

CONTAMINATION INHABITUELLE EN ZONE A ATMOSPHERE CONTRÔLÉE : CONDUITE A TENIR ET RETOUR D'EXPERIENCE

F. Radoubé¹, S. Pamart¹, O. Just², V. Planas²

¹ Département Qualité, Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP, AGEPS, 13 rue Lavoisier, Nanterre

² Département Contrôle Qualité, Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP, AGEPS, 13 rue Lavoisier, Nanterre

1. INTRODUCTION

Le suivi environnemental microbiologique et particulaire d'une zone à atmosphère contrôlée (ZAC), par l'évaluation de la qualité de l'air et des surfaces, est un outil clé de la maîtrise de la contamination en salle blanche.

Pour les industries pharmaceutiques de fabrication de médicament à usage humain, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et plus particulièrement la ligne directrice n°1¹ destinée à la fabrication de médicaments stériles indiquent les spécifications à respecter selon une classification en 4 niveaux. A chaque classe est associée une concentration maximale autorisée pour les particules en suspension² dans l'air et une limite de contamination microbiologique par méthode de prélèvement (air et surface). La mise en place de seuils d'alerte et d'action est également préconisée pour se rendre compte d'éventuelles dérives et anticiper la mise en place de mesures correctives.

L'établissement pharmaceutique de l'AP-HP compte différentes ZAC (voir figure 1) dont une de classe C pour la production de médicaments stériles et deux zones de classes D (une centrale de pesées et une zone de production de médicaments non stériles) desservies par une zone commune non classée (vestiaires, couloir).

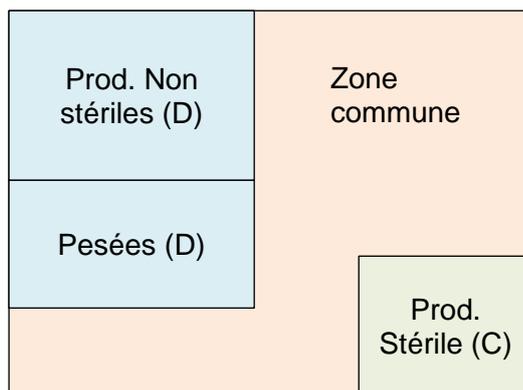


Figure 1 : Plan locaux

La surveillance de la contamination particulaire (via des contrôles réguliers aux compteurs portatifs) et microbiologique en place dans les différentes zones classées nous a permis de mettre en évidence une hausse du niveau de contamination au repos. Le dépassement de seuils d'alerte définis en interne sur une 1^{ère} zone (zone de pesées) puis sur celle de production de médicaments non stériles ont été observés aussi bien d'un point de vue particulaire (figure 2) que microbiologique. Les courbes de tendances sont comparables.

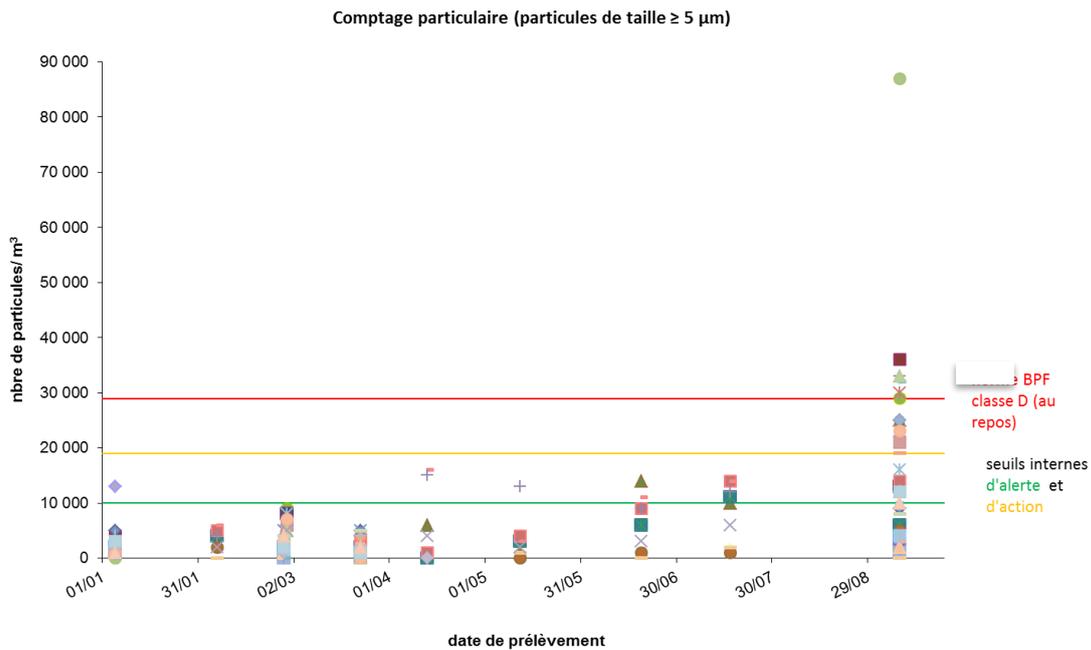


Figure 2 : Résultats des prélèvements de comptage particulaire (zone de pesées)

La démarche pour rechercher les causes de cette contamination inhabituelle observée en ZAC et les actions mises en place par la suite sont présentées dans cet article.

2. MATERIEL ET METHODE

L'investigation menée pour identifier la ou les causes probables a été basée sur la méthodologie de recherches des causes par les 5M (Milieu, Matériel, Main d'œuvre, Méthode, Matières). Afin d'être exhaustif dans la recherche de la ou des source(s) de la contamination, un diagramme d'Ishikawa spécifique aux non conformités environnementales a été utilisé (figure 3).

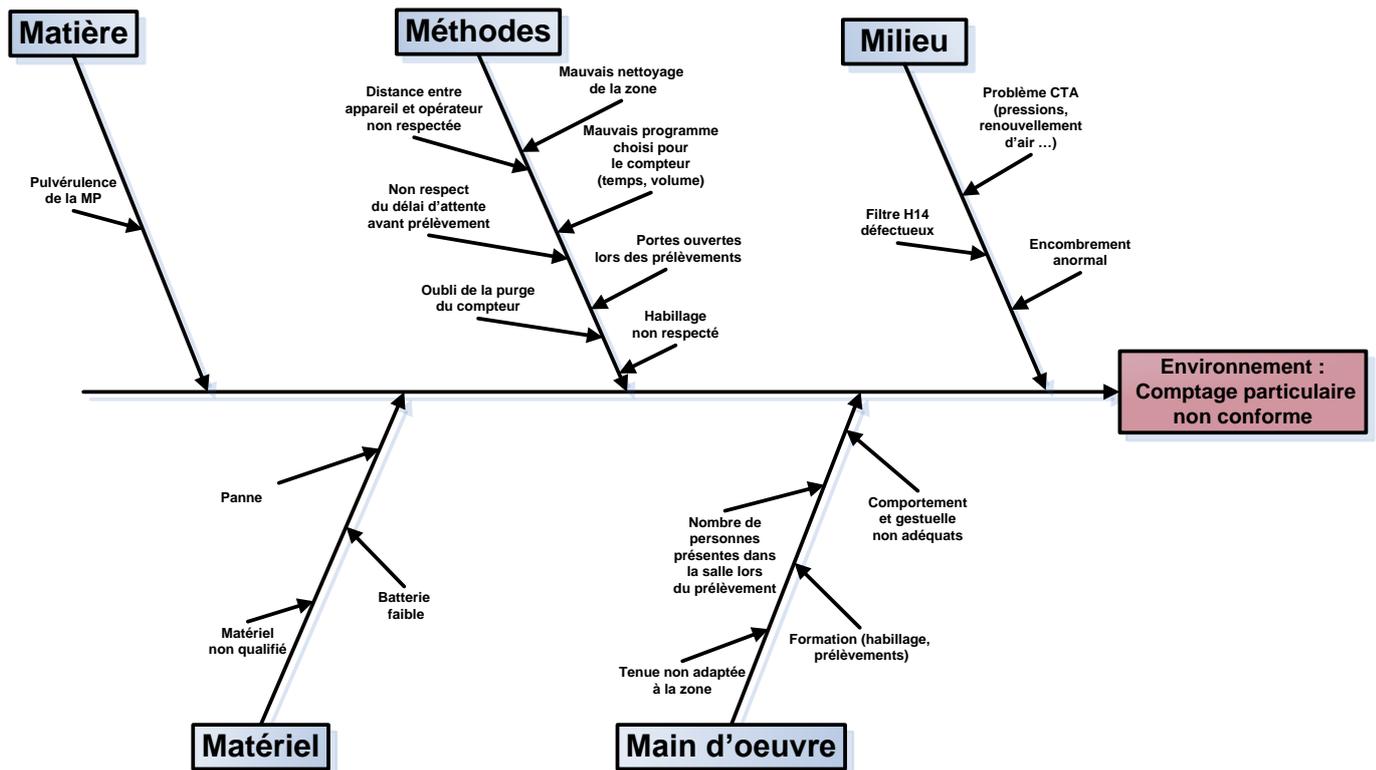


Figure 3 : Exemple de diagramme causes/effets pour des problématiques de contamination particulaire

Afin d'éliminer des hypothèses ou d'identifier les causes probables parmi celles prélistées, différents outils qualitatifs ont été utilisés :

- Des auto-inspections ont été menées sur les locaux concernés, sur l'habillage, sur les flux matières et matériels,
- Un brainstorming avec des représentants de plusieurs secteurs (production, assurance qualité, contrôles qualité, services techniques)
- Une revue des événements (incidents techniques, résultats des précédents tests de requalifications des ZAC, changements, ...) sur l'année écoulée a été faite.

3. RESULTATS

3.1. Causes non retenues

Parmi l'ensemble des causes probables identifiées, plusieurs ont pu être éliminées rapidement suite aux investigations menées.

3.1.1. Matériel

Tout matériel provenant de l'extérieur est désinfecté avant son entrée et son utilisation.

Le mauvais fonctionnement des appareils de prélèvement a été éliminé des causes. Les appareils sont qualifiés périodiquement et aucune anomalie n'a été signalée par les préleveurs.

Le matériel de nettoyage des locaux classés est dédié par zone et identifié. Leur inspection visuelle et les prélèvements de surface n'ont rien révélé.

3.1.2. Milieu

Le fonctionnement optimal des centrales de traitement d'air (pression, débits, intégrité des filtres) durant cette période n'a pas été remis en cause car la contamination a eu lieu après une période de maintenance et de requalification des ZAC qui n'avait pas mis en évidence de dysfonctionnement. De plus, aucune alarme n'a été remontée sur le système de supervision.

3.1.3. Main d'œuvre

Le personnel de production, réalisant le nettoyage de leur zone, est qualifié au respect des procédures de nettoyage, d'habillage, aux gestes adaptés en ZAC (nombre limité de personne par pièce, déplacements limités). De plus, l'évaluation des pratiques d'habillage a également permis d'éliminer un mauvais respect de ces procédures dans les ZAC ou dans les zones communes. Cette cause a donc été abandonnée.

3.1.4. Matière

L'entrée de toute matière première ou article de conditionnement en zone commune a lieu après désinfection des conditionnements externes.

Les prélèvements d'environnement ayant conduit aux dépassements des seuils d'alerte ayant été effectués au repos après un nettoyage, l'aspect impact des matières premières sur le résultat du comptage particulaire a été écarté.

3.1.5. Méthode

Le personnel de production est qualifié à la réalisation de comptages particuliers avec des compteurs portatifs et aux prélèvements microbiologiques.

Aucun événement inhabituel n'a été relevé par les agents de production lors des prélèvements. De plus, la récurrence des anomalies (dans le temps et l'espace) nous a permis d'éliminer la cause de « mauvaise utilisation ».

La méthode de nettoyage des ZAC a été réévaluée afin de mettre en évidence d'éventuelles dérives de pratiques. Celle-ci reste adaptée à chaque type de ZAC en termes de fréquence, de type de produits utilisés^{3,4}.

3.2. Causes retenues

Les deux causes probables retenues ont été les suivantes : méthodologie de nettoyage de la zone commune adjacente aux autres zones classées et propreté des tenues. Les raisons sont décrites ci-dessous :

3.2.1. Milieu

Les différentes ZAC sont desservies par une zone commune. Cette zone non classée, et donc non suivie d'un point de vue microbiologique et particulaire peut être un point d'entrée de contamination vers les ZAC sans que nous puissions le déceler par nos contrôles de routine. De plus, le nettoyage de cette zone est réalisé par un prestataire.

3.2.2. Matériel

Le matériel de nettoyage de la zone commune a été inspecté. Le matériel utilisé n'était pas dédié (même matériel utilisé dans les vestiaires de production, le couloir et les zones de conditionnements également non classées) et les périodes de changement pour usure n'étaient pas définies. Un matériel souillé peut donc potentiellement être à l'origine d'une contamination en zone commune.

3.2.3. Méthode

La méthode de nettoyage de la zone commune n'a pas été réévaluée depuis plusieurs années (fréquence de nettoyage, type de produit).

La méthode appliquée par le prestataire pour la prise en charge des tenues n'était pas clairement connue par notre établissement (type de nettoyage, produit, fréquence de contrôle des tenues).

3.2.4. Main d'œuvre

Les agents réalisant cette prestation de nettoyage des locaux ont été audités. Cet audit a relevé des anomalies dans la réalisation de ce nettoyage : mauvaise connaissance de la procédure de nettoyage, mauvaise utilisation du matériel, mauvaise gestion de l'habillage, manque de connaissance sur les principaux contaminants des ZAC. Ce point a été identifié comme un des points les plus probables de source de contamination de la zone non classée vers la zone classée.

Les tenues utilisées pour l'entrée en zone commune, en zone de classe D ou encore utilisées comme sous-tenues pour l'entrée en ZAC de classe C sont en coton (35 %) et polyester (65 %) et nettoyées en externe. Cette prestation a été confiée à un nouveau prestataire très peu de temps avant le début des contaminations. Ce changement a eu lieu après un renouvellement de marché. En effet, l'AGEPS étant une structure publique, le choix du prestataire s'est fait selon le code des marchés publics (mise en concurrence suite à la publication d'un cahier des charges). Cependant, ce marché commun à d'autres établissements hospitaliers qui n'ont pas les mêmes contraintes que l'AGEPS n'intégrait pas les besoins spécifiques : emballage individuel des tenues, absence de poche, encolure montante, analyse microbiologique régulière des tenues...

3.3. Type de mesures correctives et préventives proposées

3.3.1. Prestation de nettoyage des locaux adjacents aux ZAC classées

Suite à l'audit initial d'évaluation de la prestation de nettoyage de la zone commune, plusieurs axes de travail ont été identifiés.

Le premier a consisté à former à nouveau puis évaluer le personnel du prestataire en place pour le nettoyage de la zone commune. Cette démarche a été réalisée en deux temps : une formation théorique suivie d'une évaluation (questionnaire) puis une formation pratique également suivie d'une évaluation (mise en situation dans les locaux). Ces formations et évaluations ont été réalisées conjointement par l'AGEPS et l'encadrement de la société prestataire de service.

En accord avec ce dernier, tout remplacement d'agent d'une durée limitée ou non devra être signalé et effectué par un agent déjà formé aux bonnes pratiques de nettoyage d'une ZAC et encadré pour prendre connaissance de la procédure de nettoyage en place.

Le second a consisté à revoir l'intégralité de la méthodologie de nettoyage de cette zone commune.

La fréquence de nettoyage a été revue et adaptée à chaque type de zone (vestiaires, couloir, zones de conditionnement, de mirage).

Le détergent-désinfectant utilisé a été conservé car son spectre d'action est compatible avec les recommandations.

Le matériel de nettoyage a été changé et est maintenant dédié. Ce matériel est également étiqueté pour éviter les inversions avec le matériel d'une autre zone. Les consommables tels que lingettes, bandeaux sont désormais à usage unique.

D'autre part, de nouveaux contrôles réguliers de cette prestation ont été mis en place : contrôles contradictoires bimensuels (contrôle visuel du nettoyage) et audit des agents à intervalle régulier. Ces évaluations sont réalisées conjointement par les départements de production, de logistique, de la qualité et l'encadrement des agents de nettoyage (prestataire).

Les risques de contamination dans cette zone non classée sont mieux maîtrisés.

3.3.2. Prestation de prise en charge des tenues

Le prestataire de fourniture et de nettoyage des tenues a changé peu de temps avant le début des contaminations (cf. figure 4). Ce lien chronologique est en faveur d'un rôle des tenues dans la survenue des contaminations.

La première action demandée au prestataire a été documentaire avec la mise à disposition de la méthode de prise en charge des tenues (type de nettoyage, produits, contrôles environnementaux, transport). En effet, compte tenu du manque d'informations fourni lors de l'appel d'offre, ces données n'étaient pas disponibles. De plus les contrôles microbiologiques réalisés étaient aléatoires et n'étaient donc pas forcément réalisés sur

nos tenues. L'AGEPS a demandé des contrôles spécifiques mensuels. Cette action permet de mieux connaître la charge particulaire et microbiologique des tenues.

De plus, une demande d'emballage individuel a été demandée et réalisée afin de limiter le risque de contamination microbiologique des tenues lors de leur transport et de leur stockage.

Ces tenues contenant du coton, le relargage particulaire n'est pas maîtrisé et ne peut l'être compte tenu des spécificités du coton. Une réflexion sur le type de tenues a donc été menée et le choix s'est porté sur des tenues avec décontamination particulaire ». Dans l'attente de la mise en place de ces nouvelles tenues (délai relativement long compte tenu des contraintes administratives notamment), le port de combinaison à usage unique a pu être décidé selon l'activité et le niveau de contamination observé.

3.3.3. Augmentation de la fréquence des contrôles d'environnement en ZAC classée

L'augmentation de la fréquence des contrôles environnementaux en ZAC classée a été décidée pendant cette période de transition. Cette action n'est pas une mesure corrective mais a permis de suivre l'évolution de la contamination et l'efficacité à court et long terme des mesures mises en place.

4. DISCUSSION

Grâce à l'identification des risques réalisée initialement puis aux différentes investigations menées, les causes probables de contaminations ont ainsi pu être identifiées.

La qualité, sécurité et efficacité des produits fabriqués n'ont pas été remises en question notamment grâce aux systèmes de traitement d'air efficaces (renouvellement d'air) et aux procédures de nettoyage et désinfection en place dans les zones critiques.

Ce retour d'expérience montre l'intérêt du suivi qualité de la gestion des prestataires (chapitre 7 des BPF ⁵) et ce dès la rédaction du cahier des charges.

En effet, la description des besoins et attentes rédigées dans ce dernier sont essentiels pour sélectionner le prestataire qui répondra au plus près à nos besoins spécifiques. De plus, la méthode de suivi de ces prestataires critiques doit être définie et doit permettre un contrôle de la prestation au démarrage et un réajustement en cours si besoin.

Ce travail montre aussi l'importance de la mise en place d'un travail pluridisciplinaire permettant un brainstorming lors des recherches de causes et lors des investigations diverses. Il démontre aussi l'importance de cette concertation lors de la définition des besoins de prestation.

L'ensemble des mesures correctives et préventives mises en place sont efficaces (cf. figure 4). L'amélioration des prestations de nettoyage des locaux et de prise en charge des tenues (suivis réguliers, meilleure communication) permet de réduire le risque de contamination de l'environnement lié à ces non-conformités. Cette amélioration a été constatée dans le nettoyage des locaux (diminution des non-conformités relevées) et nous a permis de diminuer la fréquence des contrôles. Concernant les tenues, le risque est actuellement réduit à un niveau acceptable. Le changement de prestataire clôturera l'ensemble des actions menées.

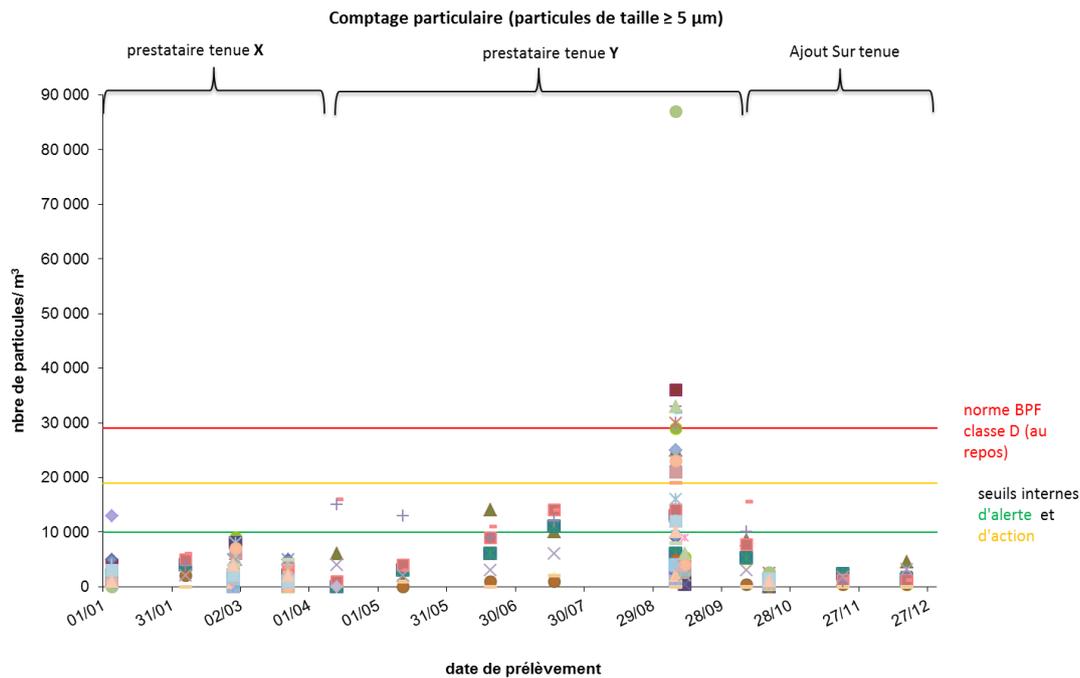


Figure 4

5. CONCLUSION

Le nombre de facteurs et d'évènements pouvant influencer les résultats de prélèvements d'environnement étant significatif, il n'est pas rare pour une contamination ponctuelle de ne pas en trouver la cause. Ce retour d'expérience nous montre que les causes identifiées comme les plus probables dans ce cas semblent être avérées (recul de 18 mois). La gestion de ces évènements et des mesures correctives a nécessité un travail multidisciplinaire et repose, dans notre cas, sur la maîtrise des activités externalisées.

6. REFERENCES

1. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Août 2017, Guide des bonnes pratiques de fabrication 1 BPF chapitre : LD 1,
2. NF EN ISO 14644-1 Février 2016 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1 : classification de la propreté particulaire de l'air
3. Norme NF EN 1040 (T 72-152) : Détermination de l'activité bactéricide
4. Norme NF EN 1275 (T 72-202) : Détermination de l'activité levuricide
5. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Août 2017, partie 1, chapitre 7 : Activités externalisées