

Implantation d'une méthode microbiologique alternative et polyvalente au laboratoire.

Exemple du BACTALERT 3D®

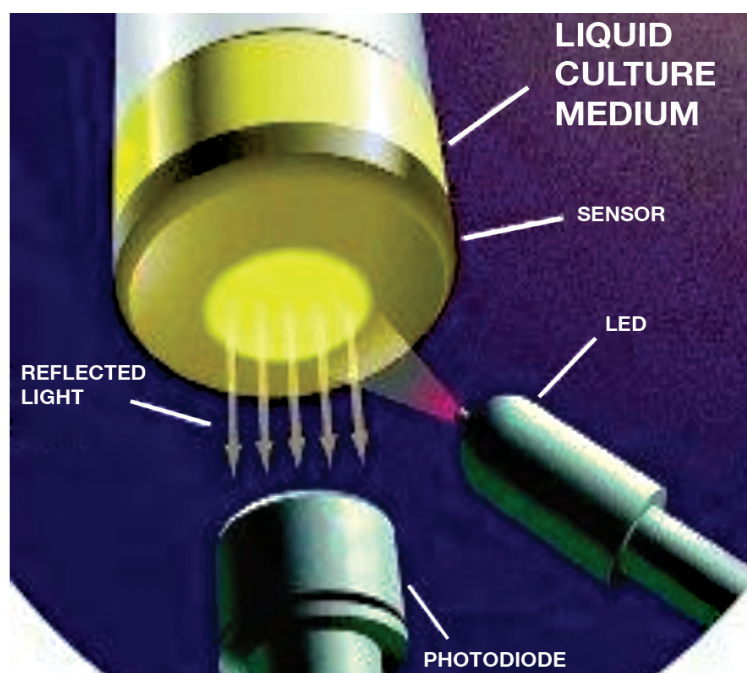
Par Eric PETAT & Guillaume PINON - ACM PHARMA

eric.petat@terangagroupe.com / guillaume.pinon@acmpharma.com

Le déploiement des méthodes alternatives est toujours un challenge dans nos laboratoires car elle nécessite de satisfaire un nombre important de pré-requis et d'exigences spécifiques.

Le système BacT/ALERT 3D®, opérationnel en routine sur plusieurs applications (Essai de stérilité, mesure de contamination microbienne) est implanté au laboratoire depuis quelques années et répond à nos attentes dans des cadres méthodologiques précis avec des avantages et des limites ...

La méthode basée sur une détection directe de la croissance microbienne n'est pas adaptée à la détection de germes spécifiés par exemple. La validation de cette méthode alternative selon les recommandations des Pharmacopées est nécessaire pour démontrer au minimum l'équivalence et optimiser sa performance. Le cas particulier du contrôle de stérilité des produits cellulaires sera également abordé.



Principe de détection

1. Introduction

Un des objectifs du laboratoire de contrôle qualité est de produire des résultats fiables et de qualité, répondant aux différentes exigences réglementaires, dans des délais toujours optimisés. Dans ce contexte, il est nécessaire de développer et de maîtriser les méthodes alternatives car elles seules peuvent permettre de répondre à cette équation complexe.

Le déploiement du système BacT/ALERT® 3D pour les analyses de mesure de contamination microbienne (produits cosmétiques) et pour les essais de stérilité (produits "standards" et produits biologiques) répond à ces exigences. L'automatisation plus ou moins aboutie du système peut permettre également le traitement de grandes séries simultanément. Nous allons développer la conduite de cette implémentation (validation puis mise en contrôle de routine) au sein de notre laboratoire.

2. Contexte réglementaire

Afin d'encadrer et d'harmoniser la mise en place des méthodes alternatives en microbiologie,

les pharmacopées, notamment PE et USP ont défini les principes méthodologiques pour valider les méthodes. On pourrait débattre de la pertinence de certains de ces tests dans la mesure où ce sont les méthodes traditionnelles décrites qui sont "par définition" considérées méthodes de référence...

Dans ce contexte, une méthode non décrite dans la Pharmacopée devient une méthode alternative (sans préjuger des moyens techniques mis en œuvre) et doit démontrer une performance au moins équivalente à la méthode décrite.

Plusieurs chapitres développent ce thème :

- Pharmacopée européenne Chapitre 5.1.6 : Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique
- USP <1223>: Validation of alternative microbiological methods
- Pharmacopée européenne Chapitre 2.6.1 : Stérilité
- USP <71> : Sterility
- USP <1071> : Rapid Sterility Testing of Short Life Products A Risk Based Approach
- Pharmacopée Européenne Chapitre 2.6.12 : Contrôle microbiologique des produits stériles
- Pharmacopée européenne Chapitre 2.6.27 : Contrôle microbiologique des produits cellulaires

Ainsi que sur différents textes comme :

- PDA Technical report N°33 (Revised 2013): Evaluation, Validation and Implementation of Alternatives and Rapid Microbiological Methods

Ces textes permettent de mettre en place un protocole de test robuste pour valider de façon scientifique la fiabilité de cette méthode.

3. Présentation du système

Bien qu'initialement développé et toujours utilisé pour la détection de micro-organismes dans les hémocultures, ce système répond de par sa technologie et sa rapidité de détection aux principes même d'une méthode alternative transposable dans les domaines pharmaceutiques et cosmétiques.

L'automate BacT/ALERT® 3D se compose de plusieurs modules (photo 1 : présentation du système) avec la possibilité de gérer de 1 à 6 modules d'incubation (240 à 1440 Flacons) avec agitation et sur plusieurs plages de températures de 20°C (avec un module de réfrigération) à 37 °C. Il détecte la production de CO₂ par une réaction colorimétrique. Son principe de détection répond à la catégorie suivante d'automate reprise dans la Pharmacopée européenne :

- **Méthode automatisée basée sur la croissance de micro-organismes.**



Photo 1 : présentation du système

Lorsque des micro-organismes sont présents dans le milieu de culture, du dioxyde de carbone (CO₂) est produit au fur et à mesure que les micro-organismes métabolisent les substrats contenus dans le

milieu. Le CO₂ produit pendant la croissance du germe entraîne une acidification du milieu qui provoque la modification de couleur du détecteur colorimétrique situé au fond de chaque flacon de culture (photo 2 : milieu de culture et sensor) passant d'une couleur foncée à une couleur plus claire.



Photo 2 : Milieux de culture et "sensor"

De nombreux milieux sont disponibles afin de répondre à un nombre important de matrices d'utilisation (iAST, i-LYM, IFA...). Chaque milieu possède une caractéristique spécifique (présence de billes de polymères pour capter les antibiotiques, absence d'oxygène pour les germes anaérobies...)

Une diode électroluminescente (DEL) projette de la lumière sur le détecteur colorimétrique (Schéma : principe de détection). La lumière réfléchie est mesurée par un photo-détecteur. Cette mesure est comparée au taux initial indiqué par le détecteur et prise lors de l'introduction du flacon dans l'automate.

Si, à l'issue du temps préalablement défini pour un essai, le taux de CO₂ ne change pas significativement, aucune détection n'est enregistrée et l'échantillon est estimé négatif, sauf dans le cas d'une détection visuelle (voir moisissures).

Cette détection, de type présence/absence permet donc en théorie de répondre aux exigences de l'essai de stérilité. Afin d'obtenir un résultat semi-quantitatif et répondre à une utilisation pour une mesure de contamination microbienne, l'interprétation est possible pour l'inoculation d'une quantité définie d'une dilution et ainsi répondre au seuil de cette dilution (ex : 1ml d'une dilution au 1/10 permet de rendre un résultat < 10 UFC/g dans le cas de l'absence de détection).

4. Mise en situation opérationnelle

À la suite de l'abandon des méthodes impédance-métriques qui ont été proposées par différents fournisseurs depuis les années 1990, ce système a été implanté dans notre laboratoire et développé pour deux manipulations d'intérêts parce que soumises à des délais importants d'analyses et/ou pour un besoin de libération rapide.

- Contamination microbienne sur des produits cosmétiques
- Essai de stérilité sur les produits biologiques

4.1 Contamination microbienne (produits cosmétiques)

L'objectif de l'implémentation de cette technologie est la diminution du délai de libération des résultats (48 h au lieu de 5 jours).

	Milieu	T°C	Résultats des 3 flacons	Temps moyen (jours)	Résultat des 3 flacons	Temps moyen (jours)	Résultat des 3 flacons	Temps moyen (jours)
<i>Escherichia coli</i>	iAST	30-35°C	+++	0.70	+++	0.69	+++	0.67
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	iAST	30-35°C	+++	1.00	+++	0.97	+++	0.89
<i>Staphylococcus aureus</i>	iAST	30-35°C	+++	0.72	+++	0.69	+++	0.70
<i>Bacillus subtilis</i>	iAST	30-35°C	+++	1.14	+++	1.24	+++	1.07
<i>Candida albicans</i>	iAST	30-35°C	+++	1.28	+++	1.27	+++	1.26
	iLYM	20-25°C	+++	2.57	+++	2.34	+++	2.18
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	iAST	30-35°C	+++*	2.43	+++*	2.47	+++*	2.20
	iLYM	20-25°C	+++*	3.07	+++*	2.77	+++*	2.74
<i>Penicillium brevicompactum</i>	iAST	30-35°C	--	2.20	---	0.00	---	0.00
	iLYM	20-25°C	+++**	2.80 #	+++**	2.73 #	+++**	2.82

*Moisissures visuellement présentes dans les flacons avant 48h

** Moisissure visuellement présentes dans les bouchons et flacons avant 48h

Tabl1 : Temps de détection des souches

Avant la mise en place de la méthode en contrôle de routine, une validation suivant les recommandations (voir textes chapitre 1) est un pré-requis réglementaire indispensable afin de garantir la fiabilité des résultats et démontrer la performance de la méthode alternative versus la méthode traditionnelle.

On notera que cette méthodologie peut aussi être appliquée à des produits pharmaceutiques en alternative à la méthode du chapitre 2.6.12 de la PE après avoir défini et appliqué un protocole de validation adapté.

Les points prévus par ces textes pour une méthode qualitative sont les suivants (Définitions disponibles dans l'ICH Q2 (1) mais tous les critères ne sont pas applicables pour les méthodes microbiologiques) :

- Spécificité
- Limite de détection
- Robustesse
- Exactitude
- Fidélité intermédiaire

Deux milieux de culture ont été sélectionnés (IAST à 30-35°C pour les bactéries et les levures et moisissures et ILYM à 20-25°C uniquement pour les levures et moisissures). Les souches sélectionnées sont les suivantes car issues des textes réglementaires pour cette application. La souche de *Penicillium* a été choisie sur la base de ses caractéristiques de croissance.

- *Escherichia coli*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*
- *Bacillus subtilis*
- *Candida albicans*
- *Aspergillus brasiliensis*
- *Penicillium brevicompactum*

Les résultats des essais de validation sont tous conformes (spécificité, limite de détection avec inoculum < 10 UFC, robustesse, exactitude, fidélité intermédiaire).

Le point d'intérêt, outre les résultats conformes par rapport aux critères de référence précédemment décrits, est porté sur le temps de détection des souches par l'automate. En effet le gain de temps dans le développement de ce type de méthode est un élément clé à prendre en considération. Ces essais montrent qu'en moins de 48 heures, le système permet une détection de l'ensemble des micro-organismes sur au moins un des deux milieux de culture excepté pour les moisissures (*Aspergillus brasiliensis* et *Penicillium brevicompactum*) qui sont détectées sur un temps légèrement supérieur (moins de 3 jours). Les souches sont cependant visibles dans les flacons après 48h d'incubation.

Les temps de détection de ces deux souches ne sont pas anormaux car la vitesse de croissance de ce type de germes est plus lente avec une libération de résidus de croissance modifiant moins le pH des milieux plus tardives.

La souche de *Candida albicans* montre un comportement différent entre les 2 milieux de culture. Bien que le milieu ILYM soit privilégié pour les levures et moisissures, elle est détectée en plus de 2 jours sur le milieu ILYM (20-25°C) mais en moins de 1.5 jours sur le milieu IAST (30-35°C). Le comportement de cette souche n'est pas étonnant avec une température de croissance plus mésophile au regard de son habitat naturel humain.

L'implémentation en routine sur ce système se fait avec le protocole suivant :

- **Etape N°1** : réalisation d'un essai d'applicabilité pour déterminer les paramètres de la méthode (diluant, facteur de dilution...) notamment vérifier l'efficacité de la neutralisation et l'absence d'effet matrice.
- **Etape N°2** : Mise en analyse avec 1ml d'une dilution au 1/10 (si applicabilité conforme à cette dilution) dans chaque flacon (IAST et ILYM).
- **Etape N°3** : Incubation 48 h
- **Etape N°4** : Lecture automatisée. Particularité : Le milieu ILYM où les essais de validation de la méthode ont montré la nécessité de réaliser une inspection visuelle des flacons afin de vérifier l'absence de moisissures dans les flacons.

Les avantages de cette mise en place dans le contrôle de routine sont :

- Une diminution significative du délai de rendu de résultats, avec libération de la grande majorité des lots qui sont conformes.
- La gestion simultanée et automatisée d'un grand nombre d'échantillons avec un temps de détection inversement proportionnel à la contamination.
- Il faut également noter que dès qu'une détection est confirmée, le résultat est disponible permettant ainsi une prise en compte avant la fin des 48 heures d'incubation.
- Cette technologie prend tout son intérêt pour la libération de lots qui sont "normalement" propres ce qui représente la très grande majorité de ces lots dans un process de production maîtrisé. Etant entendu que les lots détectés non conformes sont bloqués et repris en méthode traditionnelle.
- La possibilité de réaliser un repiquage sur milieu gélosé en vue de l'identification du micro-organisme.

Les limites sont :

- L'absence de dénombrement précis (méthode semi – quantitative)
- L'utilisation de cette technique (méthode qualitative) est préférentiellement orientée vers les produits "propres". Les résultats sans détection sont libérés après 48 h mais dans le cas d'une détection, il est nécessaire de reprendre l'échantillon en méthode traditionnelle.
- Le pH des produits. Le pH extrême de certains produits est potentiellement un frein à l'utilisation de cette technologie car pouvant induire de faux positifs. Cette notion est à prendre en compte lors de l'applicabilité de la méthode afin de déterminer l'influence de ce facteur dans la détection.
- Lorsqu'une reprise par méthode traditionnelle est mise en œuvre au

bout de 48 H pour dénombrement, la contamination de l'échantillon réanalysé ne sera pas forcément le reflet fidèle du niveau de contamination du produit 48 heures auparavant. Cette situation n'est pas spécifique à l'utilisation d'une méthode alternative ... mais reste liée à l'instabilité potentielle du niveau de contamination d'un produit !

4.2 Essai de stérilité

La mise en place d'une méthode alternative pour les essais de stérilité n'est que très peu réalisée sur des produits "standard" issue du chapitre 2.6.1. A ce jour, voici quelques exemples de dépôt de dossier (Produits de la médecine régénérative pour la réparation des lésions du cartilage du genou -Déposé à partir de 2004 en stérilité alternative avec BacT/ALERT® 3D en 7j à la place de 14j aux US et en Europe / Produits injectables stériles type antibiotique avec l'ATP bioluminescence avec le système Rapid Milliflex® - Stérilité alternative en 5j à la place de 14j, utilisation de la cytométrie sur filtre système Chemsan pour le contrôle de produits oculaires).

Il est indéniable qu'à ce jour et malgré les nombreux développements techniques existants et les travaux engagés dans ce domaine depuis près de 30 ans peu de méthodes sont intégrées dans les dossiers d'essais de stérilité.

La demande du marché est moins importante car la mise en place d'une validation de méthode est lourde, couteuse et nécessitant un temps de développement assez conséquent et le passage en méthode alternative nécessite la modification du dossier d'enregistrement auprès des autorités. Cependant, cette méthode peut être déployée pour l'évaluation du bioburden avant filtration stérilisante.

Produits biologiques

L'intérêt de cette technologie pour le contrôle des produits biologiques répondant au chapitre 2.6.27 est bien plus grand. En effet les caractéristiques de ces produits (durée de conservation limitée, quantité faible disponible, taille de l'échantillon, administration précoce au patient) sont des éléments importants à prendre en considération car des facteurs limitants pour la prise en charge au laboratoire et un rendu de résultat pertinent.

La mise en place de contrôle de stérilité sur des produits biologiques suivant le chapitre 2.6.27 a été réalisée au laboratoire pour deux types de produits (milieux de conservation biologiques contenant des antibiotiques).

Un essai de stérilité étant une étape de contrôle critique, la sécurité lors de la mise en œuvre des essais de contrôle est un point primordial. La pharmacopée demande de réaliser cet essai dans des conditions aseptiques. Le choix de prédilection est le traitement sous un isolateur afin de garantir des conditions d'asepsie moins risquées d'un point de vue contamination microbiologique que dans un environnement de type classe A dans B. L'avantage de la méthode BacT/ALERT® 3D est que les milieux de culture sont compatibles avec un cycle de décontamination utilisant du peroxyde d'hydrogène par exemple (flacons étanches, ce point a fait l'objet d'une validation spécifique au sein de notre isolateur à peroxyde).

Les méthodes automatisées fondées sur la croissance ne sont pas soumises au chapitre de validation des méthodes alternatives (5.1.6). Cette particularité inscrite dans le chapitre 2.6.27 est un élément important car l'utilisation du système BacT/ALERT® 3D permet un gain de temps non négligeable lors du développement de la méthode. Malgré tout, la méthode doit à minima avoir au préalable été validée avec les paramètres suivants :

- **Spécificité**: Capacité du système à détecter exclusivement les micro-organismes afin d'éviter les faux +.
- **Sensibilité/limite de détection**: capacité du système à détecter le plus petit nombre de micro-organismes.

- **Reproductibilité**: Fidélité intermédiaire inter-laboratoire
- **Robustesse**: Capacité du système à ne pas être affecté par des modifications faibles (jours/opérateurs/ lot de milieux de culture...)

Ces quelques résultats (Tableau 2) montrent la performance du système sur cette application. Par rapport à une méthode classique d'essai de stérilité suivant le chapitre 2.6.1, la détection de micro-organismes est meilleure. Cependant une souche ne répond pas plus rapidement que la méthode traditionnelle. Il s'agit de *Propionibacterium acnes* (Souche avec un métabolisme et une vitesse de croissance plus lente). Cette souche est très intéressante car c'est le marqueur d'une bonne optimisation de la méthode de détection.

Après ce prérequis, seuls les essais de **fertilité des milieux de culture** et une **applicabilité sur 3 réplicats** sont requis dans le chapitre 2.6.27. Ces seuls points à tester font que le système est simple à déployer et ne demande pas plus de ressources qu'une applicabilité de méthode. La mise en place avant implémentation en routine consiste à la rédaction d'un protocole expérimental de test avec la définition des paramètres suivants (exemple d'un produit biologique avec antibiotiques) :

- **Choix des milieux de culture** : FN+ : milieu anaérobie avec billes polymériques absorbantes pour neutralisation de l'antibiotique et FA+ : milieu aérobie avec billes polymériques absorbantes pour neutralisation de l'antibiotique.

- **Choix des souches** : Ce choix se base sur les référentiels mais pas uniquement. L'objectif d'une applicabilité est de démontrer que la méthode permet dans des conditions de routine, de détecter la présence de micro-organismes susceptibles d'être présents dans le produit en fonction de son origine (produits biologiques, cultures cellulaires etc...) et de son environnement de fabrication. Dans la plupart des contaminations industrielles, il s'agit de micro-organismes aux caractéristiques culturelles plus complexes que celles des souches de référence !

Pour cette raison, il est primordial d'inclure dans une étude de faisabilité, la présence de germes d'intérêt pour le patient et/ou connus pour être contaminants du produit et de l'environnement de fabrication). On pourra donc sélectionner *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa*-*Staphylococcus aureus*- *Escherichia coli*- *Sphingomonas paucimobilis*- *Streptococcus pyogenes* en milieu Aérobie/*Bacteroides fragilis* – *Clostridium sporogenes*-*Propionibacterium acnes* en milieu anaérobie.

- **Choix des températures d'incubation** (35-37°C car compatible avec la matrice)
- **Choix du temps d'incubation** (7 jours : temps minimal prescrit par le référentiel)

Les résultats de cette étude montrent que :

- Les souches *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* sur milieu aérobie et *Bacteroides fragilis*, *Clostridium sporogenes* sur milieu anaérobie montrent des résultats satisfaisants (détection dans les délais impartis).
- Deux souches se distinguent par l'absence de détection : *Sphingomonas paucimobilis* n'est détecté que dans 33% des essais réalisés. L'impact de la température sur cette souche environnementale est le point identifié.

Propionibacterium acnes n'est pas détecté dans les temps impartis. Cette souche est cependant détectée lorsque le temps d'incubation est prolongé et la détection se réalise vers 10 jours.

Ces 2 souches nous montrent l'importance de tester des souches environnementales/d'intérêt et qu'il est nécessaire d'adapter le

Souches	Temps de détection au BacT/ALERT®3D (Méthode alternative)						Temps moyen (jours)							
							Filtration sur membrane				Incorporation directe			
	Test N°1	Test N°2	Test N°3	Total (Moyenne)	Test N°1	Test N°2	Test N°3	Totale (Moyenne)	Test N°1	Test N°2	Test N°3	Total (Moyenne)		
Staphylococcus aureus iAST	1.14	1.1	1.11		2	2	2		2	2	2			
	1.14	>14*	1.17	1.14	2	3	3	2.22	2	2	2	2		
	1.08	1.2	1.15		2	2	2		2	2	>14*			
Pseudomonas aeruginosa iAST	0.90	0.90	0.92	0.90	3	2	2	2.33	>14*	2	1	1.80		
	0.88	>7*	0.91		3	2	1		2	3	1			
	0.86	0.92	0.88		2	2	3		>14*	>14*	>14*			
Bacillus subtilis iAST	0.70	1.70	1.77		>14*	2	2		3	2	2			
	0.71	1.63	1.94	1.43	2	2	2	2	3	2	2	2.44		
	0.72	1.83	1.86		2	2	2		4	2	2			
Clostridium sporogenes iNST	1.16	1.51	0.97	1.09	3	2	>14*	2.43	2	2	1	1.89		
	1.09	1.13	0.93		3	3	2		2	2	2			
	1.05	1.00	0.99		2	>14*	2		2	2	2			
Propionibacterium acnes iNST	5.54	6.08	11.62		8	7	6		>14*	>14*	8			
	6.33	6.15	11.43	7.80	8	7	3	6.67	>14*	>14*	6	7.75		
	5.59	6.29	11.17		8	7	6		11	>14*	6			
	iAST	iLYM	iAST	iLYM	iAST	iLYM								
Aspergillus brasiliensis	>14*	3.06	8**	2.99	6.62	2.65			4	3	3			
	7.87	2.96	7.62	2.74	6.56	2.75	iAST: 7.67 iLYM: 2.85		4	3	>14*	3.38		
	11**	2.83	>14*	2.81	6.00	2.82			4	3	3			
Candida albicans	2.40	1.94	2.36	2.04	2.37	1.85	iAST: 2.37 iLYM: 1.99		4	3	3	3.22		
	2.48	1.94	2.41	1.95	2.24	1.96			4	3	2			
	2.54	2.03	>14*	2.20	2.18	2.00			3	3	4			
Penicillium brevicompactum	7**	3.37	>14*	3.64	6.15	3**			3	3	4			
	5**	3.64	6.16	3.94	10**	>14*	iAST: 5.98 iLYM: 3.54		4	3	>14*	3.38		
	5.6	3.67	>14*	>14*	4**	>14*			3	3	4			

Tab2 : Tableau des résultats équivalence méthode de référence/méthode Bactalert

protocole pour permettre la détection de ce type de souche.

Les avantages de cette mise en place dans le contrôle de routine sont :

- Une diminution du délai de rendu de résultats même si cette information doit être mise en parallèle du type de souche à détecter (*Propionibacterium* par exemple)
- Une détection 24h/24 j/7 avec un relevé toutes les 10 minutes

La limite principale est la limite de détection de souches particulières. Ce sujet pourrait être débattu également pour les méthodes traditionnelles notamment au regard de la nature des milieux mis en œuvre

5. Conclusion

Depuis plus de 25 ans de nombreuses approches ont eu lieu pour améliorer les méthodes traditionnelles pastorienne qui font de la résistance et ont encore de beaux jours devant elles !.

Cependant les exigences sans cesse plus grandes en matière de performances (rapidité, sensibilité, automatisation etc...) et les progrès technologiques ont permis le développement de nombreuses méthodes pertinentes. Ces méthodes peuvent substituer complètement la technique historique (contrôles en ligne des particules viables et non viables par exemple), en améliorer une ou plusieurs étapes, sans oublier les progrès spectaculaires des techniques de biologie moléculaire qui ouvrent de nouveaux horizons très prometteurs tels que les explorations des microbiotes !

Les deux exemples développés dans cet article à partir du système BacT/ALERT® 3D démontrent plusieurs gains significatifs en termes de :

- Simplification des manipulations avec une seule étape : l'ensemencement.
- Automatisation de l'incubation et de la lecture (plus de manipulation nécessaire pour les étapes ultérieures).
- Capacité de prise en charge d'échantillons dans un volume plus restreint.
- Détection automatisée d'autant plus précoce que le niveau de contamination du produit testé est élevé.
- Délai d'obtention des résultats considérablement réduit : 48 à 72

heures.

- Possibilité de réisoler et de travailler sur les micro-organismes détectés.
- Coûts d'investissement et de fonctionnement maîtrisés.

La méthode BacT/ALERT® 3D est une méthode polyvalente, simple d'utilisation, automatisée avec une seule étape (pas de besoin de réactif spécifique) basée sur la croissance microbienne. Elle ne se destine pas uniquement à une seule application ce qui en fait un automate intéressant car non spécifique. Essai de stérilité, Contamination microbienne, prélèvement d'environnement sur écouvillon...

6. Perspectives

Les méthodes alternatives dans l'ensemble sont encore largement sous-utilisées dans nos industries ce qui mériterait un intérêt plus important. Les gains tant d'un point de vue productivité que qualité permettent de fiabiliser les résultats de nos laboratoires.

Les méthodes traditionnelles permettent-elles encore de se rassurer car mettant en évidence des colonies visibles ?



Références

1. Guidance for industry : ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology
2. PDA : " Validation of BacT/ALERT®Media for sterility in a Skan PSI Isolator after Three H202 decontamination cycles " - Mary Beth Anheuser1, Daniel Eichengerger3, Diana Tehsmann3, Carolyn Beres1, Machael Ullery1, Scott Jeffrey2, Jessica Cook1, Gregory Devulder1 - 1 Biomérieux, Inc. Hazelwood, MO / 2 Biomérieux, Inc. Durham, NC / 3SKAN AG, Switzerland

Glossaire

USP: United States Pharmacopoeia
PE: Pharmacopée Européenne
PDA: Parenteral Drug Association
ICH: International Conference of Harmonization