 7,8	7,0
	Produits alimentaires (4)	4 à 5	121		
<i>Bacillus subtilis</i>	Tomate (1)	0,26	111		4,0
<i>Clostridium perfringens</i>	Bouillon de bœuf (1)	6,6	104,4		7,0
<i>Clostridium sporogenes</i>	Produit carné (2)	0,5 à 1,5	121	9 à 11	6,5
	Tampon phosphate (3)	1,31	121	10	7,0
	Produits alimentaires (4)	1,5	121		
<i>Clostridium botulinum</i> type 62A (1)	Tampon phosphate (1)	0,88 à 1,9	110	7,6 à 10,0	7,0
	Purée de pois (1)	1,98	110	8,3	
<i>Clostridium botulinum</i> type 62A (3)	Tampon phosphate (3)	0,20	121	10	7,0
	Produits alimentaires (4)	0,1 à 0,25	121		

Les variations de thermorésistance sont dues aux différentes conditions de cultures dans lesquelles les souches se sont développées

- (1) FDA site et document [10].
- (2) CTCPA ; données non publiées.
- (3) Larousse *et al.* (1991).
- (4) Stumbo [8].



Z reflète comment la **sensibilité des micro-organismes** à la température varie :

Plus z est petit, plus une petite variation de température a un effet important sur la vitesse de destruction microbienne.



Forme linéaire :  $y = aT + b$

On met l'équation sous la forme d'une droite

**Equation de begolow**

$$(1) \log D = \log D_{\text{réf}} - \frac{T - T_{\text{réf}}}{Z}$$

$$\log D = -aT + b$$

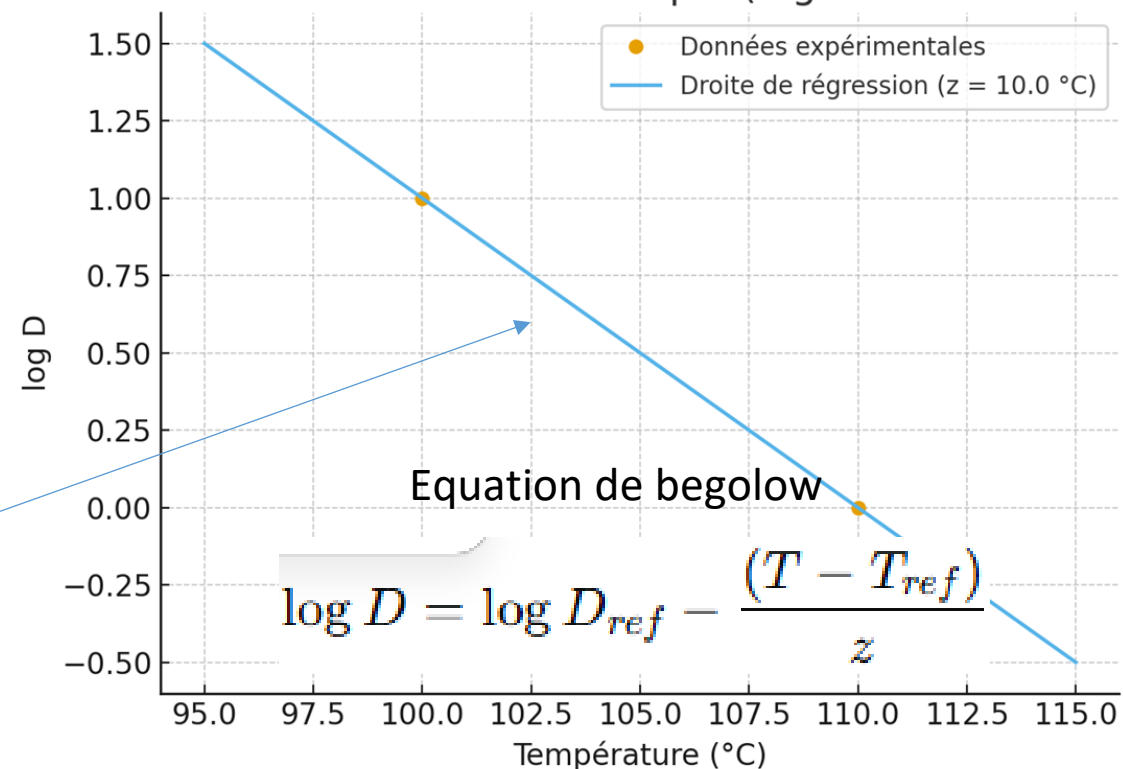
En distribuant (1)

$$\log D = \frac{-1}{z} \cdot T + \left( \log D_{\text{réf}} - \frac{T_{\text{réf}}}{z} \right)$$

Posons  $a = -1/Z$

Donc  $a = -\frac{1}{z}$

Courbe de destruction thermique (log D en fonction de T)



# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine Dentaire de Rabat



Exemple numérique

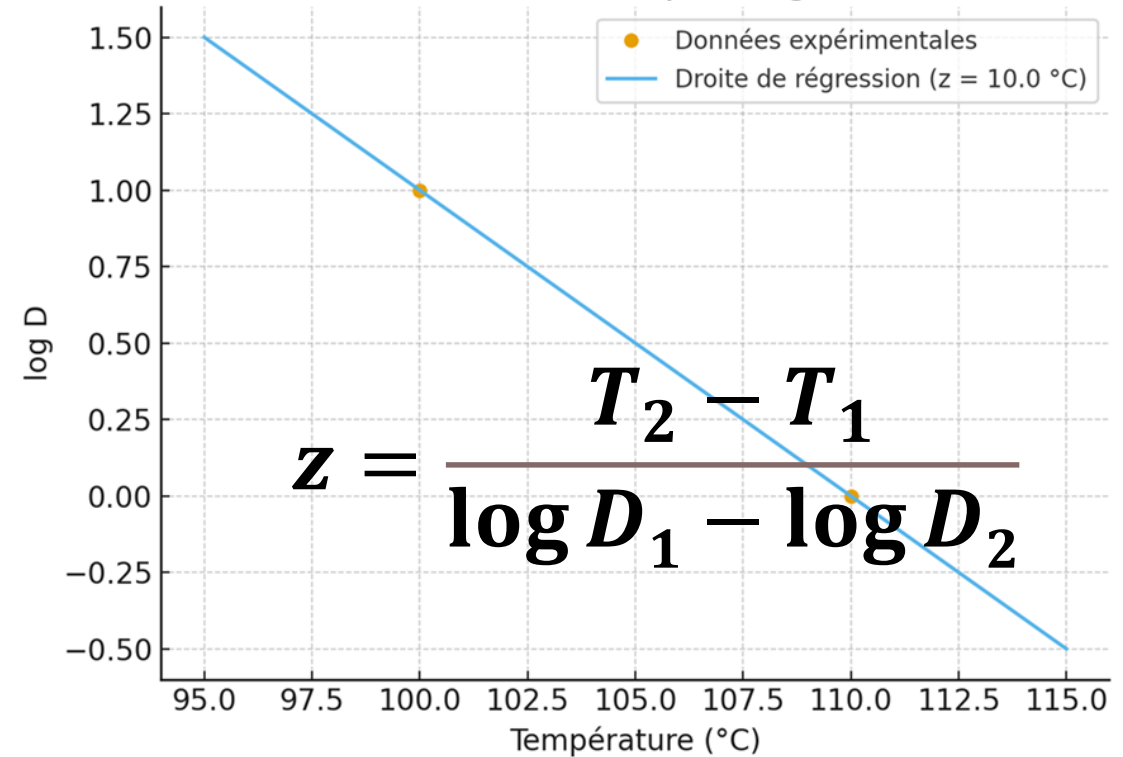
Si la pente du graphe est  $a = -0.1$ , alors :

$$z = -\frac{1}{a} = 10 \text{ } ^\circ\text{C}$$

La pente  $-1/z$  traduit la sensibilité thermique du micro-organisme : plus la pente est forte, plus la destruction est rapide.

**Z traduit la vitesse de décroissance thermique.**

Courbe de destruction thermique (log D en fonction de T)





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

Exemple numérique :

- Supposons que pour  $T_1 = 60^\circ C$ ,  $D_1 = 100 \text{ min} \rightarrow \log_{10}(100) = 2$
- Pour  $T_2 = 70^\circ C$ ,  $D_2 = 10 \text{ min} \rightarrow \log_{10}(10) = 1$
- La pente :

$$m = \frac{1 - 2}{70 - 60} = \frac{-1}{10} = -0,1$$

Donc la pente de  $-0,1$  correspond à  $z = 10^\circ C$  (car  $z = -1/m = 10$ ).

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



Les fabricants de médicaments utilisent la valeur Z

- Pour comparer l'efficacité de différents cycles de stérilisation (par exemple, un cycle à haute température et courte durée par rapport à un cycle à basse température et longue durée)

Dr Musnaoui Thami

Conférence Internationale Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



Quand la **température augmente**, le **temps D diminue** logarithmiquement.

- Une faible **valeur z** → micro-organisme **sensible** à la chaleur.
- Une grande **valeur z** → micro-organisme **résistant** (ex. *Geobacillus stearothermophilus*).

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

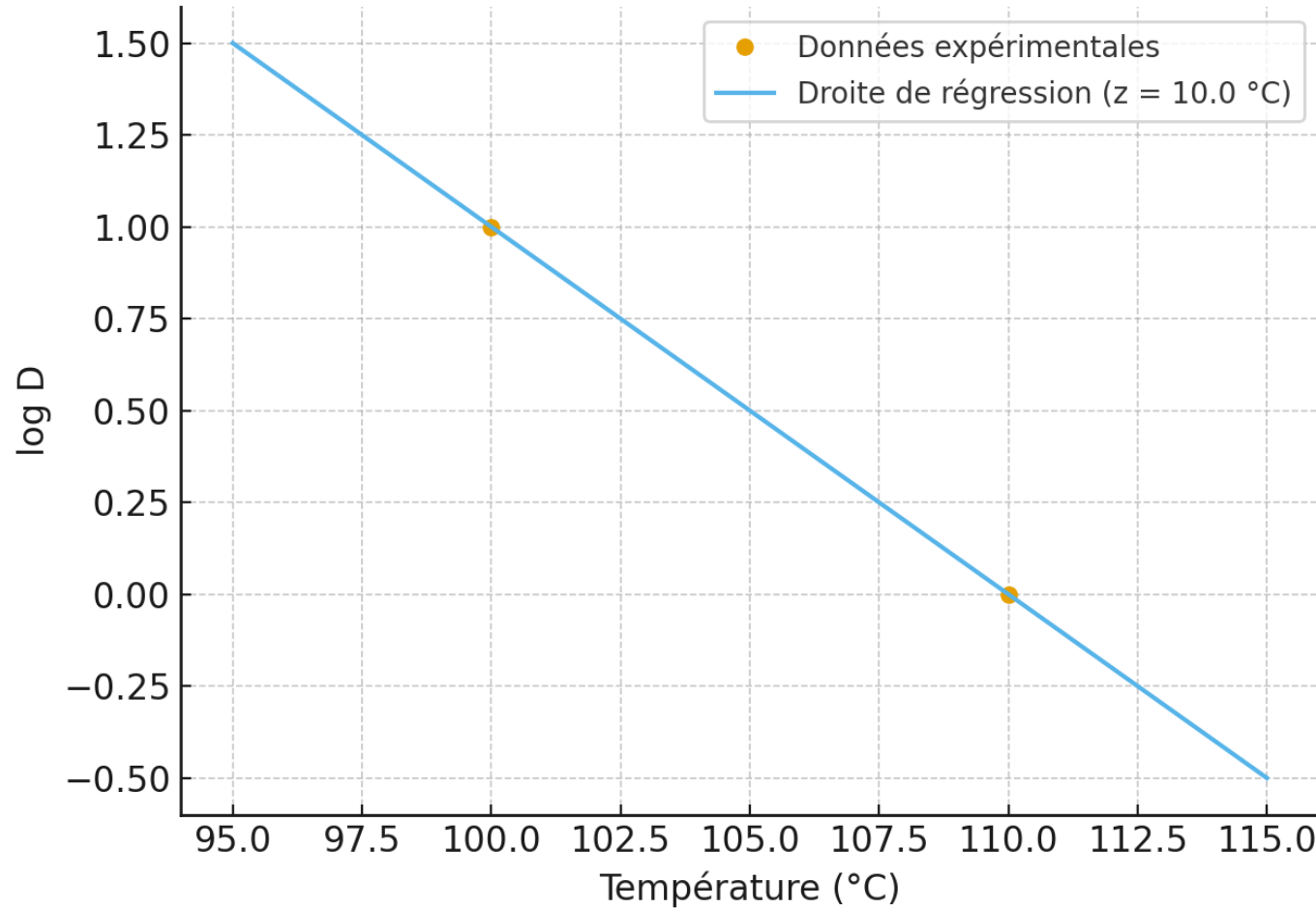
SMS الجمعية المغربية للتقويم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



Courbe de destruction thermique (log D en fonction de T)



# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

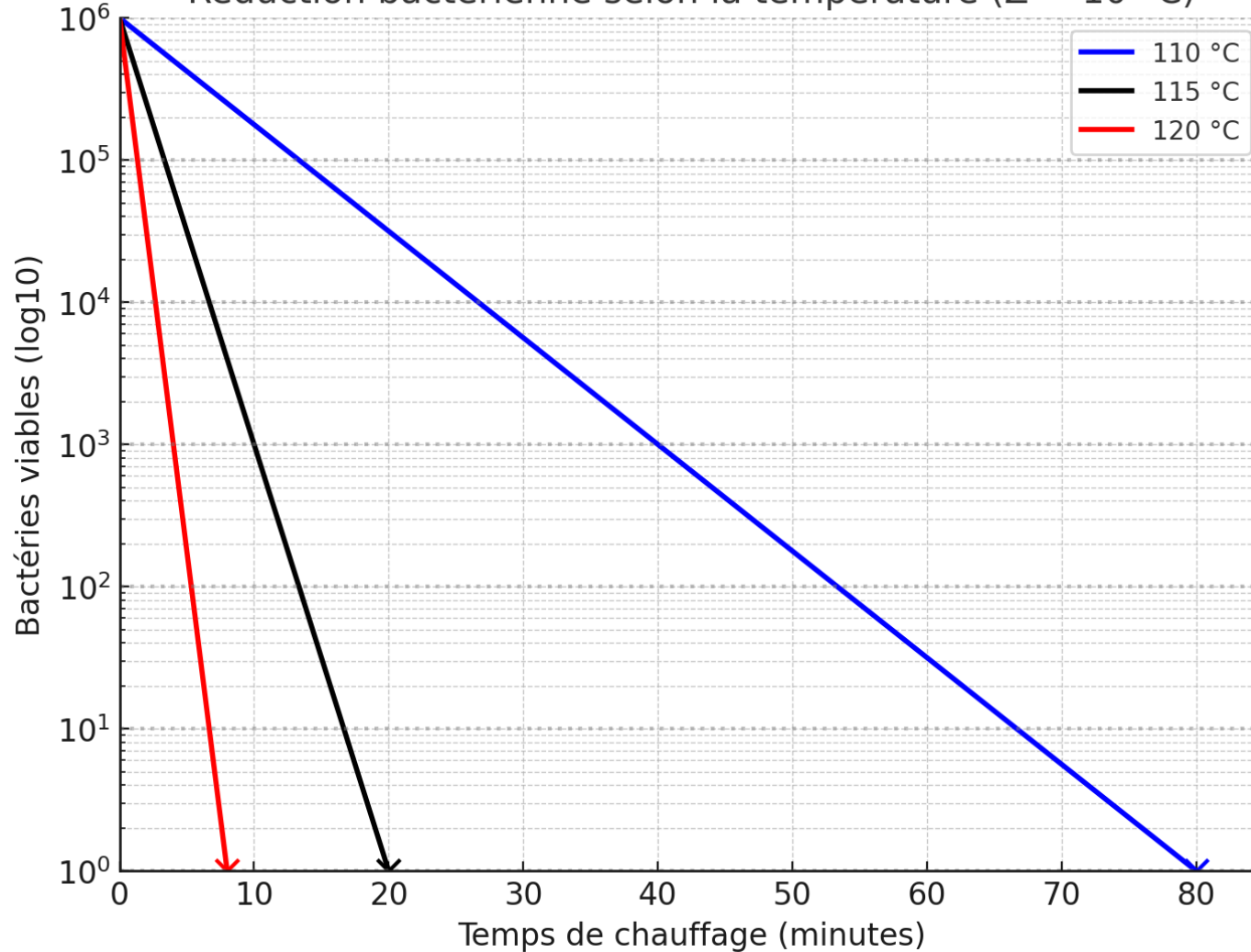
SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine Dentaire de Rabat



Réduction bactérienne selon la température (Z = 10 °C)





## Application au graphe ( $Z = 10$ °C pour spores résistantes)

- **À 110 °C** :  $D \approx 13$  minutes  $\rightarrow$  il faut donc environ  $6 \times 13 = 80$  minutes pour réduire  $10^6$  à  $10^0$ .
- **À 115 °C** :  $D \approx 3,3$  minutes  $\rightarrow$  il faut environ  $6 \times 3,3 = 20$  minutes pour la même réduction de 6 log.
- **À 120 °C** :  $D \approx 1,3$  minute  $\rightarrow$  il faut environ  $6 \times 1,3 = 8$  minutes.



## Définition du taux de létalité instantané

• **Objectif** : comparer l'effet létal à une température **T** avec celui à la température de référence **Tref**.

• **Définition** :

Le taux de létalité instantané est le **rapport des vitesses de destruction microbienne** entre deux températures :

$$L_t = \frac{D_{ref}}{D_T}$$

Facteur de puissance de destruction thermique instantanée (relatif à 121,1 °C)

En injectant l'expression de  $D_T$   $L_{(T)} = 10^{(T-T_{ref})/Z}$

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat











## ✓ Résumé

Terme	Formule	Interprétation
Létalité thermique $L(t)$	$10^{\frac{T-T_{ref}}{z}}$	Puissance relative de destruction
Taux de mortalité (%)	$100 \cdot (1 - 10^{-t/D})$	Pourcentage réel de bactéries tuées



## « DES CHIFFRES QUI SAUVENT :

### *Les valeurs critiques derrière chaque médicament stérile*

Produit	 D121 (min)	 Z (°C)	 F <sub>0</sub> Cible (min)	 Enjeux Clés
Eau pour injection	1,5 – 3,0	10	≥ 12	Stérilité terminale obligatoire!
Glucose/NaCl	1,0 – 2,5	10	≥ 12	Risque pyrogène élevé 
Antibiotiques	0,1 – 0,5	8 – 10	≤ 5	Lyophilisation préférée 
Vitamines injectables	0,05 – 0,3	7 – 10	1 – 5	Fragilité thermique extrême 
Émulsions lipidiques	0,2 – 0,6	10	6 – 12	Stabilité physico-chimique 



Facteur de puissance de destruction thermique instantanée (relatif à 121,1 °C)

- C'est un facteur multiplicatif, pas un pourcentage.
- Il indique combien de fois plus (ou moins) vite les micro-organismes sont détruits à T(t) comparé à 121,1 °C.

• **Par exemple :**

- **$L(t)=1$  → effet équivalent à celui de 121,1 °C**
- **$L(t)=0,1$  → effet 10× moins puissant**
- **$L(t)=10$  → effet 10× plus fort**

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

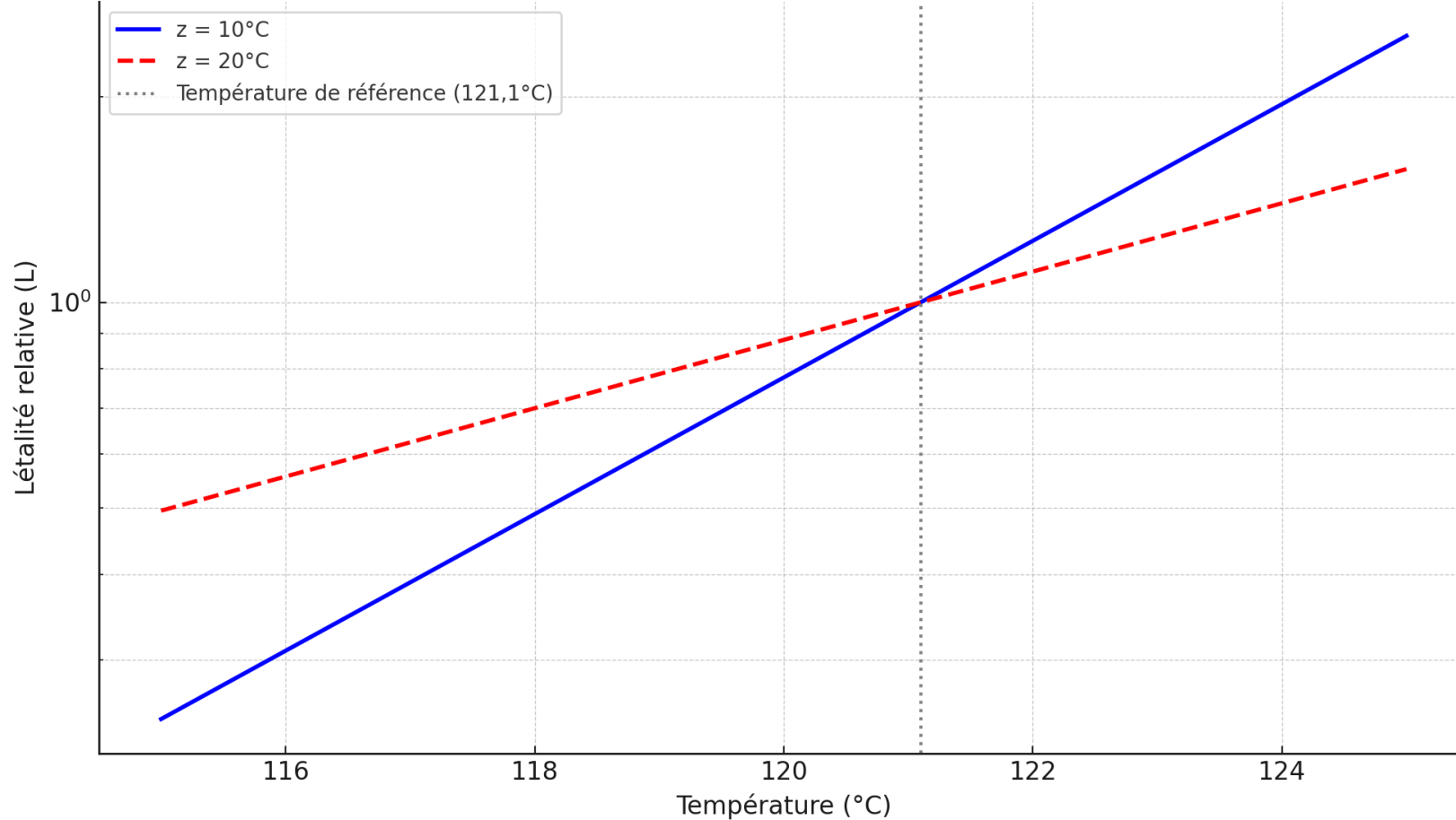
SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine Dentaire de Rabat



Comparaison de la létalité selon la valeur de z





**"Tuer des germes, c'est facile...  
Le faire intelligemment, sans cramer le produit, c'est mieux."**

**$F_0$  : LA "DOSE LÉTALE" SCIENTIFIQUE**

**"Les microbes aussi ont leur point faible...et nous, notre arme secrète s'appelle  $F_0$  !"**



## $F_0$ : LA "DOSE LÉTALE" SCIENTIFIQUE

### *Garantir l'efficacité d'un cycle de stérilisation*

$F_0$  : LA "DOSE LÉTALE" SCIENTIFIQUE  
*Garantir l'efficacité d'un cycle de stérilisation*

$F_0$  = Temps équivalent à 121,1°C nécessaire pour atteindre une réduction décimale

dt  
La discrétisation ???

$x$

$$L_{(T)} = 10^{(T - T_{réf})/z}$$

$$F_0 = \int_0^t 10^{(T_x(t) - 121,1)/z} dt$$

$$F_0 = \Delta t \sum 10^{\frac{T - 121}{z}}$$



Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



# L'autoclave stérilise. Les mathématiques prouvent.

**Ce sont les mathématiques qui transforment un cycle thermique en acte de stérilisation fiable.**

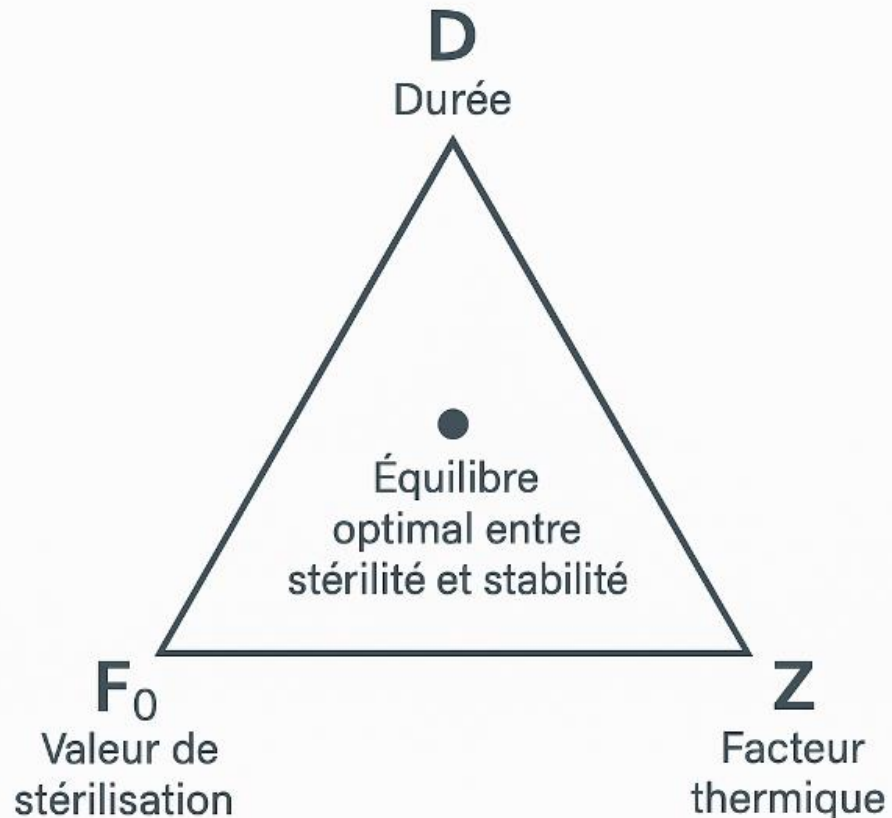


## Équilibre entre Stérilité et Stabilité : Le Trio D, Z, F<sub>0</sub>

**Sommet D** (Durée) : Trop longue = dégradation du médicament (perte de stabilité), trop courte = risque d'inefficacité de la stérilisation.

**Sommet Z** (Facteur thermique) : Influence la sélection de la température de traitement, impacte la vitesse de destruction microbienne.

**Sommet F<sub>0</sub>** (Valeur de stérilisation) : Doit être suffisante pour assurer la stérilité sans surchauffer.



# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

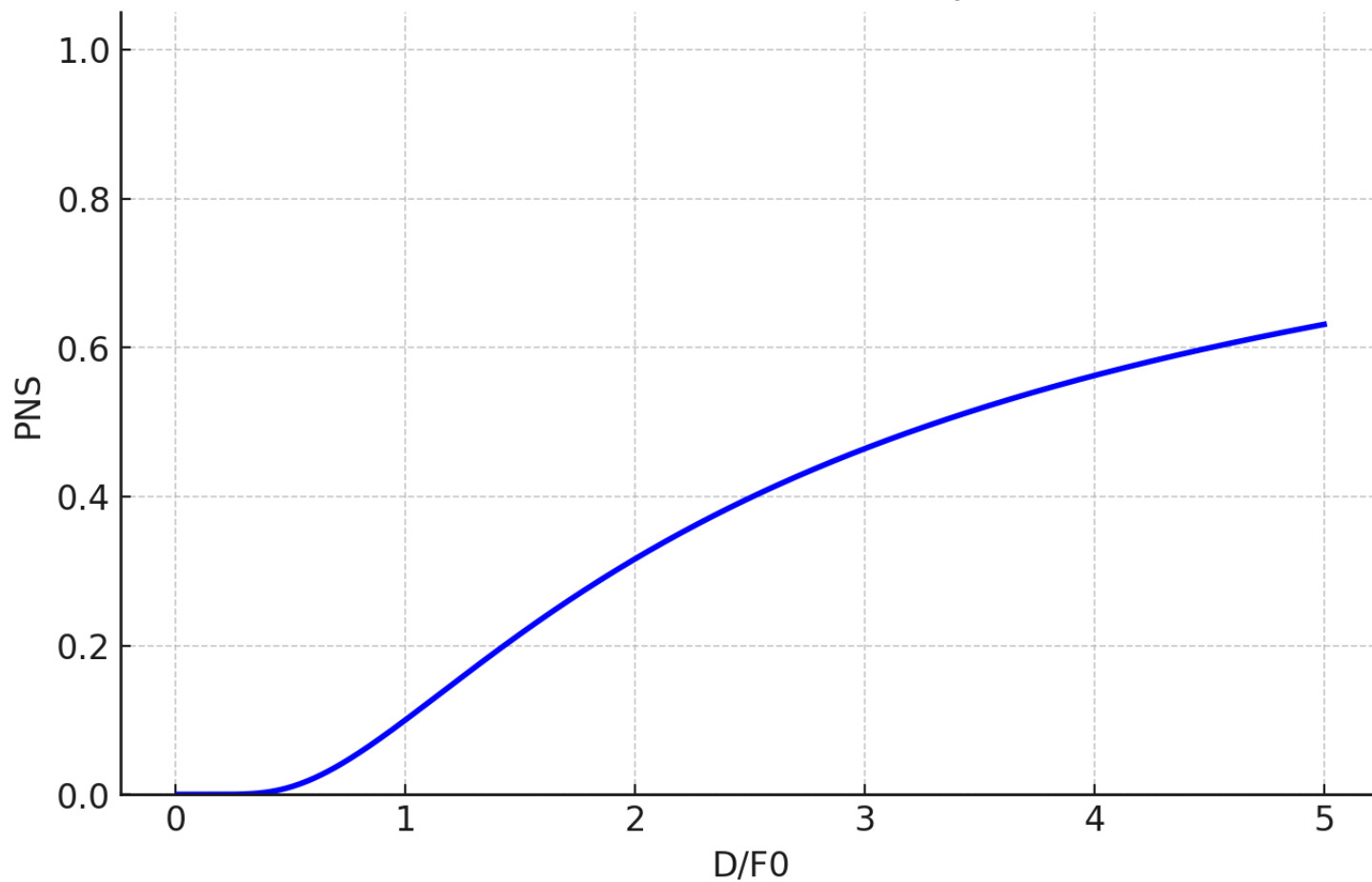
SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine Dentaire de Rabat



PNS en fonction de D/F0



$$PNS = 10^{-F_0/D}$$

$$x = \frac{D}{F_0}$$

$$PNS(x) = 10^{-\frac{1}{x}}$$



## Stérilité et Exigences Réglementaires

- La **preuve de stérilité** repose sur des données objectives :
  - $F_0$
  - Taux de létalité cumulée
- Ces éléments sont **obligatoires** pour répondre aux normes qualité :
  - **BPF** (Bonnes Pratiques de Fabrication)
  - **ISO**
  - **US FDA**



## 0,1 seconde d'erreur = 10 000 doses à détruire ?

Dans la fabrication des médicaments stériles, chaque seconde compte.

- 0,1 seconde d'erreur peut condamner 10 000 doses.
- **C'est toute la philosophie des Bonnes Pratiques de Fabrication.**
- Et c'est parce qu'une fraction de seconde peut tout compromettre, que les BPF exigent une rigueur absolue

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Exigence réglementaire implacable (FDA 21 CFR Part 211)

- "Preuve complète de conformité" requise
- Incertitude = Rejet systématique
- "1 pomme pourrie → Tout le panier jeté"

Dr Musnaoui Thami

Conférence Internationale Rabat 23-24 Octobre 2025

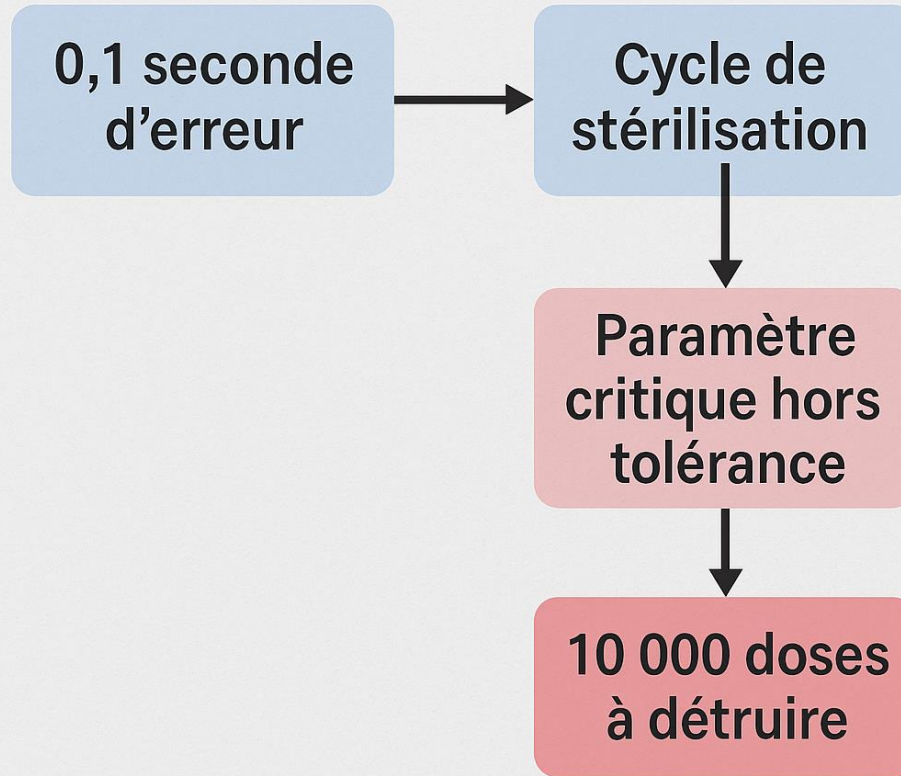
# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتقويم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



**Pourquoi ?**

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



Une machine de remplissage aseptique dose 100 flacons/seconde  
Une erreur de timing de 0,1 seconde (décalage dans le cycle de fermeture, stérilisation ou injection) affecte  $10 \text{ flacons} \times 1\,000 \text{ lots} = 10\,000 \text{ flacons}$ .  
Ces flacons ne peuvent plus être garantis stériles → lot rejeté.

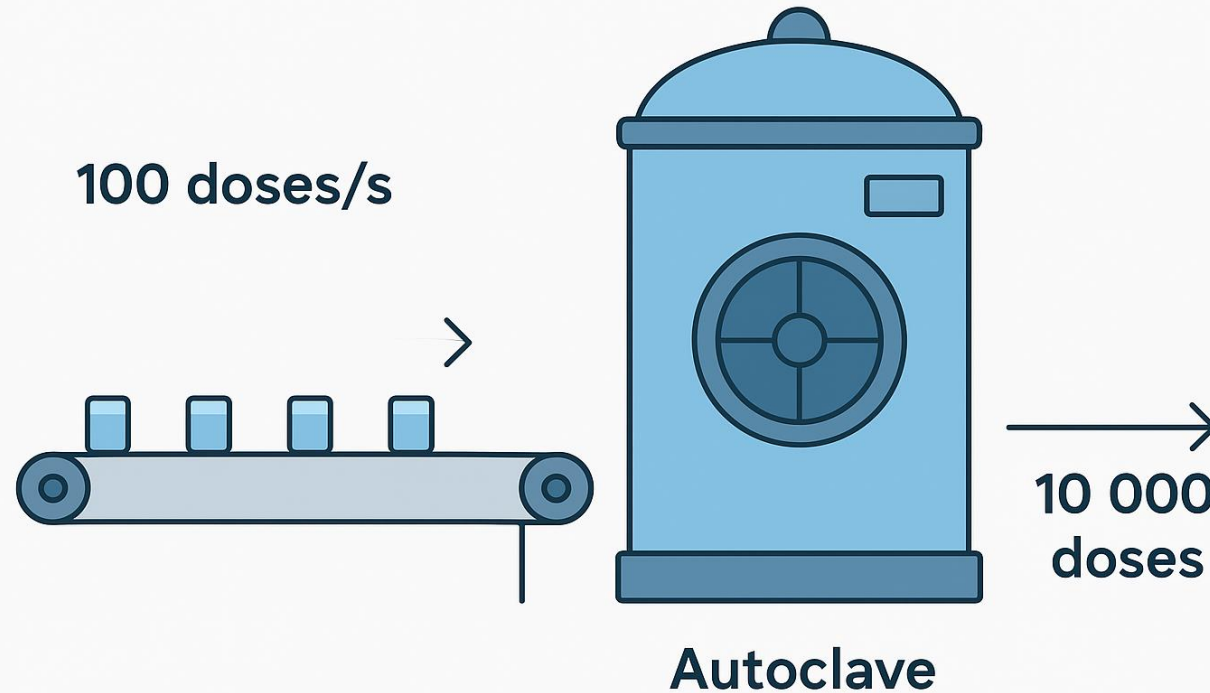
# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine Dentaire de Rabat



Dr Musnaoui Thami

Conférence Internationale Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## La validation du cycle est binaire :

soit le cycle validé a été respecté, soit il ne l'a pas été.

Une déviation, même infime, invalide la preuve de stérilité et nécessite quarantaine, enquête et, selon résultat, rejet du lot.

Pour un lot de 10 000 flacons, la prudence réglementaire et l'analyse de risque conduisent fréquemment au rejet tant que l'écart n'est pas expliqué et remis dans les critères de validation.

Dr Musnaoui Thami

Conférence Internationale Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



Rapport de déviation / CAPA – Synthèse justification rejet

Lot concerné : 10 000 flacons

Écart observé : perte de 0,1 seconde sur le cycle de stérilisation validé

Dr Musnaoui Thami

Conférence Internationale Rabat 23-24 Octobre 2025



## Le cycle de stérilisation est validé et qualifié selon les exigences réglementaires (ANSM, EMA, FDA).

- Toute déviation, même minime, invalide la preuve de stérilité.
- Pour un lot de grande taille, les risques liés à une possible non-stérilité sont élevés.
- Le principe de précaution et traçabilité impose la mise en quarantaine immédiate.
- Les incertitudes instrumentales et variations locales peuvent amplifier le risque réel, et le pire scénario (organisme indicateur résistant) ne peut être exclu.
- La Sterility Assurance Level (SAL) requise (ex.  $10^{-6}$ ) ne peut plus être garantie pour ce cycle non conforme.

**Conséquence** : Pour assurer la sécurité du patient et la conformité réglementaire, le lot est mis en quarantaine et soumis à enquête, et ne peut être libéré.



SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



# L'autoclave stérilise. Les mathématiques prouvent.

**Ce sont les mathématiques qui transforment un cycle thermique en acte de stérilisation fiable.**

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



**Son fonctionnement repose sur trois étapes simples, mais vitales :**

1. La **montée en température**,
2. Le **plateau d'exposition**,
3. La **descente contrôlée**.

**Mais les pièges sont nombreux :**

- Mauvaise pénétration de la vapeur,
- Charge trop compacte,
- Sonde de température mal placée.

Chacun de ces défauts peut annuler l'efficacité, malgré des chiffres en apparence corrects.

**C'est là que les équations prennent tout leur sens : mesurer, valider, corriger.**

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

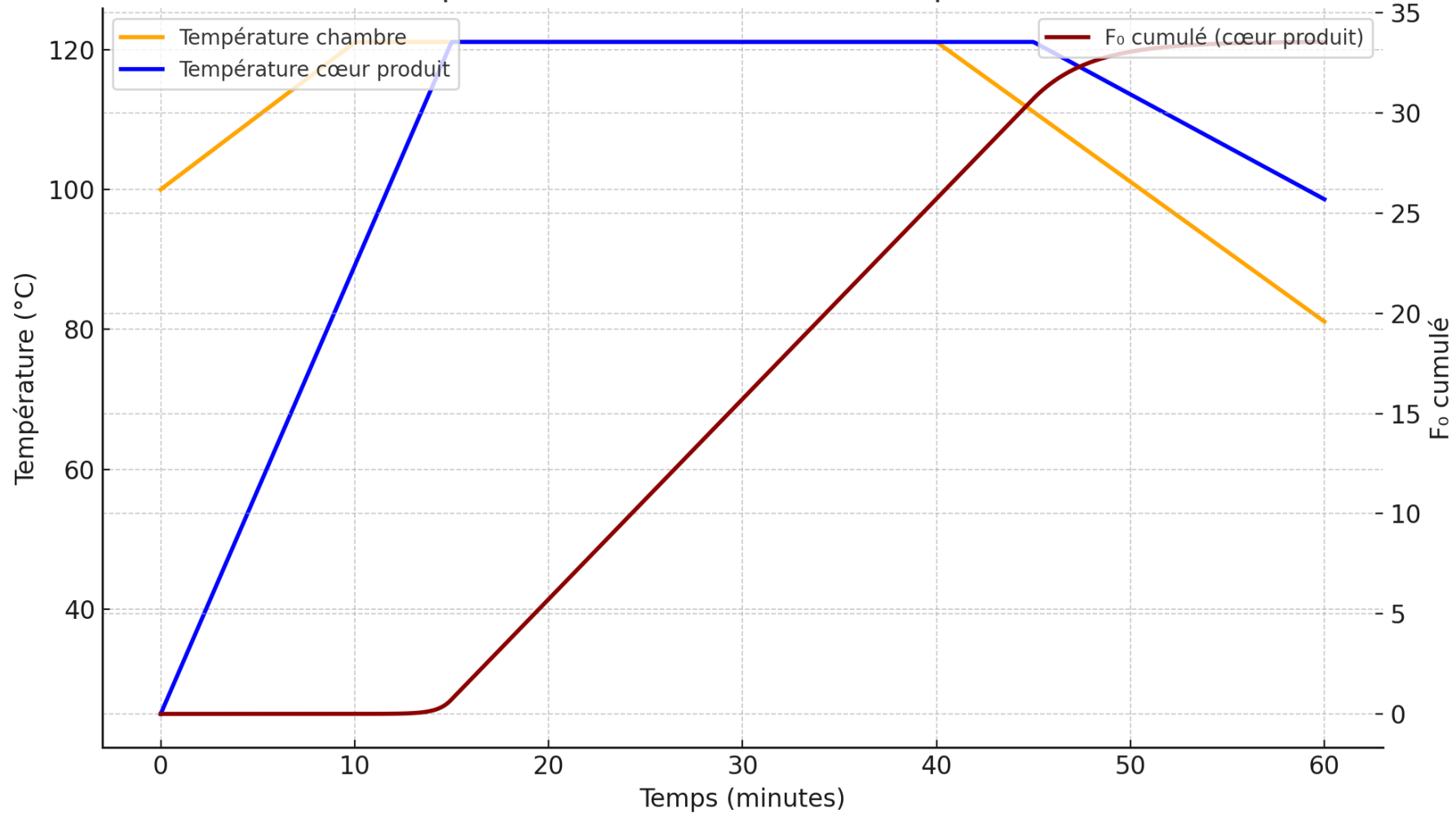
SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine Dentaire de Rabat



Évolution de la température et de  $F_0$  au cœur du produit dans un autoclave



**12** Congrès  
**ÈME** National  
de Stérilisation  
[www.smste.ma](http://www.smste.ma)

**SMS** الجمعية المغربية للتعقيم  
**Société Marocaine**  
**De Stérilisation**

**Les 23 et 24 Octobre 2025**

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



# Validation du cycle de stérilisation

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



## Validation du cycle de stérilisation

Cartographie thermique

Détermination des points froids

Thermocouples + capteurs validés

➤ Indicateurs biologiques+ Lumlux

Geobacillus stearothermophilus

Objectif :  $SAL \leq 10^{-6}$

➤ **Calcul du D,Z,Fo,FT**

Valeur létale cumulée standardisée

Cible :  $Fo \geq 12$  pour injectables

$Fo \geq 12$  pour injectables

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Les pharmacopées donnent aussi le ton :

- USP <71> pour les tests de stérilité,
- USP <85> pour les endotoxines,
- USP <797> pour les préparations stériles,
- Et en Europe, les chapitres 2.6.1 ou 2.6.12 de la pharmacopée européenne.

## Côté environnement :

- On suit la norme ISO 14644-1, qui classe les zones propres de ISO 5 à ISO 8.

**Et enfin, un principe fondamental qui touche tout le monde : la traçabilité des données.**

- C'est le principe ALCOA+, qui garantit que les données sont fiables, complètes et sécurisées."

Attributable:  
Legible  
Contemporaneous  
Original  
Accurate

Dr Musnaoui Thami

Congrès Internationale Rabat 23-24 Octobre 2025



**Son fonctionnement repose sur trois étapes simples, mais vitales :**

1. La montée en température,
2. Le plateau d'exposition,
3. La descente contrôlée.

**Mais les pièges sont nombreux :**

- Mauvaise pénétration de la vapeur,
- Charge trop compacte,
- Sonde de température mal placée.

Chacun de ces défauts peut annuler l'efficacité, malgré des chiffres en apparence corrects.

**C'est là que les équations prennent tout leur sens : mesurer, valider, corriger.**

# 12<sup>ÈME</sup> Congrès National de Stérilisation

www.smste.ma

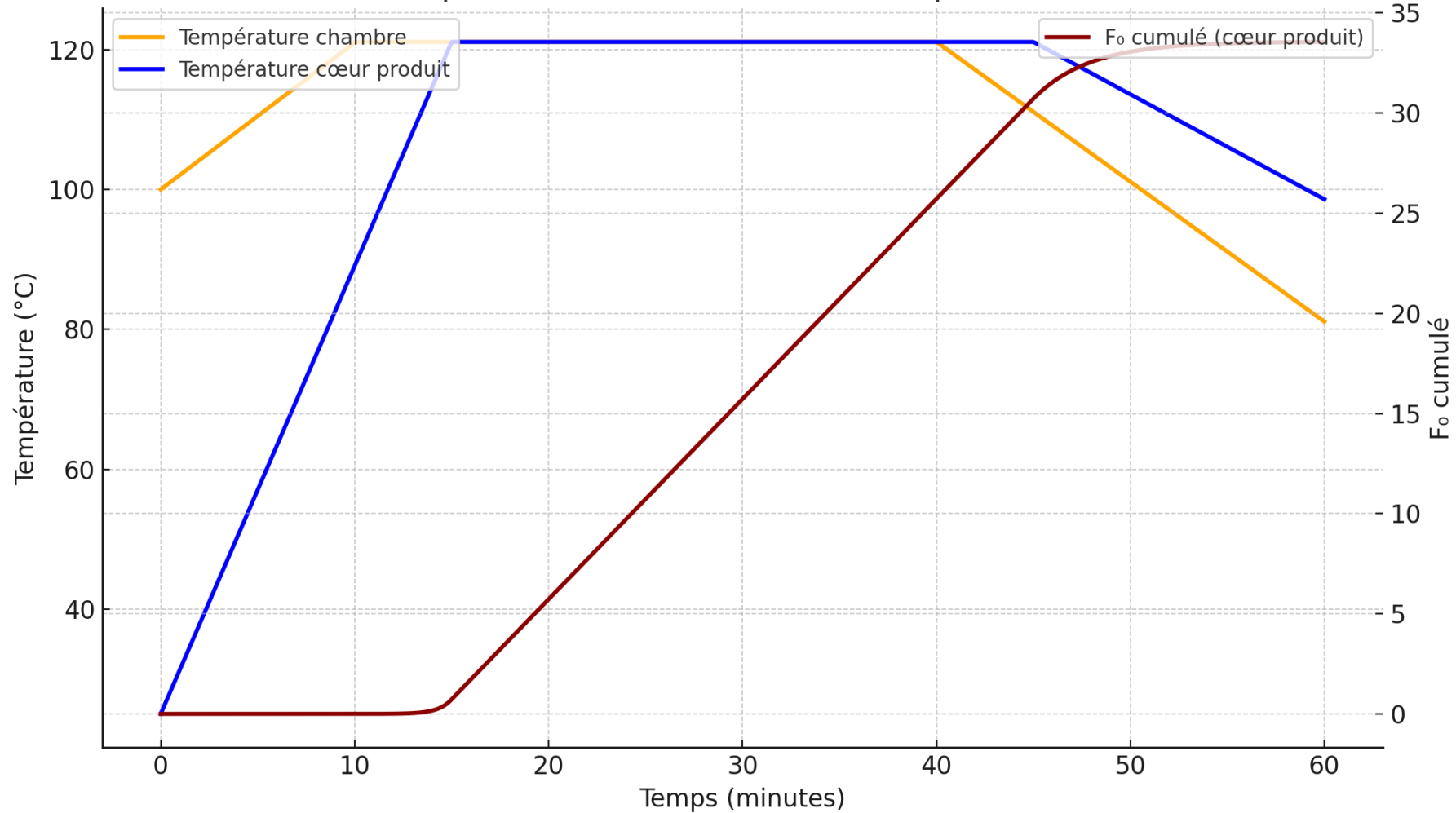
SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine Dentaire de Rabat



Évolution de la température et de  $F_0$  au cœur du produit dans un autoclave



**12** Congrès  
**ÈME** National  
de Stérilisation  
[www.smste.ma](http://www.smste.ma)

SMS الجمعية المغربية للتعقيم  
Société Marocaine  
De Stérilisation

Les 23 et 24 Octobre 2025

Faculté de Médecine  
Dentaire de Rabat



## Validation du cycle de stérilisation

Dr Musnaoui Thami  
Congrès International Rabat 23-24 Octobre 2025



## Validation du cycle de stérilisation

Cartographie thermique

Détermination des points froids

Thermocouples + capteurs validés

➤ Indicateurs biologiques+ Lumlux

Geobacillus stearothermophilus

Objectif :  $SAL \leq 10^{-6}$

➤ **Calcul du D,Z,Fo,FT**

Valeur létale cumulée standardisée

Cible :  $Fo \geq 12$  pour injectables

$Fo \geq 12$  pour injectables



## Conclusion Autoclave

« Pour conclure, souvenons-nous :

- Derrière chaque équation  $D$ ,  $Z$ ,  $F_0$  PNS se cache une vie humaine.
- La stérilisation n'est pas une option, c'est une **équation vitale**.

Merci.

$$\log N_t = \log N_0 - \frac{t}{D}$$

Équation de Bigelow

$$D = D_{\text{réf}} \frac{(T - T_0)}{Z}$$