GROUPE

RETOUR D'EXPÉRIENCE SUR L'INTÉGRATION D'UN OUTIL LOGICIEL POUR LA SURVEILLANCE DES PARAMÈTRES DE SALLE PROPRE DANS UNE UNITÉ RÉPONDANT AUX EXIGENCES GMP/BPF

Cas particulier de l'unité de FIV/PMA du CHU Saint-Pierre à Bruxelles.

Pauline LEGRAND, *HeX CONSULT Director & PMO*

Jérome COLIN, *Embryologiste et Resp Qualité FIV/PMA*

ContaminExpert
ContaminExpo

SOMMAIRE

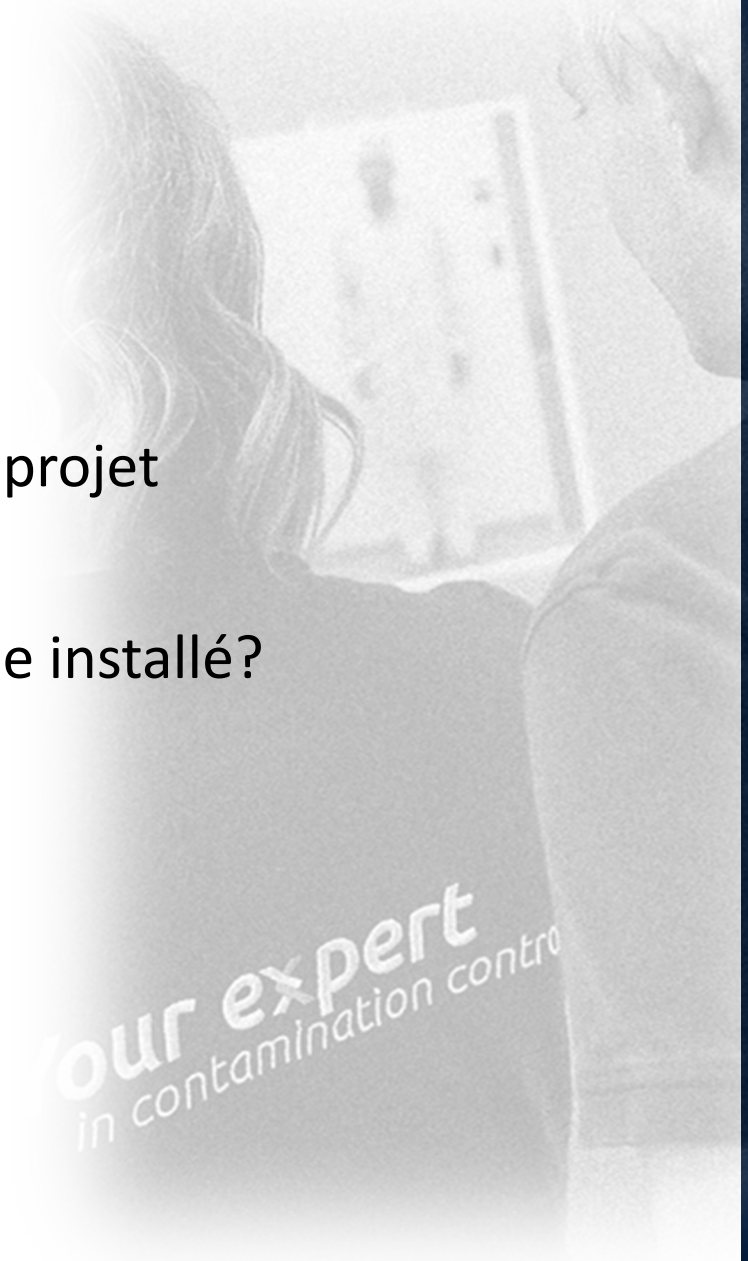
1 – Contexte

2 – Quelle(s) contrainte(s) ?

3 – Adaptation(s) nécessaire(s) pour le projet

4 – Qu'en est-il de l'implémentation?

5 – Exploitation et bénéfices du système installé?



CONTEXTE

RÉGLEMENTAIRE:

BELGIUM

Centre de procréation médicale assistée (PMA)

Arrêté Royal du 28 septembre 2009

✚ Avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) n°9453 (2018)

✚ Référence aux bonnes pratiques de fabrication BPF et au PIC/S PE 010-4 (*Pharmacies Hospitalières*)

AFMPS

FRANCE

Centre d'aide médicale à la procréation (AMP)

Arrêté du 12 janvier 1999

Commission européenne : Directive 2004/23/CE du Parlement européen

Arrêté du 11 avril 2008

Arrêté du 30 juin 2017

ARS

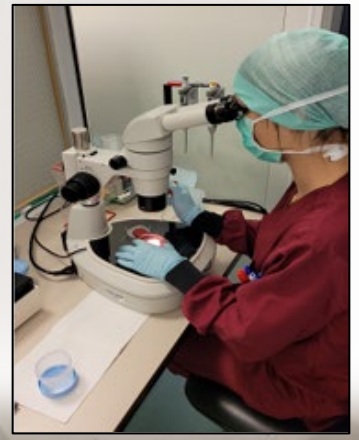
- ✓ Classe A dans un environnement de classe D (ISO8)
- ✓ Plan de surveillance : pression, paramètres d'ambiance, particulaire et microbiologique
- ✓ Types de contrôles, emplacements, fréquence, seuils d'action et d'alerte

ContaminExpert
ContaminExpo

Contexte

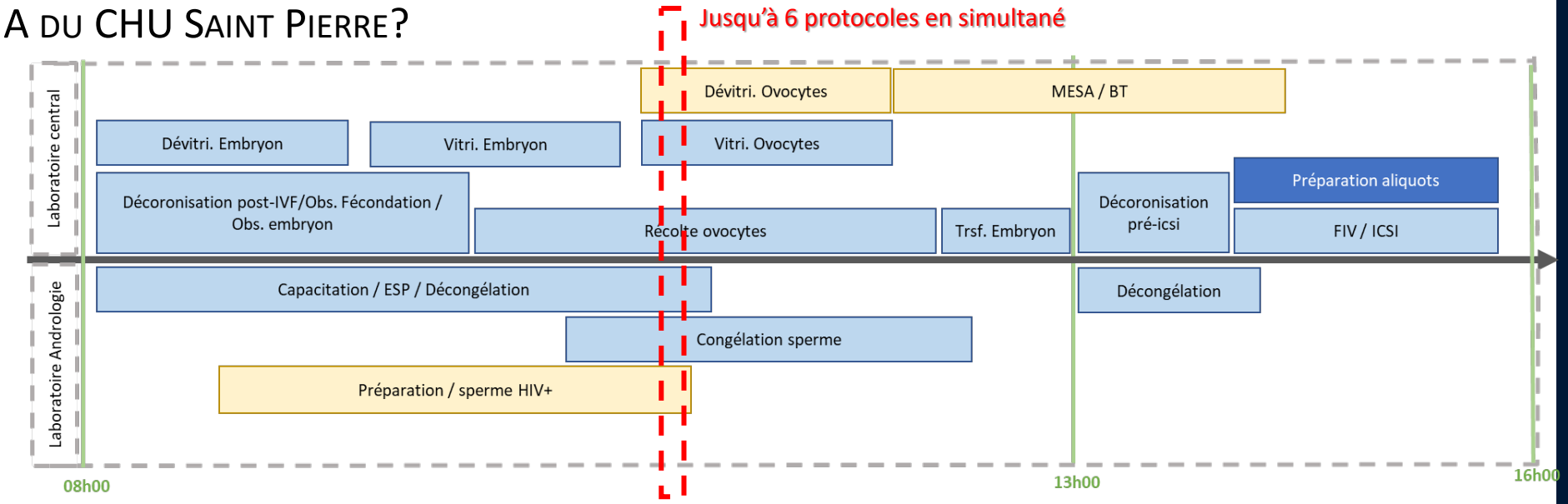
Et a la PMA du CHU Saint Pierre?

- 134 m² de laboratoires
- 6 embryologistes soit 4,9 ETP
- 19 protocoles = 19 manipulations



CONTEXTE

ET A LA PMA DU CHU SAINT PIERRE?



2020 - Inspection de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Exige une réévaluation du plan de surveillance

*« L'analyse de risque ciblée : **Qualification et monitoring** des processus aseptiques 29/05/2020 » a pour objectif d'expliquer que la présence de quelques UFC en grade A dans un laboratoire de PMA est possible mais dont la source est impossible à trouver et pourquoi, de par la contamination initiale du MCH elle n'entrave pas la sécurité de celui-ci. Elle vise également à comparer les requis de l'avis du CSS 9453 relatif à la « qualification des salles propres et monitoring des processus aseptiques dans les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires et les établissements de production » considérés comme drastique avec une faible prise en compte des activités PMA. Cette « analyse » se base uniquement sur les rapports annuels et biannuels effectués par la société HEX ainsi que sur les contrôles microbiologiques réalisés 4 fois par an par HEX et sur une discussion vis-à-vis des exigences légales et de l'avis du CSS 9453. Cette « analyse » ne se base pas sur des données robustes des prélèvements environnementaux et les tendances des résultats pour justifier une adaptation de la fréquence du monitoring. En outre, il est constaté que le document d'analyse mentionne un problème persistant de détection d'un faible nombre d'UFC retrouvées dans des hottes à flux laminaire (grade A). Une analyse des risques documentée doit-être établie afin de déterminer les étapes critiques et les endroits du processus aseptique, ainsi que la fréquence d'application et le type de test de monitoring les mieux adaptés afin de déceler tous types de contaminations. De ces données de monitoring et de l'analyse de risque qui en découle, la banque doit déterminer les niveaux d'alertes et d'actions en fonction des environnements maitrisés et de l'importance de ses activités. Les valeurs reprises dans les procédures de l'établissement ne sont pas en accord avec les exigences des grades A. La validation du nettoyage présentée est une validation rétrospective sur base des données des anciens rapports de qualification dans les anciens locaux de la PMA et n'est pas basée sur le nettoyage et la technique de nettoyage dans les nouveaux locaux, tel que notamment l'absence de nettoyage des parois des hottes en fin de journée. Actuellement, la validation du nettoyage n'est pas considérée comme suffisante pour démontrer que le processus de nettoyage permettra de traiter le MCH dans un environnement dont la qualité d'air et la propreté déterminée permettant de réduire autant que possible le risque de contamination, y compris la contamination croisée entre les dons, ce d'autant plus qu'il est constaté des contaminations lors des prélèvements effectués dans le cadre du monitoring. »*

APARTÉ

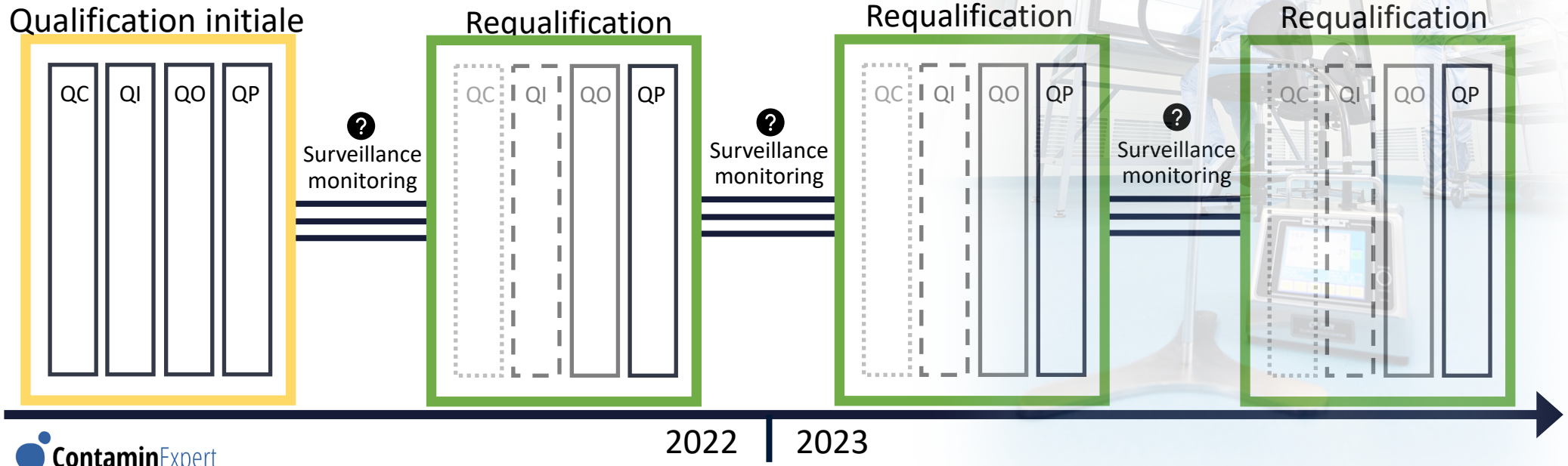
QUALIFICATION ? SURVEILLANCE ?

« Action de prouver et de documenter qu'un équipement et/ou ses systèmes sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus »

(source : Bonnes Pratiques de Fabrication BPF)

« les observations réalisées par mesurage selon un plan et une méthode définis, afin d'obtenir des indications sur les performances d'une installation »

(source EN ISO 14644-2 :2015)



ContaminExpert
ContaminExpo

APARTÉ

MONITORING ?

Fait référence à l'observation **systématique, continue** et active ou passive de personnes, de lieux, de paramètres ou de processus.

- ✓ IOT (Internet des Objets)
- ✓ Capteurs connectés
- ✓ EMS
- ✓ Temps réel
- ✓ Paramètres physiques

SURVEILLANCE ?

Contrôle ciblé d'activités spécifiques faisant appel à des **campagnes** de tests ou de prélèvements à des **fréquences** déterminées selon un plan défini

- ✓ Pas de capteurs connectés
- ✓ Intervention humaine
- ✓ Pas de temps réel possible

Abus de langage!

Cette différenciation n'existe pas dans les textes

C'est de la SURVEILLANCE !

Avec des caractéristiques différentes

CONTRAINTES

L'INDUSTRIE PHARMA. ET L'ENVIRONNEMENT HOSPITALIER, LES MÊMES EXIGENCES ET POURTANT...

Les besoins et les ressources sont différents:

Les budgets	• Projets souvent conséquents • Fonds d'investissements importants	• Sujet délicat • Priorité au bénéfice médical/clinique • Règle d'attribution de marché contraignantes
La Direction	• Principes BPF (Qualif., Valid. et Surv.) IN-DIS-PEN-A-BLES à la vente d'un médicament	• Peu sensible à la vision Salle Propre & aux principes BPF • Méconnaissance des ressources nécessaires
Equipe dispo.	• Souvent Equipe dédiée • Souvent Equipe Qualif. Valid. Dédiée • Formation Initiale orientée GMP/BPF	• Compétence et expérience du domaine médical • Formation initiale orientée bénéfice clinique • Temps de travail consacré au patient
Connaissances	• BPF/GMP implémentées depuis longtemps • Tout le monde SAIT ce qu'il faut faire	• Principe de la Salle Propre récente dans les mentalités • Le personnel se familiarise seul à ces notions • Peu/pas de formation adaptée (*GMP Light*)
Produit/Objectif	• Pas d'individualisation du produit : production en série • Pas de caractère précieux	• Matériel Corporel Humain = précieux car unique • Objectif principal = activité médicale, • Chaque manipulation = 1 bénéfice clinique (injection intra-cytoplasmique, capacitation de sperme, conservation ovocytes, etc.

ContaminExpert
ContaminExpo

UNE NOUVELLE FAÇON DE PENSER LA SURVEILLANCE EST NÉCESSAIRE: **SOLUTION SOFTWARE APPLICATIVE INNOVANTE (SSAI)**.

GROUPE

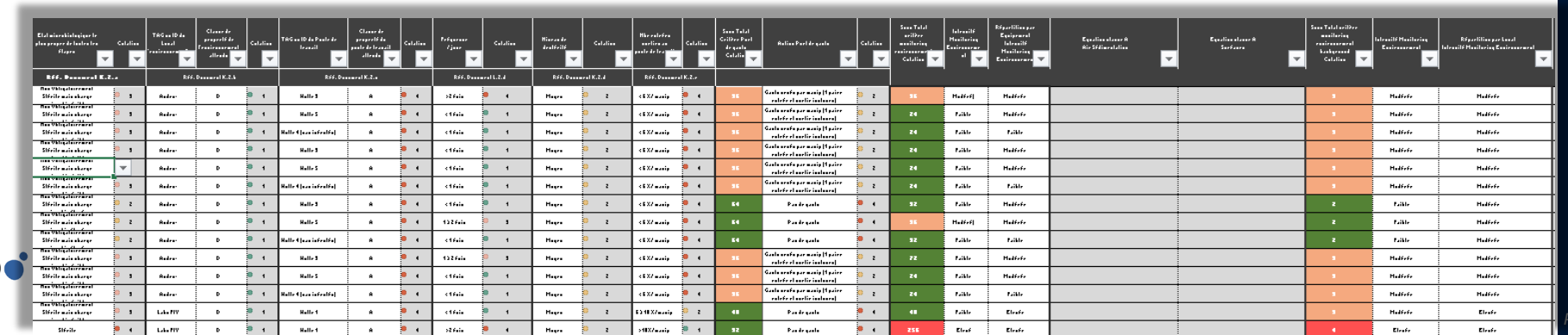
ADAPTATION(S) NÉCESSAIRE(S) POUR LE PROJET

INSTALLATION « SIMPLE » D'UN EMS OU UN RÉEL ACCOMPAGNEMENT « SUR MESURE » ?

Plusieurs phases sont dès lors requises:

- **CONNAÎTRE L'EXISTANT** : COMMENT ? Réaliser un audit des pratiques du laboratoire en immersion totale.
- **IDENTIFIER ET METTRE EN PLACE DES AMÉLIORATIONS** : POURQUOI ? Pour une surveillance pertinente
- **DÉFINIR UN PLAN DE SURVEILLANCE** : AVEC QUELS OUTILS ? Une analyse de risque
  - Documentée
  - Complète
  - Argumentée
- **DÉFINIR LES BESOINS DU PROJET POUR L'EMS** :
  - Limitation et répartition des coûts
  - Agilité du système
  - Digitalisation, dématérialisation voire automatisation des processus
  - Ergonomie du temps de travail
  - Facilitation des tâches
  - Prenant en compte l'activité clinique et ses contraintes

UN SEUL OBJECTIF:
D'apporter une réponse défendable à l'AFMPS tout en respectant les contraintes techniques et organisationnelles de l'équipe du laboratoire ainsi que l'intégrité biologique du MCH traité !



ContaminExpert
ContaminExpo

ADAPTATION(S) NÉCESSAIRE(S) POUR LE PROJET

UNE SOLUTION SOFTWARE APPLICATIVE INNOVANTE ?

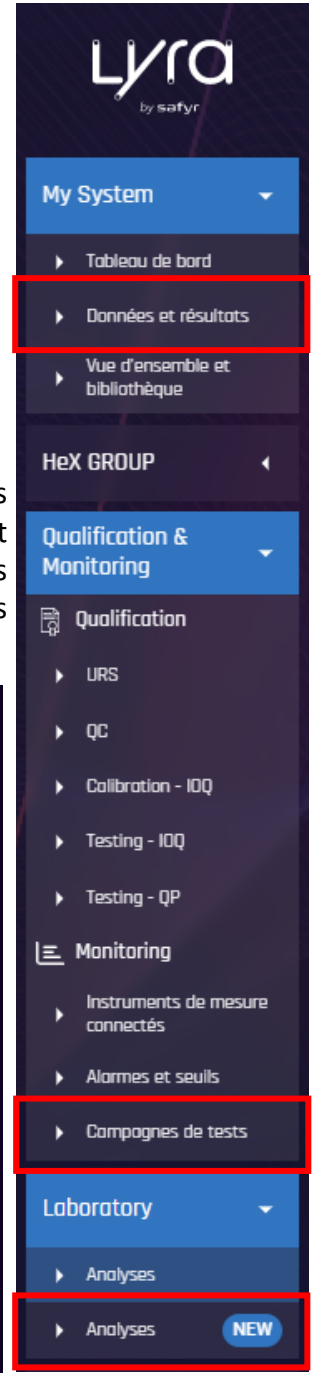
Les besoin et attentes:

Les budgets

☺ Pas de dépenses pour des nouvelles sondes
☺ Coût juste et adapté :
☺ 1 Software = plusieurs utilisations

Campagnes de prélèvements microbiologiques
Traçabilité du prélèvement
Traçabilité du traitement des échantillons
Enregistrement des résultats microbiologiques

☞ Petite équipe = Nb d'utilisateurs faible = coût faible

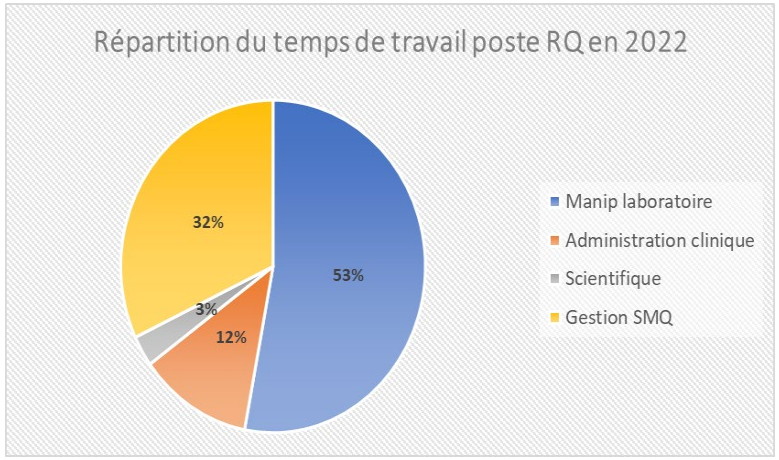


ADAPTATION(S) NÉCESSAIRE(S) POUR LE PROJET

UNE SOLUTION SOFTWARE APPLICATIVE INNOVANTE ?

Equipe dispo et connaissances

- ✚ SMS (Utilisateur ou équipe)
- ✚ Mail (Utilisateur)
- ✚ Appel téléphonique (équipe)



☺ Distinction entre seuil et alarme
☺ Eviter le phénomène « *sapin de Noël* »

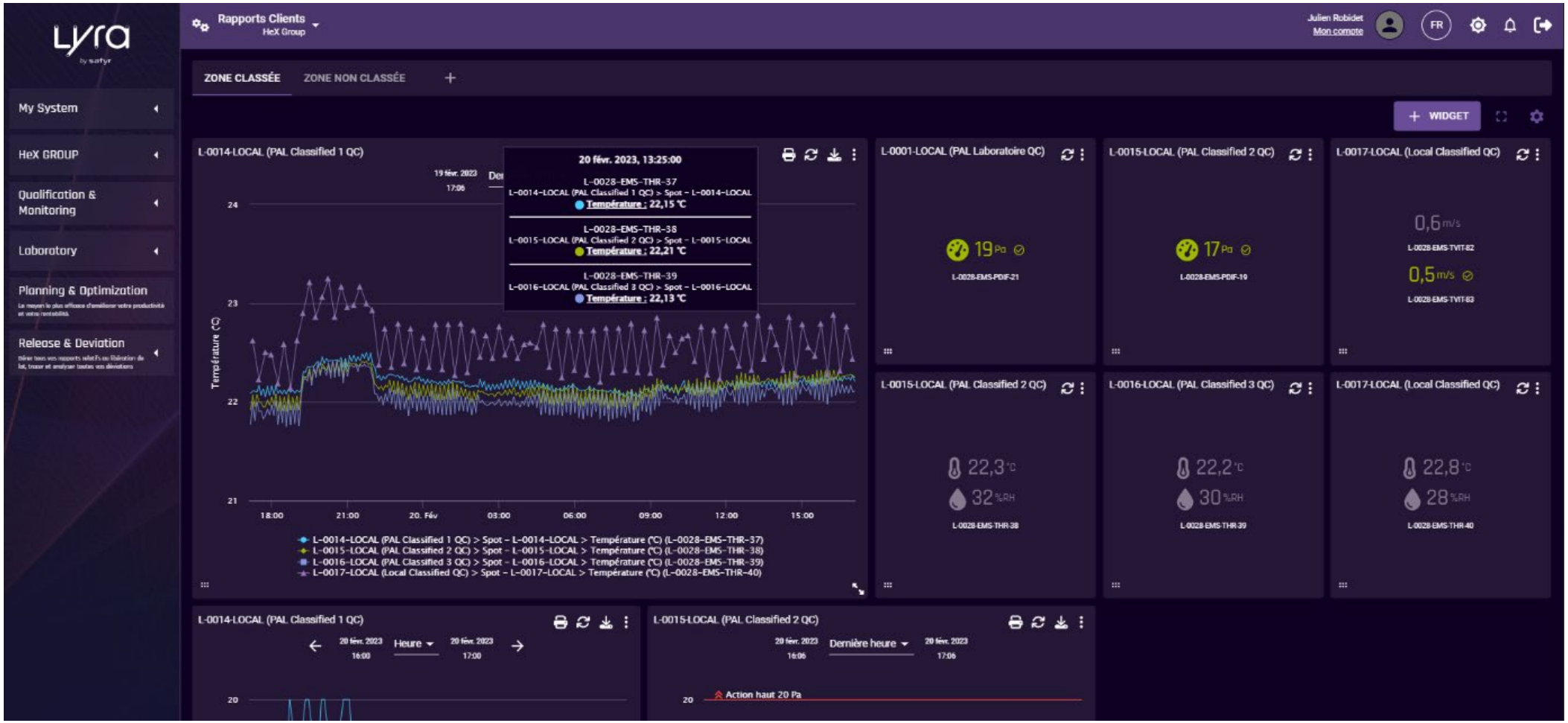
☺ Le temps est précieux!!
☺ Gagner du temps grâce à l'intuitivité de l'application
☺ Agilité, ergonomie, facilitation, convivialité

DIGITALISATION

ContaminExpert
ContaminExpo

ADAPTATION(S) NÉCESSAIRE(S) POUR LE PROJET

UNE SOLUTION SOFTWARE APPLICATIVE INNOVANTE ?



ContaminExpert
ContaminExpo

ADAPTATION(S) NÉCESSAIRE(S) POUR LE PROJET

UNE SOLUTION SOFTWARE APPLICATIVE INNOVANTE ? OBJECTIF = GAGNER DU TEMPS

INFORMATIONS LIEES AU PRELEVEMENT (à remplir par l'opérateur)

Biocollecteur: ❒ MAS100 ECO N° de série: ❒26614 ❒27266 ❒27267 ❒27268 ❒29607 ❒29608 ❒29950 ❒29951 ❒29952 ❒29954 ❒.....
❒ CI 95 N° de série: ❒ 092159 ❒ 068762 ❒ 068760 ❒ 154228 ❒ 154229.....
❒ Air Test Omega N° de série: ❒ .....
❒ ..... N° de série: ❒ .....

Boîtes Ø 90mm gélose Flore totale	N° Lot:	DLC:
	N° Lot:	DLC:
Boîtes Ø 90mm gélose Flore fongique	N° Lot:	DLC:
	N° Lot:	DLC:
Boites Ø 90mm gélose Autre	N° Lot:	DLC:
	N° Lot:	DLC:

Applicateur ❒ AES N° de série: ❒1118-13 (DDEF) ❒1119-13 (KGU) ❒1230-14 (NCA) ❒1231-14 (NJO) ❒1232-14 (HeX01) ❒1237-14 (SPO) ❒ .....
❒ Manuel ❒ Ecouvillonage (surface écouvillonnée ..... cm²)

Boîtes Ø 55mm gélose Flore totale	N° Lot:	DLC
	N° Lot:	DLC
Boites Ø 55mm gélose Flore fongique	N° Lot:	DLC
	N° Lot:	DLC
Boîtes Ø 55mm gélose Autre	N° Lot:	DLC
	N° Lot:	DLC

INFORMATIONS LIEES A L'ANALYSE (à remplir par le laboratoire)

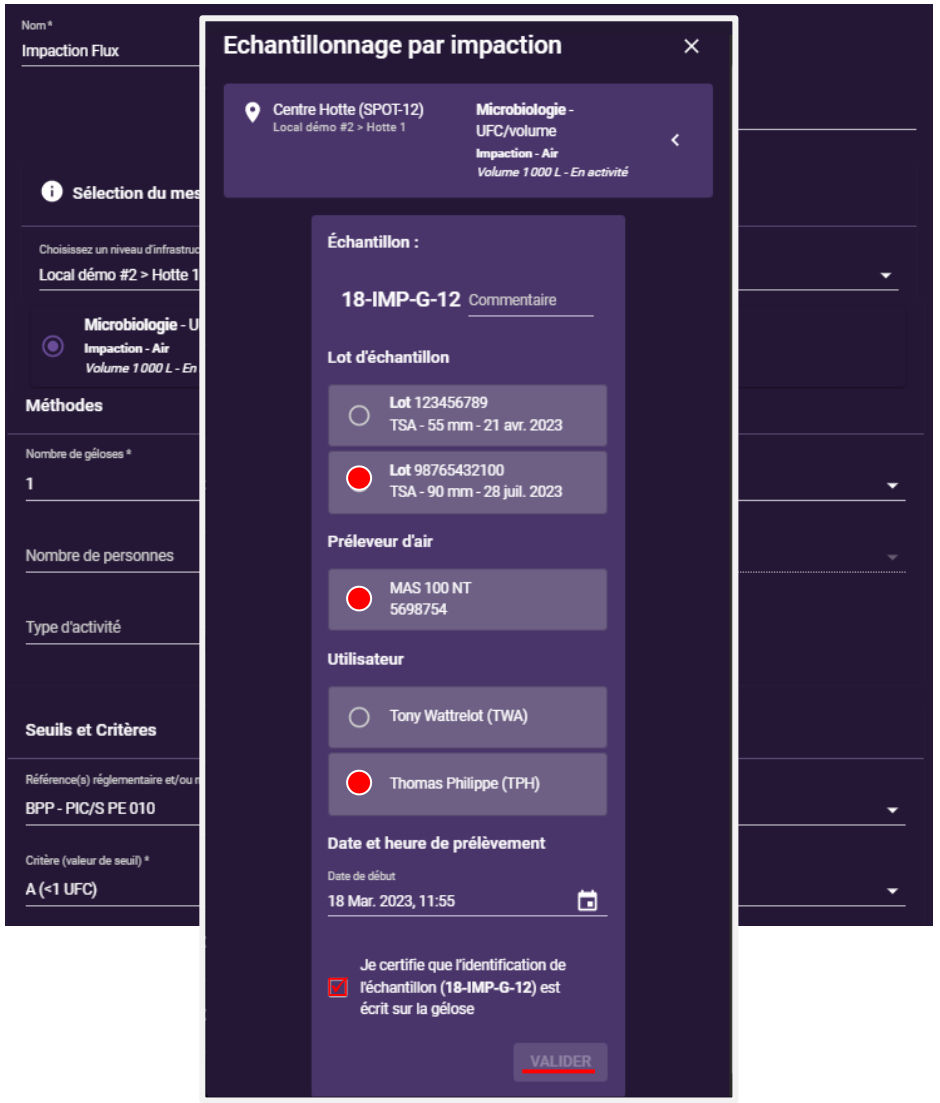
Réception le: / / à h
Incubation le: / / à h
1ère Lecture bact + fong à 48h le: / / ❒ Pré-Résultats
2ème Lecture à 5j le: / / ❒ Résultats définitifs

Incubateur(s) utilisé(s): ❒ Incubateur n° 01 ❒ Incubateur n° 02 ❒ Incubateur n° 03 ❒ Incubateur n° 04

Prélèvements le: / Activité: ❒ - ❒ + (personnes)
Durée de sédimentation mini/maxi ..... h Heure de début : .....h ..... min
Heure de fin: .....h ..... min

N°	Points (Air)	Classification *	Gélose unique	Flore bact. (UFC/4h) 32,5 °C ±2,5 °C	Flore fong. (UFC/4h) 24,0 °C ±2,5 °C	Cumul (UFC/4h)	Conclusion

Chronophage
Nécessite retranscription de données
Source d'erreur

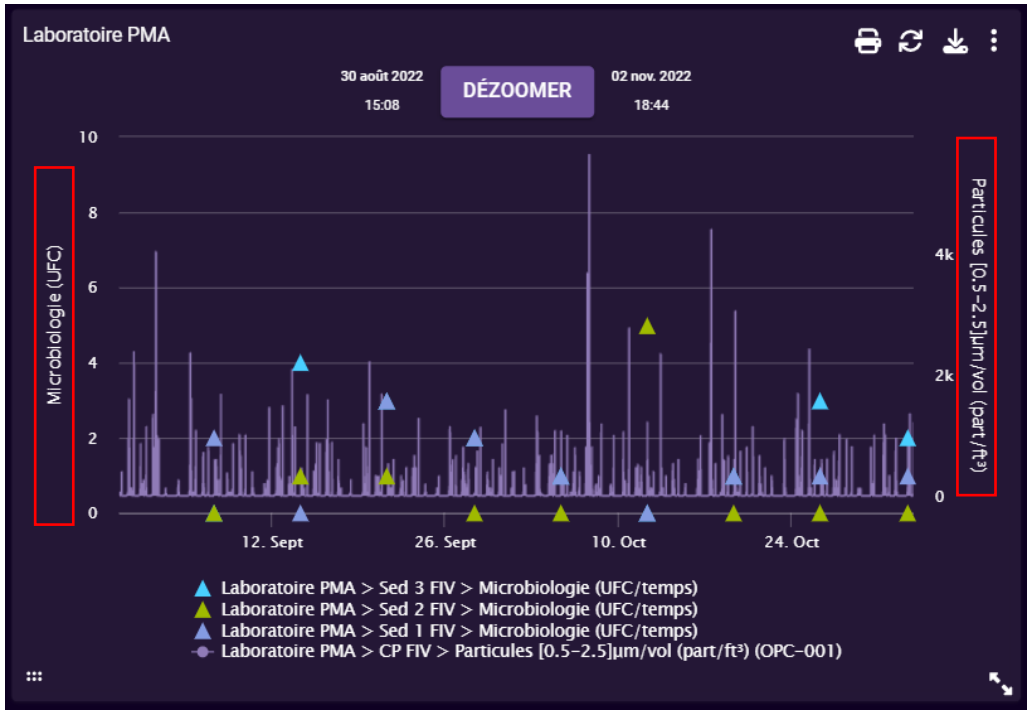


ContaminExpert
ContaminExpo

ADAPTATION(S) NÉCESSAIRE(S) POUR LE PROJET

UNE SOLUTION SOFTWARE APPLICATIVE INNOVANTE ?

Equipe dispo et connaissances



- ☺ Digérer pour le client les principes de la CCS
- ☺ Réconcilier les données de tous les paramètres de la Salle Propre
- ☺ Permettre la manipulation des résultats de tous types

ContaminExpert
ContaminExpo

QU'EN EST-IL DE L'IMPLÉMENTATION?

CONCRÈTEMENT, SUR LE TERRAIN ?

- ✓ Surveillance des environnements:
  - ☺ Utilisation de LYRA® au quotidien
  - ☺ Réalisation de campagnes de prélèvements 3fois / semaine
  - ☺ Mesure particulaire en continu

	Laboratoire FIV		Laboratoire Andrologie		Hotte n°1		Hotte n°2		Hotte n°3		Hotte n°4		Hotte n°5		Hotte n°6		TOTAL
	Retenu	Nb de points	Retenu	Nb de points	Retenu	Nb de points	Retenu	Nb de points	Retenu	Nb de points	Retenu	Nb de points	Retenu	Nb de points	Retenu	Nb de points	
Surface contact	Oui	5	Oui	5	Oui	2	Oui	2	Oui	2	Oui	2	Oui	2	Oui	2	22
Empreintes de gants	N/A	-	N/A	-	Oui	2	Oui	2	Oui	2	Oui	2	Oui	2	Oui	2	12
Sédimentation	Oui	1	Oui	1	Oui	1	Oui	1	Oui	1	Oui	1	Oui	1	Oui	1	8
Particulaire en continu	Oui	1	Oui	1	Oui	1	Oui	1	Oui	1	Non	-	Non	-	Oui	1	6
TOTAL		7		7		6		6		6		5		5		6	

- ✓ Contrôle produits finis
  - ☺ Test de bioburden : Sperme frais et sperme capacité
  - ☺ Test de stérilité: Liquide embryonnaire
  - ☺ Contrôles 4 fois / mois

GMP BPF CERTIFIED
GOOD MANUFACTURING PRACTICES
BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

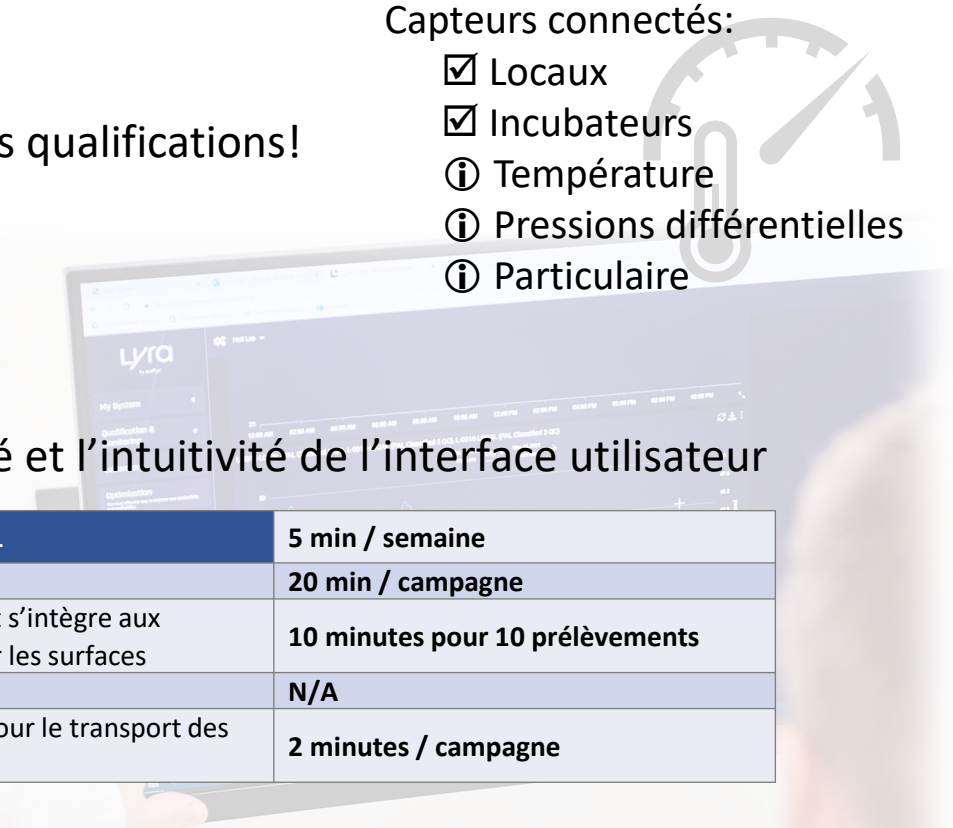
ContaminExpert
ContaminExpo

EXPLOITATION ET BÉNÉFICES DU SYSTÈME INSTALLÉ?

AVANTAGES DE LA SOLUTION SOFTWARE APPLICATIVE INNOVANTE

- Réussir à faire interagir les données EMS classiques
  - ➲ avec les résultats du monitoring µbio et des qualifications!

Capteurs connectés:
- ☑ Locaux
- ☑ Incubateurs
- ⓘ Température
- ⓘ Pressions différentielles
- ⓘ Particulaire



- Permet une bonne gestion du temps grâce à l'agilité et l'intuitivité de l'interface utilisateur

Préparation des campagnes de prélèvements microbiologiques de la semaine n+1		**5 min / semaine**
Exécution de la campagne de prélèvements	Préparation des milieux nutritifs	**20 min / campagne**
	Le temps de prélèvements est négligeable et s'intègre aux manipulations des embryologistes, sauf pour les surfaces	**10 minutes pour 10 prélèvements**
	Encodage est réalisé en temp réel	**N/A**
	Enregistrer les fiches de liaison (traçabilité pour le transport des échantillons)	**2 minutes / campagne**

⏳ +/- 5heures/semaine pour 60 à 100 prélèvements

EXPLOITATION ET BÉNÉFICES DU SYSTÈME INSTALLÉ?

CONCRETEMENT, ÇA NOUS APPORTE QUOI?

- Répondre à une déficience majeure de l'AFMPS

- Réussir à prouver qu'en tant que BMCH cellules de la reproduction, il est possible de travailler :
  - Efficacement
  - Sous contrôle d'un point de vue de la contamination
  - Mais moins contraignant que le monde du médicament industriel !

PREMIÈRE FOIS EN BELGIQUE !

- Avoir un vrai outil de résolution des Non-conformités internes

  Depuis septembre 2022:
  - 6 Non-conformités sur 11 ouvertes ont utilisé les données de LYRA® pour leur résolution !!

EXPLOITATION ET BÉNÉFICES DU SYSTÈME INSTALLÉ?

CONCRETEMENT, ÇA NOUS APPORTE QUOI?

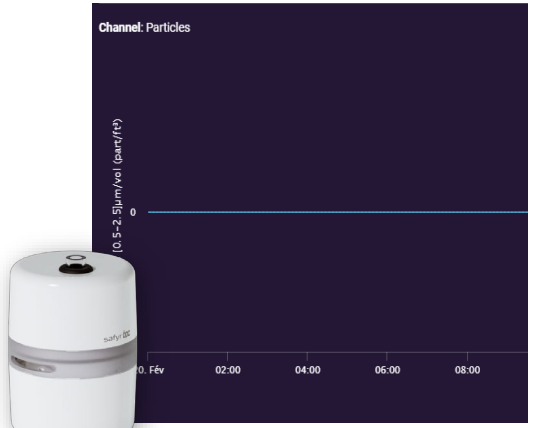
CAS PRATIQUE ❶ : ☹ Sperme capacité > 100 UFC

N° échantillon	Sperme frais	Sperme capacité	Résultat
# 1	>100 UFC	>100 UFC	☹
# 2	4 UFC	1 UFC	☺
# 3	>100 UFC	2 UFC	☺

Recherche de causes liées à l'environnement:

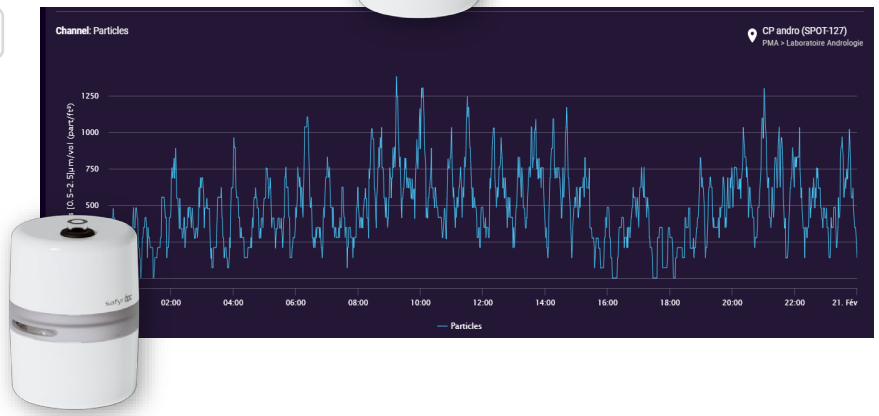
Hotte n°3

- Air par sédimentation: < 1 UFC
- Surfaces : < 1 UFC
- Empreinte de gants : < 1 UFC
- Témoin + et - : Conforme
- Particulaire en continu: Conforme



Laboratoire Andrologie

- Particulaire en continu: Conforme



Identification des germes retrouvés

CONCLUSION: L'ENVIRONNEMENT ET LA MANIPULATION NE SEMBLENT PAS ÊTRE LA CAUSE DU RÉSULTAT NON-CONFORME

ContaminExpert
ContaminExpo

EXPLOITATION ET BÉNÉFICES DU SYSTÈME INSTALLÉ?

CONCRETEMENT, ÇA NOUS APPORTE QUOI?

CAS PRATIQUE ❷: ☹ Panne / arrêt momentané de l'HVAC

Analyse de l'impact de la non-conformité:

DONNÉES DISPO PENDANT LA PANNE

- Hottes → Particulaire en continu: Conforme
- Locaux : Laboratoire FIV, Laboratoire Andrologie → Particulaire en continu: Conforme

INFORMATION EN TEMPS RÉEL: MAINTIEN DE LA QUALITÉ PARTICULAIRE DE L'AIR DES ENVIRONNEMENTS DURANT LA PANNE

Décision de continuer à travailler !

DONNÉES DISPO APRÈS LA PANNE

- Hottes → Air par sédimentation: < 1 UFC; Surfaces : < 1 UFC; Empreinte de gants : < 1 UFC
- Locaux : Laboratoire FIV, Laboratoire Andrologie → Air par sédimentation: < 100 UFC; Surfaces : < 50 UFC
- Produit finis → Stérilité du liquide embryonnaire: Conforme; Bioburden du sperme: Conforme

INFORMATION *A POSTERIORI*: QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE VÉRIFIÉE DES ENVIRONNEMENTS ET DU PRODUIT FINI

L'arrêt momentané de l'HVAC n'a pas fait eu d'impact sur la qualité des classes A et de l'environnement arrière fond

ContaminExpert
ContaminExpo

CONCLUSION PAR L'UTILISATEUR

- LYRA® , un outil précieux et indispensable dans la gestion quotidienne du laboratoire PMA

- Réussite de cette implémentation (6 mois conception projet) :
  - ✓ Deux parties en totale collaboration
  - ✓ Interaction saine & constructive
  - ✓ Communication quasi-quotidienne

- Le projet est bien plus vaste que l'intégration de LYRA ®, mais ça c'est une autre histoire…

- L'unité PMA n'a pas encore revu l'AFMPS depuis l'implémentation

Nous ne manquerons de vous faire part de leur avis et decision…

MERCI POUR VOTRE PRÉCIEUSE ATTENTION

Rejoignez nous au stand E02 !

ContaminExpert
ContaminExpo