

METHODOLOGIE D'EVALUATION DES RISQUES DANS LE CHOIX DES VETEMENTS DE SALLE PROPRE

Steve Marnach

DUPONT DE NEMOURS, L-2984 Contern, Luxembourg

1. INTRODUCTION

Le projet de révision de l'Annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication (BPF) communiqué en décembre 2017 a redéfini les exigences spécifiques visant à réduire au minimum les risques de contamination lors de la fabrication de produits stériles et a introduit la nécessité d'avoir une stratégie documentée du contrôle de la contamination.

Plusieurs études (telles que Akers, J. et al., 2004 ; Ramstorp M., 2000 ou Whyte et Hejab, 2007) ont démontré que les opérateurs représentent la plus importante source de contamination dans la salle propre, tant pour les particules inertes que pour les particules microbiologiques. Et vu qu'il est jusqu'à ce jour ni techniquement ni économiquement possible d'automatiser les processus de fabrication de produits stériles à l'intérieur de salles propres à un point où les opérateurs humains ne seraient plus requis, il s'avère nécessaire d'évaluer ces risques de contamination et de les réduire à un strict minimum en mettant en œuvre les mesures nécessaires. Le système des vêtements de salles propres joue un rôle primordial dans la maîtrise des risques de contamination. Par conséquent, il est évident que les vêtements de salles propres doivent faire partie de la stratégie du contrôle de la contamination. Les BPF stipulent clairement que chaque élément, produit et procédé qui s'avère critique pour la qualité des produits doit être scientifiquement évalué, validé et contrôlé en fonction des principes de la gestion des risques à la qualité. Il convient donc d'analyser et d'évaluer les risques inhérents aux systèmes de vêtements de salles propres et ensuite de définir et d'appliquer des critères de sélection de vêtements afin de gérer les risques de contamination provenant à la fois des vêtements et de leur port.

2. COMPRENDRE LES RISQUES DE CONTAMINATION

Dans une première étape, il faut comprendre les risques de contamination liés aux opérateurs portant des vêtements de salles propres en milieux de grade A/B. Ces risques de contamination peuvent être divisés en trois catégories :

a) La contamination humaine : même lorsque les opérateurs bougent très lentement, sont parfaitement bien formés à leurs tâches et respectent des standards d'hygiène personnelle exemplaires, ils relarguent chaque minute des centaines de milliers de particules non viables pouvant être porteuses de microbes. Par conséquent, les BPF exigent qu'aucune partie de la peau ne soit exposée durant la fabrication de produits stériles en salle propre. Le système de vêtement des salles propres joue un rôle crucial en veillant à ce que la contamination humaine à l'intérieur de la salle propre soit aussi faible que possible. Il est donc important de comprendre et d'évaluer les propriétés de rétention des particules de ces vêtements lors du processus de validation du système d'habillage.

b) Les vêtements de salle propre eux-mêmes peuvent être une source de contamination : par le tissu qui est utilisé, les éléments des vêtements, le procédé de lavage, la manipulation et par leur emballage, les vêtements de salle propre eux-mêmes peuvent introduire une contamination dans la salle propre. Il est donc essentiel de comprendre et d'évaluer l'ensemble de la chaîne de valeur de la fabrication et de la manipulation de ces vêtements ainsi que leurs performances durant leur utilisation.

c) Dans certaines salles propres, les opérateurs peuvent être exposés eux-mêmes à des substances dangereuses. Dans ce type de salles propres il est donc important d'évaluer non seulement les risques de contamination de la salle propre, mais également d'évaluer les risques de santé auxquels les opérateurs peuvent être confrontés.

2.1 La contamination humaine

Étant donné que des millions de microorganismes vivent sur chaque cm² de notre peau et que notre corps se débarrasse constamment des squames de peau ayant une taille comprise entre 0.5µm et 10µm, il est important que les vêtements de salle propre portés conservent ces particules à l'intérieur des vêtements de salles propres afin qu'ils ne risquent pas de contaminer le lieu de production. Plusieurs études (comme celles publiées par Moschner C. 2011, Ljungqvist B. & Reinmüller B. 2006 ou Whyte & Hejab 2007) ont démontré que le type de vêtement de salle propre choisi a un impact direct sur le risque de contamination (cf. figure 1). Tandis que certains systèmes de vêtements ont de bonnes propriétés de rétention des particules, d'autres sont moins efficaces. Le tissu à partir duquel les vêtements sont fabriqués ainsi que la conception du vêtement (c.-à-d. le type de coutures, de fermeture à glissière, de fermeture du visage, etc.) et la qualité de fabrication ont tous une incidence directe sur l'efficacité de la filtration des vêtements.

	Vêtements d'intérieur		Vêtements de salles blanches (réutilisables)	
	Particules ≥0.5µm	Particules ≥5µm	Particules ≥0.5µm	Particules ≥5µm
Moyenne sur 55 personnes	2,130,000	332,000	1,020,000	37,300
Étendue de variations (55)	142,000 -14,500,000	3,810 -2,110,000	79,700 -11,700,000	1,020 -263,000
Moyenne des femmes	1,720,000	257,000	432,000	29,000
Étendue de variation (femmes)	142,000 -11,800,000	3,810 -2,110,000	79,700 -1,640,000	1,020 -114,000
Moyenne des hommes	2,630,000	422,000	1,720,000	47,300
Étendue de variation (hommes)	250,000 -14,500,000	6,350 -1,680,000	222,000 -11,700,000	3,050 -263,000

Figure 1 : Whyte, W. et Hejab, M., *Particle and microbial airborne dispersion from people*, dans *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences*, 12 (2), pages 39-46. ISSN 0964-4679, 2007 (traduit de l'anglais). Essais faits dans la même *body box* avec 55 personnes (30 femmes et 25 hommes) portant les mêmes vêtements neufs lavés une fois

Vu la grande variabilité de relargage particulaire humain entre les personnes (cf tableau ci-dessus), plus l'efficacité de la filtration est élevée, meilleure est la barrière contre les particules inertes et meilleure est la protection du processus de fabrication contre les risques de contamination humaine. Afin d'évaluer les tissus utilisés pour les vêtements de salle propre, il est donc essentiel d'évaluer l'efficacité de filtration des matériaux utilisés. L'efficacité de filtration des particules (EFP) peut être mesurée selon les normes EN 14683/ASTM F2100 & F2299 et ISO 11155-1/EN 143 qui évaluent l'efficacité de rétention des particules de tailles extrêmement petites. Par exemple, la norme EN 143 mesure la filtration particulaire en utilisant des particules

de chlorure de sodium (NaCl) de 0,3µm avec un débit fixe. Ce test fournit des données intéressantes sur l'efficacité de la filtration des particules des tissus utilisés pour la confection de vêtements pour salles propres et devrait faire partie de l'évaluation des risques.

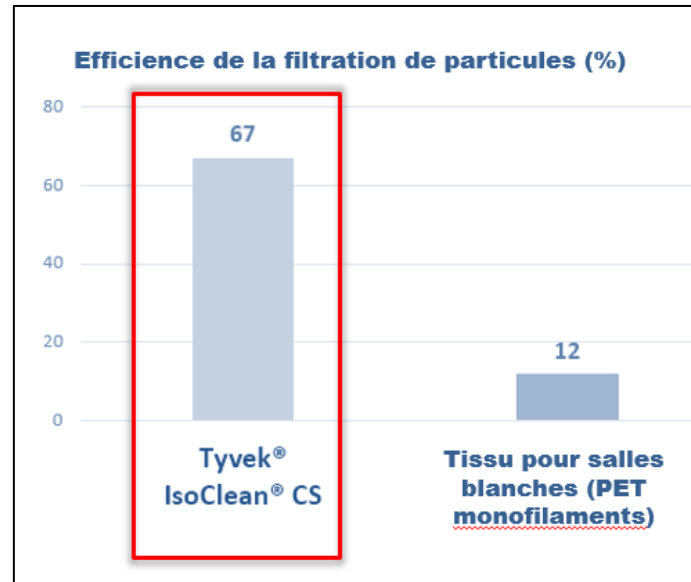


Figure 2 : Efficacité de la filtration de particules selon EN 143 avec deux matériaux différents (source : test de laboratoire de DuPont)

Étant donné que le EFP se mesure avec des particules inertes et non pas avec des microorganismes, il est tout aussi important d'évaluer l'efficacité de filtration bactérienne (EFB) selon la norme EN 14683, ASTM F2100 et F2101, car elle permet de mesurer le pourcentage de bactéries pouvant passer à travers les tissus.

Le test de l'efficacité de la filtration bactérienne (BFE) est effectué avec une suspension de bactéries faisant partie de la flore normale du corps humain, des *Staphylococcus aureus*. Cette suspension est vaporisée avec un débit constant à l'aide d'un nébuliseur et délivrée sur le matériau à tester. Les unités formant des colonies (UFC) ont une taille de moyenne de 3µm. Plus le pourcentage de BFE est élevé, meilleure est l'efficacité de la filtration du tissu. Par exemple, un vêtement présentant un taux de BFE de 98% constituera une meilleure barrière contre les bactéries et protégera mieux le processus contre la contamination humaine qu'un vêtement présentant un taux de BFE de 70%. Cela fait du BFE un élément important dans l'évaluation des risques liés à la performance du vêtement de salle propre afin de réduire le risque de contamination de la salle propre (voir figure 3).

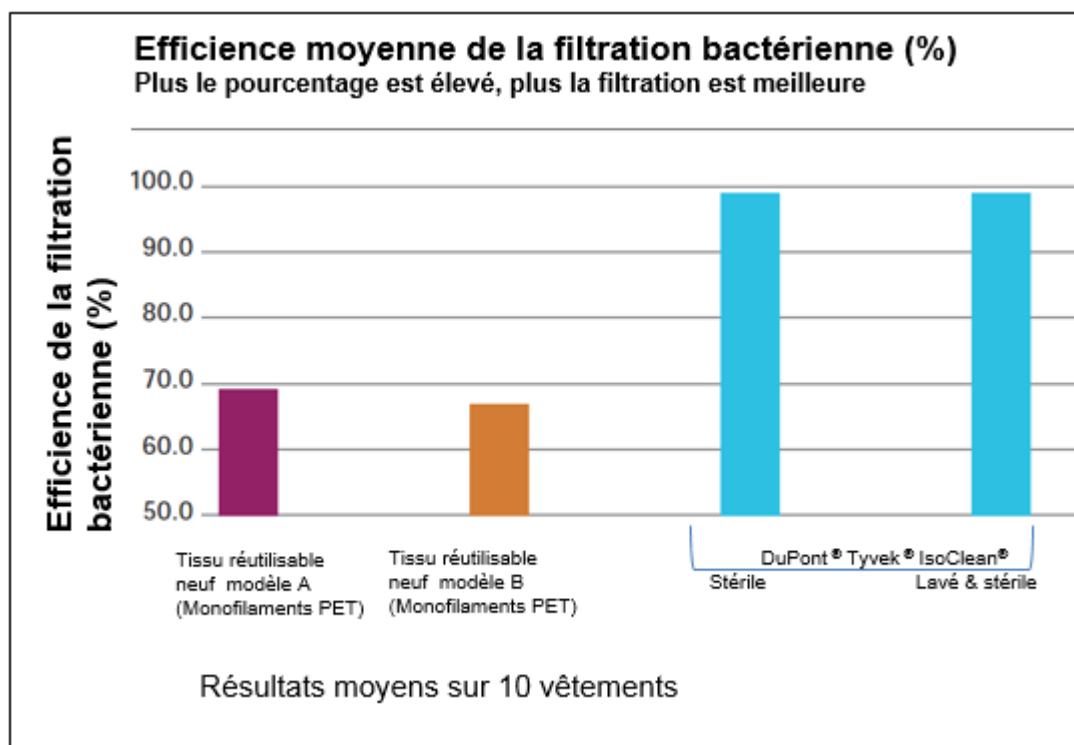


Figure 3 : Comparaison de l'efficacité moyenne de la filtration bactérienne selon EN 14683 entre quatre matériaux différents (source : test de laboratoire de DuPont)

Nos études ont démontré que dans les deux tests (c.-à-d. BFE et PFE), même pour les tissus neufs, des différences significatives existent entre les différents matériaux utilisés pour la confection de vêtements pour salles propres. Une corrélation directe entre la taille moyenne des pores du tissu (généralement entre 1 μm pour le Tyvek® et 5 à 6 μm pour les tissus en polyester non enduits) et le PFE & BFE semble exister. En effet, plus la taille des pores dans le matériau est petite, plus l'efficacité de la filtration semble être élevée.

Cependant, il faut savoir que le PFE et le BFE sont mesurés à l'aide d'échantillons de tissu uniquement. Or, le matériau n'est pas le seul élément influant sur les propriétés de rétention de particules des vêtements. Notamment les coutures et la conception du vêtement ainsi que la qualité de fabrication jouent un rôle tout aussi important. La méthode d'essai en *body box* (selon IEST-RP-CC003.4) peut aider à évaluer l'efficacité de la filtration de systèmes complets de vêtements.

La *body box* a été acceptée par de nombreux utilisateurs de salles propres pour qualifier la propreté relative d'un système de vêtements. Vu que la *body box* est une petite salle propre dotée d'un filtre HEPA et d'un compteur de particules avec seulement un opérateur à l'intérieur, cette méthode d'essai permet d'obtenir des mesures de la performance des différents systèmes de vêtements lors du port. Pendant ce test un sujet portant les vêtements choisis effectue une série de trois mouvements durant une période d'essai de 10 minutes, chaque série étant séparée par une pause d'une minute avec l'opérateur restant immobile. L'air est échantillonné et envoyé à un compteur de particules. Les données sont présentées en nombre moyen de particules de dimensions de 0,3 μm et $\geq 0,5 \mu\text{m}$ par minute au cours de la période d'essai de 10 minutes.

Même si des études répétées ont montré que l'opérateur qui porte les vêtements influence également la contamination à l'intérieur de la *body box*, il est possible, à

l'aide d'une série de tests répétés, d'évaluer les performances globales de rétention des particules de différents systèmes de vêtements portés par la même personne (Moschner C. 2011).

Comme il est nécessaire d'évaluer le risque de contamination chaque fois qu'un vêtement de salle propre est porté à l'intérieur de la salle propre, il est recommandé d'évaluer les propriétés de rétention des particules des vêtements pendant toute leur durée de vie. Les études de Ljungqvist B. et Reinmüller B. (2003, 2004 et 2006), de Whyte, W. et Hejab, M. (2007) et l'étude de DuPont (2017) montrent toutes que l'efficacité de la filtration des vêtements de salle propre réutilisables se détériore avec le temps à cause de l'usure, du lavage et de la stérilisation. Après 25 cycles de lavage/séchage et de stérilisation, la contamination par des particules de 0.5 μm a augmenté de 675% et celle par des particules de $\geq 5\mu\text{m}$ a augmenté de 777% (cf. Ljungqvist B et Reinmüller B. 2004). Ces performances déterminent, entre autres, combien de fois un vêtement de salle propre peut être porté.

Une attention particulière doit également être accordée aux procédures de réparation et de personnalisation des vêtements de salle propre réutilisables, car elles peuvent également avoir un impact négatif sur les performances de rétention des particules.

En résumé, il est important de connaître dans le cadre de l'évaluation des risques la capacité de filtration des vêtements portés chaque fois que les opérateurs travaillent dans la salle propre. Comme il est impossible de garantir que tous les vêtements de salle propre réutilisables ont les mêmes propriétés de filtration, il est recommandé durant l'analyse des risques de prendre en compte les plus mauvaises performances de filtration afin d'éviter les excursions de limites.

2.2 Les vêtements de salle propre comme source de contamination

Les vêtements eux-mêmes peuvent conduire à une contamination des salles propres : le tissu peut relarguer des particules, le fil à coudre peut s'effiloquer durant le lavage, le vêtement peut ne pas être stérile, etc. Tous ces éléments doivent être pris en considération durant l'évaluation des risques, partie intégrante de la stratégie de contamination.

La méthode d'essai la plus fréquemment utilisée pour évaluer la propreté des vêtements de salle propre est le tambour Helmke (IEST-RP-CC003.4). Les objets à tester sont placés dans un tambour rotatif qui va les tourner tandis qu'une sonde à l'intérieur mesure les particules relarguées. On détermine ensuite le nombre moyen de particules lors de la période d'essai de 10 minutes. Les résultats sont rapportés par catégorie. Une catégorie I correspond au meilleur résultat possible selon cette méthode d'essai : elle nécessite moins de 1200 particules supérieures à 0,5 μm / minute et moins de 2000 particules supérieures à 0,3 μm / minute. Par contre, cette méthode d'essai ne simule pas les conditions réelles d'un vêtement porté, elle renseigne uniquement sur la propreté d'un vêtement.

D'autres méthodes de test peuvent fournir des informations sur le relargage particulaire pendant le port du vêtement (par exemple, dû à l'abrasion qui se produit généralement sous les aisselles, dans la région de l'entrejambes et aux coudes). La *body box* susmentionnée peut également fournir des informations utiles à ce sujet.

La propreté des vêtements doit être évaluée pendant toute leur durée de vie pour garantir ses performances lors de chaque port. Plusieurs études ont montré que les cycles de lavage et de stérilisation augmentent le relargage particulaire des vêtements de salle propre. Il est important de prendre également en compte ce facteur durant

l'évaluation des risques (voir études de DuPont de 2017) et non pas se contenter des résultats sur des tenues neuves.

Un autre aspect important dans la production aseptique est la garantie de la stérilité de chaque vêtement de salle propre utilisé pendant la production. Il est donc recommandé que le fabricant de vêtement sélectionné et / ou de blanchisserie spécialisée ait un procédé de stérilisation validé et documenté selon la norme ANSI / AAMI / ISO 11137-1 et qu'ils puissent assurer un niveau d'assurance de stérilité (SAL) de 10^{-6} . Un simple procédé d'irradiation ou d'autoclavage ne suffisent pas pour garantir la stérilité des vêtements et donc à limiter les excursions. En outre, un vêtement irradié ou stérilisé n'est pas nécessairement un vêtement propre. Les fabricants de vêtements et / ou les blanchisseries doivent également mesurer la propreté de leurs vêtements à l'aide d'essais au tambour Helmke ou de la *body box*.

Un élément qui est souvent négligé dans le processus de validation est l'emballage des vêtements. Il est fortement recommandé de s'assurer que l'emballage utilisé est un emballage de salle propre validé, car il peut introduire une contamination dans la salle propre ou relarguer des particules (de cellulose ou autres) lors de l'ouverture des sacs d'emballage.

Afin de réduire le risque de contamination due au vêtement, il est recommandé d'évaluer, de valider et de vérifier l'ensemble de la chaîne de valeur des vêtements de salle propre : les tissus utilisés, les ateliers de couture des vêtements, la blanchisserie de salle propre, le pliage aseptique et l'emballage. Le vêtement et / ou la blanchisserie doivent fournir toute la documentation demandée et garantir la traçabilité de leurs vêtements tout au long de la chaîne de valeur pendant toute leur durée de vie. Lors de contrats pluriannuels, il est recommandé d'évaluer ces éléments non seulement pour l'introduction initiale du vêtement, mais également pour les réparations effectuées et les vêtements de remplacement fournis pendant toute la durée du contrat. Tous les éléments énumérés ci-dessus doivent respecter les spécifications validées pendant toute la durée du contrat.

2.3. Risques de contamination pendant les processus de fabrication à risque élevé

Les salles propres dans lesquelles des médicaments dangereux, comme les médicaments cytotoxiques, biologiques ou d'autres médicaments HPAPI, sont produits doivent faire face à un double risque de contamination : non seulement celui de la salle propre en raison des risques énumérés ci-dessus, mais aussi au risque de contamination des opérateurs en cas d'exposition accidentelle ou inévitable aux substances dangereuses. Évidemment, les deux types doivent être pris en compte lors de l'évaluation des risques.

Le récent rapport publié en 2018 par Carrero B. et Paris S. montre que 38% de tous les produits pharmaceutiques fabriqués en Europe, contiennent des substances dont les niveaux de toxicité sont moyens à très élevés pour les opérateurs ; les niveaux d'exposition acceptables étant seulement de l'ordre de $1 \mu\text{g}$ à $10 \mu\text{g}$ / jour. Grâce à des mesures techniques et une formation adéquate, le risque de contamination des opérateurs peut certes être considérablement réduit, mais il est impossible de l'éliminer complètement. Par conséquent, la législation oblige l'employeur de salle propre à équiper ses opérateurs avec l'équipement de protection individuelle (EPI) offrant une protection contre les risques chimiques et / ou biologiques pouvant être rencontrés. Dans ces salles propres, il est donc obligatoire d'utiliser des vêtements de salle propre certifiés en tant que vêtements de protection chimique et / ou biologique de catégorie III après la stérilisation, car la stérilisation a

un impact négatif sur les propriétés du tissu. En outre, la post-stérilisation de vêtements certifiés CE effectuée par un tiers (un distributeur ou une blanchisserie) ou par les fabricants de vêtements eux-mêmes annule de facto la certification CE et les vêtements doivent être recertifiés (cf. le règlement 2016/425 sur les EPI de l'Union européenne). Pour les vêtements réutilisables, il est important de veiller à ce que la catégorie III soit maintenue et garantie après chaque cycle de lavage et de stérilisation pendant toute la durée de vie des vêtements. De surcroît, il est important de définir clairement les procédures de manipulation des vêtements contaminés afin d'éviter de contaminer les opérateurs responsables de la collecte, du tri, de l'inspection et / ou du lavage ou de l'élimination des vêtements usés.

Dans les salles propres produisant des médicaments dangereux, une évaluation appropriée des risques chimiques et / ou biologiques doit définir les propriétés de protection requises pour les vêtements de salles propres répondant aux exigences de propreté définies par la classe de salle propre dans laquelle ils sont utilisés. Les fabricants de vêtements et / ou les blanchisseries devraient fournir toutes les informations nécessaires au double aspect de ces évaluations des risques.

3. CONCLUSION

Même si le sujet des vêtements pour salles propres semble banal, il est plus complexe qu'il ne paraît à prime abord et l'enjeu est de taille, car les tenues de salles propres jouent un rôle crucial dans la réduction des risques de contamination dans les lieux de production aseptiques. Par conséquent, il est primordial de comprendre et d'évaluer les avantages ainsi que les limites des différents systèmes de vêtements disponibles sur le marché afin de spécifier la solution adaptée à chaque type d'applications en salle propre (non dangereuses et dangereuses). Il est également important de comprendre, d'évaluer, de valider et d'auditer toute la chaîne de valeur des vêtements : de la fabrication du tissu à la confection du vêtement, en passant par l'emballage et la stérilisation, sans oublier le lavage industriel. Des sociétés telles que DuPont peuvent fournir des outils et une aide pour ces types d'évaluation des risques nécessaires dans la formulation de la stratégie de contrôle de la contamination, telle qu'elle sera requise par future annexe 1 des BPF.

4. REFERENCES

Akers, J. et al., *Development of a Highly Automated PAT- Compatible Aseptic Processing System*, présenté lors du congrès A3P, Biarritz, France, Oct. 19–21, 2004.

Carrero B. et Paris S., *Implications of PDE calculation as exposure limit for risk analysis in shared facilities*, GMP Publishing, Allemagne, 2018

Commission européenne, projet de révision de l'annexe 1 Annex 1, *Manufacture of Sterile Medicinal Products*, 2017,
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2017_12_pc_annex1_consultation_document.pdf

DuPont de Nemours, *A Life Cycle Assessment of Reusable Garment Properties, in Cleanroom technology*, pages 15-18, juin 2017

IENT – Institute of Environmental Sciences and Technology, *IENT-RP-CC003: Garment System Considerations for Cleanrooms and Other Controlled Environments*, <http://www.ient.org/Standards-RPs/Recommended-Practices/IENT-RP-CC003>

IENT – Institute of Environmental Sciences and Technology, *IENT-RP-CC004: Evaluating Wiping Materials Used in Cleanrooms and Other Controlled Environments*, <http://www.ient.org/Standards-RPs/Recommended-Practices/IENT-RP-CC004>

International Organization for Standardization, *ISO 11137-1:2006 Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*,
<https://www.iso.org/standard/33952.html>

International Organization for Standardization, *ISO/TS 11155-1: Air filters for passenger compartments -- Part 1: Test for particulate filtration devices*,
<https://www.iso.org/standard/34308.html>

Journal officiel de l'Union européenne, *Directive 89/656/CEE du Conseil, du 30 novembre 1989, concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé pour l'utilisation par les travailleurs au travail d'équipements de protection individuelle (troisième directive particulière au sens de l'article 16 paragraphe 1 de la directive 89/391/CEE)*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:31989L0656>

Journal officiel de l'Union européenne, *Regulation (EU) of the European Parliament and of the Council of 9 March 2016 on Personal Protective Equipment and Repealing Council Directive 89/686/EEC*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32016R0425>

Ljungqvist B. et Reinmüller B., *Cleanroom Clothing Systems: People as a Contamination Source*, River Grove, IL, USA: PDA/DHI Publishing, LLC; 2004 ISBN 1-930114-60-5, 2006

Ljungqvist B. et Reinmüller B., *Aseptic Production, Gowning Systems, and Airborne Contaminants*, 2004

Ljungqvist B. et Reinmüller B., *People as a Contamination Source: Cleanroom Clothing after 1, 25, and 50 Washing / Sterilizing Cycles*, European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences 8 (3), 2003, pages 75–80

Moschner C., *Study into Human Particle Shedding*, Cleanroom Technology, août 2011, pages 25-28

Nelson Laboratories LLC , *Bacterial Filtration Efficiency, ASTM F2100, EN 14683 & ASTM F2101*, <https://www.nelsonlabs.com/Test/Bacterial-Filtration-Efficiency>

Nelson Laboratories LLC , *Particle Filtration Efficiency, ASTM F2100, EN 14683 & ASTM F2299*, [https://www.nelsonlabs.com/Test/Particle-Filtration-Efficiency-\(PFE\)](https://www.nelsonlabs.com/Test/Particle-Filtration-Efficiency-(PFE))

Ramstorp, Matts, *Introduction to Contamination Control and Cleanroom Technology*, Wiley-VCH; 1 édition, décembre, 2000, pages 2–7

Romano F., Ljungqvist B., Reinmüller B., Gustén J. et Joppolo C.M., *Performance test of technical cleanroom clothing systems*, Proceedings of Indoor Air 2016, 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, p990, Ghent, Belgium, 2016. [Nr. 245692], <http://www.isiaq.org/docs/Papers/Paper990.pdf>

Verein Deutscher Ingenieure, *Cleanroom Technology: Consumables in the Cleanroom*, VDI 2083, janvier 2017, ICS 13.040.30, pages 23-29

Whyte, W. et Hejab, M., *Particle and microbial airborne dispersion from people*, European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 12 (2). pages 39-46. ISSN 0964-4679, 2007