

# CARACTERISTIQUES TECHNIQUES DES POSTES DE SECURITE MICROBIOLOGIQUE ET DES ISOLATEURS

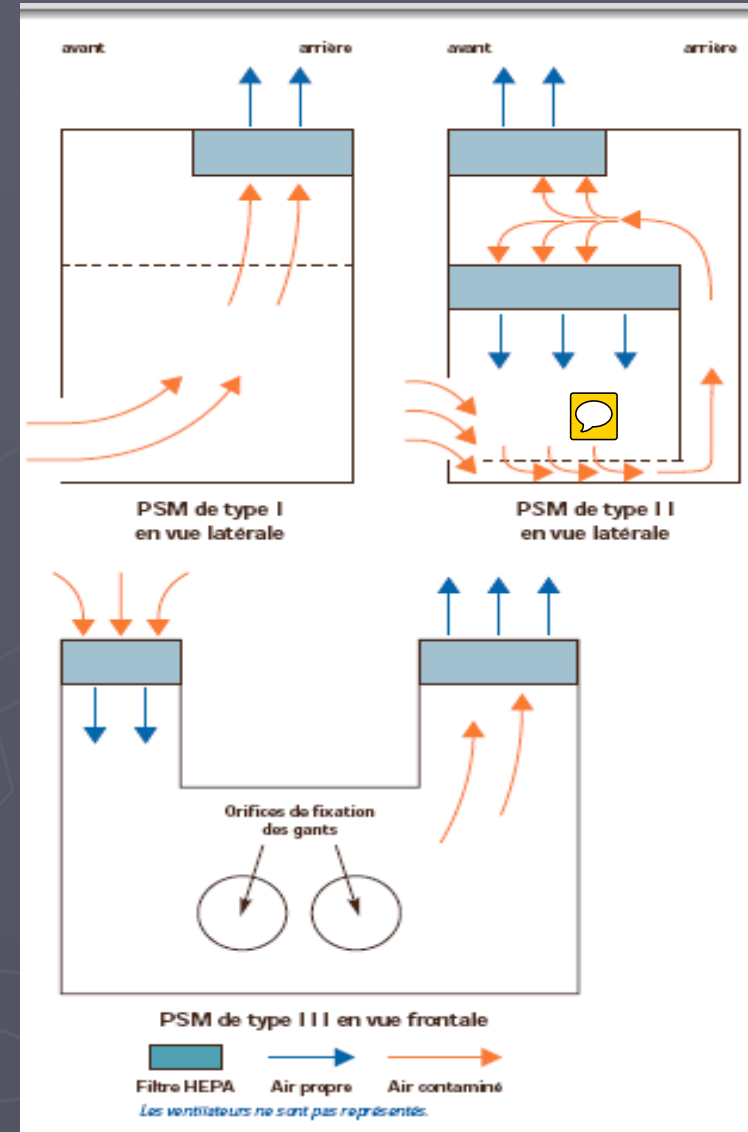
Pascal HILD / CH de Roanne  
Lausanne, Séminaire MAS  
03 mai 2017

# PSM / PSC / ISOLATEURS : objectifs

- ▶ Protection du personnel (santé des individus ; contamination aéroportée et/ou transdermique )
- ▶ Protection du produit (stérilité ; qualité des manipulations)
- ▶ Protection (conservation) de l'environnement (contamination croisée)

# PSM : notions générales

- ▶ Définis par la **norme EN 12469** (2000) : défini les exigences de performance ainsi que les essais.
- ▶ Selon EN 12469 : 3 types de PSM
  - PSM de type 1 : protection du produit non assurée (non stérile)
  - PSM de type 2 : flux unidirectionnel
  - PSM de type 3 : pas d'ouverture. Ecoulement non unidirectionnel



# PSM : notions générales

- ▶ En France : marque NF – PSM
- ▶ NF – PSM s'applique aux PSM de type 2 selon EN 12469
- ▶ Assurance de la qualité des produits certifiés
- ▶ Liste des modèles admis à la marque NF – PSM :  
www.lne.fr /certification/entreprise/produits  
certifiés/médical/santé :  
[http://www.lne.fr/fr/certification/listes\\_titulaires/nf\\_095\\_postes\\_securite\\_microbiologique.pdf](http://www.lne.fr/fr/certification/listes_titulaires/nf_095_postes_securite_microbiologique.pdf)



# PSM : notions générales : objectifs

Type de PSM	I	II	III
Ouverture frontale	oui	oui	non (accès par des manchons)
Écoulement d'air unidirectionnel descendant dans le volume de travail	non	oui	non
Filtration de l'air s'écoulant dans le volume de travail	non	oui	oui
Destination de l'air extrait du PSM	recyclage ou rejet		

# PSM : notions générales

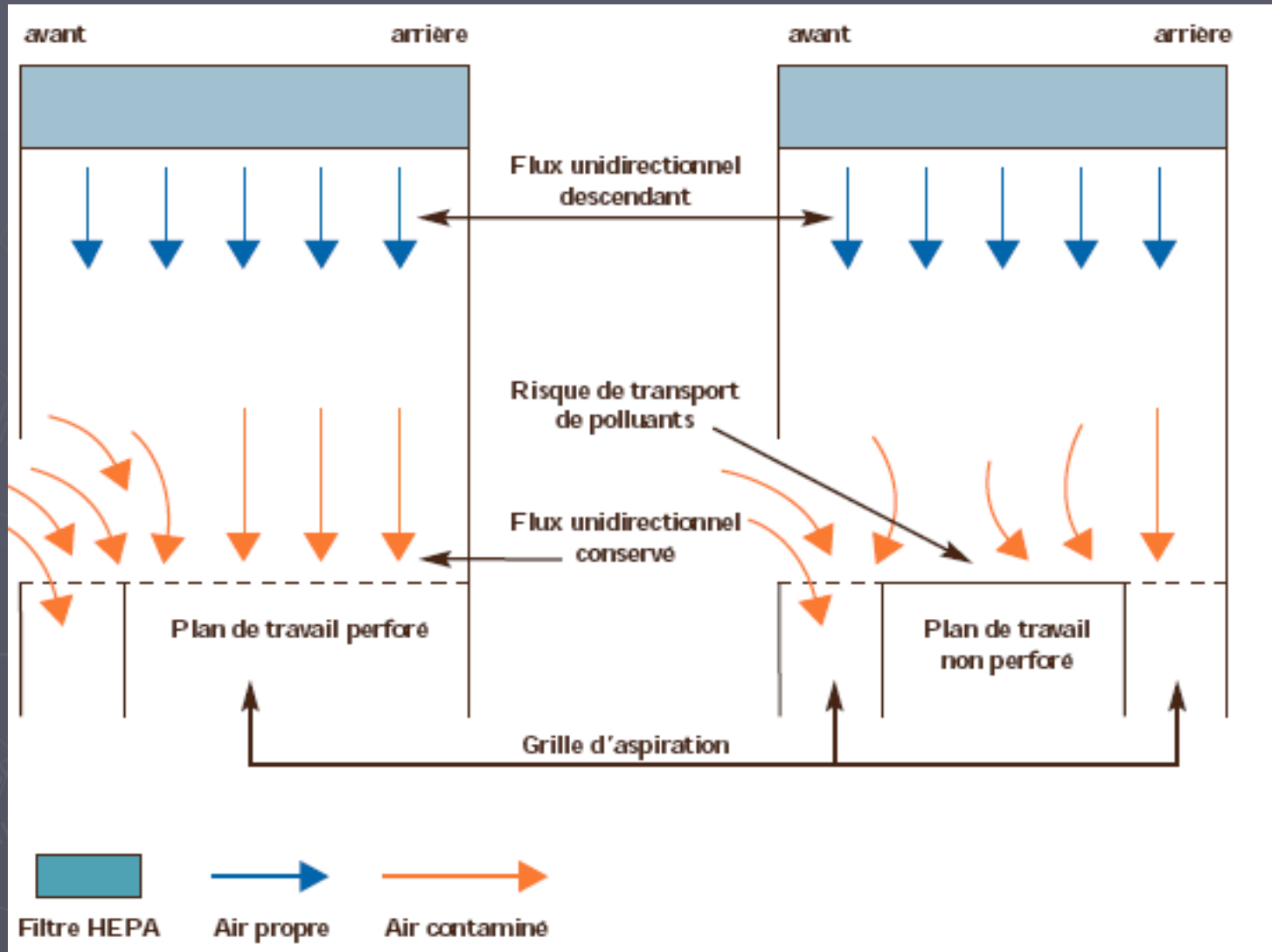
- Vitesse du flux d'air 0.4 m/s (0.25 à 0.50 m/s)  
(Attention aux courants d'air dans le laboratoire)
- Air de qualité ISO 5 (EN 14644-1)
- Protection du produit prise en défaut si :
  - ▶ Vitesse d'écoulement de l'air trop faible
  - ▶ Produit manipulé dans une zone trop proche de l'ouverture
- Protection contre la contamination croisée prise en défaut si :
  - ▶ Polluants émis à grande vitesse dans une direction non verticale
  - ▶ Voisinage des zones « pleines »

# PSM : notions générales

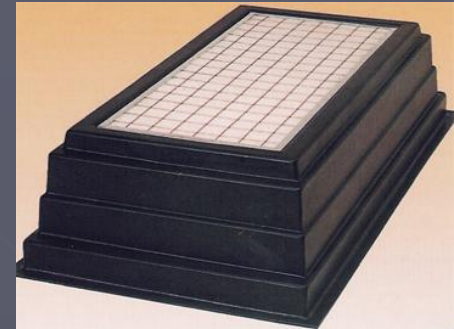
- Étanchéité de l'enveloppe (plénum)
- Alarmes et régulation de débits
- Eclairage
- Facilité du nettoyage de la vitre (vitre à vérin)
- Procédures d'utilisation :
  - ▶ Ne pas obstruer la grille d'admission de l'air neuf
  - ▶ **Décontamination du matériel + « pelabilité » du matériel entrant**
  - ▶ **Gestuelle adaptée**



# PSM : notions générales : influence de la qualité du plan de travail



# PSM : les média filtrants (filtres HEPA)



- ▶ **Différents matériaux de filtration**
  - **Épuration des polluants gazeux : charbon actif (pas d'épurateur universel / rétention limite / désorption)**
  - **PS : média filtrants fibreux**
- ▶ **La norme EN 12469 impose que les PSM soient équipés d'un filtre au moins de classe H14.**
- ▶ **Colmatage progressif : perte de charge**
- ▶ **Retrait du filtre : « bag in » / « bag out »**

# PSM : les média filtrants

- Doivent répondre aux spécification de la norme EN 1822

CLASSIFICATION DES FILTRES SELON EN 1822-1					
Filter classification according to the EN 1822 standard					
Filtres		Efficacité minimale (%)		Pénétration maximale (%)	
Groupe	Classe	Valeur intégrale	Valeur locale	Valeur intégrale	Valeur locale
HEPA**	H 10	85	/	15	/
	H 11	95	/	5	/
	H 12	99,5	97,5	0,5	2,5
	H 13	99,95	99,75	0,05	0,25
	H 14	99,995	99,975	0,005	0,025
ULPA***	U 15	99,9995	99,9975	0,0005	0,0025
	U 16	99,99995	99,99975	0,00005	0,00025
	U 17	99,999995	99,9999	0,000005	0,0001

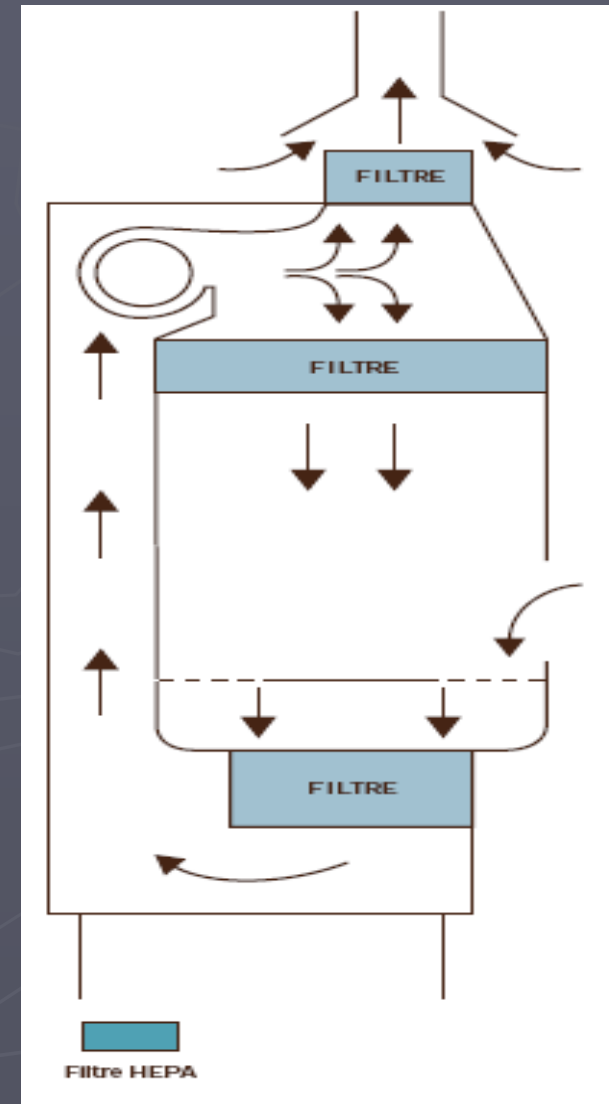
\* Efficacité ou pénétration par rapport à la MPPS (Most Penetrating Particle Size) 0,1 à 0,3  $\mu\text{m}$

\*\* Filtres à air à très haute efficacité

\*\*\* Filtres à air à très faible pénétration



# Les postes de sécurité cytotoxiques (PSC)

- Le plan de travail est de préférence plein (champ)
- Le PSC doit comporter 3 filtres HEPA :
  - un premier situé en plafond du volume de travail : filtration de l'air recyclé
  - un second situé à l'extraction
  - un troisième en aval du plan de travail, limite les volumes pollués et facilite (et sécurise) le nettoyage du poste.





# PSC : rejet de l'air

- ▶ Connaissance de la présence éventuelle de polluants gazeux (Cyclophosphamide) incertaine : pas de filtration charbon actif en extraction.  

- ▶ Rejet de l'air : obligatoirement à l'extérieur pour les PSC (sans recyclage à l'intérieur de la ZAC) : calcul de la perte de charge sur la CTA et de la compensation (marche / veille)  

  - Ex : ZAC en ISO8 de 50 m<sup>2</sup>. Equipement d'un registre (on/off) de 1000 m<sup>3</sup>/h sur la CTA (CTA de 5000 m<sup>3</sup>/h (2000 m<sup>3</sup> d'extraction et 3000 m<sup>3</sup> de soufflage) pour maintenir une surpression de 15/20 Pa et un renouvellement de 20 vol/h)
- ▶ Raccordement « indirect » recommandé

# Installation : l'environnement d'air : la ZAC

## ► BPF 1998 / 2013

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ste\\_20090009\\_0001\\_p000.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ste_20090009_0001_p000.pdf) :

La manipulation et le remplissage des produits fabriqués aseptiquement doivent être effectués à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.


## ► BPPRH 2007 :

### **Avec risque de contamination microbiologique faible :**

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe C




# ZAC : OBJECTIFS : classes d'empoussièrement

<b>ISO 14644</b> 	<b>Nb de particules de 0.5 um par m<sup>3</sup></b>	<b>BPF 1998 Au repos</b>	<b>US FS 209D</b>	<b>Zone à risque NF EN 14698-1</b>
5	3 500	A et B	100	4
7	350 000	C	10 000	3
8	3 500 000	D	100 000	2

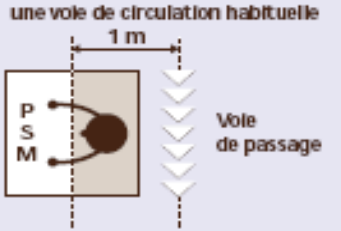

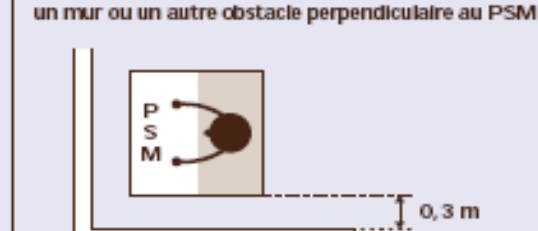
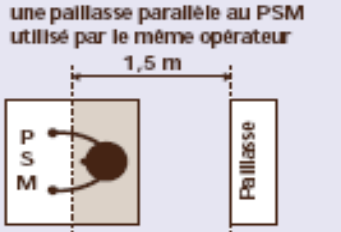
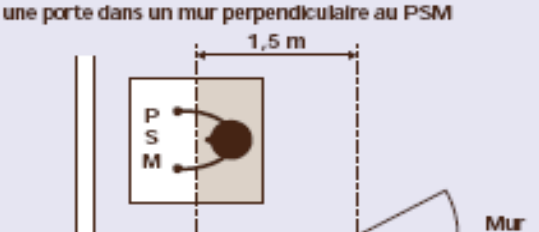



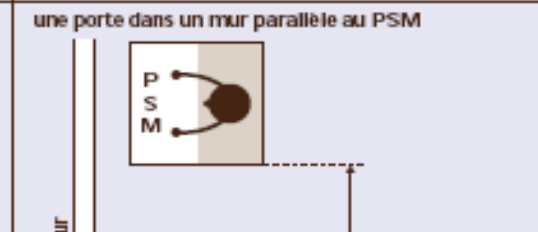
# ZAC : OBJECTIFS : limites bactériologiques

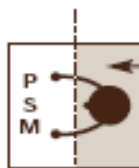


CLASSE	ISO	Échantillon d'air Ufc/m <sup>3</sup> 	Gélose count tact (diam 55 mm) Ufc/gélose
A/B	ISO 5	< 1	< 1
C	ISO 7	100	25
D	ISO 8	200	50



# Installation : les règles

Entre la face frontale du PSM et :		Entre l'extrémité du PSM et :
<p>une voie de circulation habituelle</p>  <p>1 m</p> <p>Voie de passage</p>	<p>la face frontale d'un autre PSM</p>  <p>3 m</p>	<p>un mur ou un autre obstacle perpendiculaire au PSM</p>  <p>0,3 m</p>
<p>une pailleuse parallèle au PSM utilisée par le même opérateur</p>  <p>1,5 m</p> <p>Pailleuse</p>	<p>une porte dans un mur perpendiculaire au PSM</p>  <p>1,5 m</p> <p>Mur</p>	<p>une colonne placée en avant de la face frontale du PSM</p>  <p>0,3 m</p> <p>Pilier</p>
<p>un mur opposé (ou un autre obstacle à l'écoulement de l'air)</p>  <p>2 m</p>	<p>un diffuseur d'air de compensation n'appartenant pas au type " basse vitesse "</p>  <p>1,5 m</p> <p>Diffuseur d'air</p>	<p>une porte dans un mur parallèle au PSM</p>  <p>1 m</p> <p>Mur</p>



Zone de protection du PSM (surface dans laquelle l'écoulement ne doit pas être perturbé par une personne autre que l'opérateur).

# QUALIFICATION

Q et RQ  
particulaires et  
bactériologique  
de la ZAC



## ESSAIS À EFFECTUER SUR LES PSM DU TYPE II ET LES PSC TESTS TO BE CARRIED OUT ON TYPE II MSCs AND ON CSCs

Caractéristiques testées		MÉTHODES D'ESSAIS	
		Essais de réception	Contrôles périodiques
Examen préliminaire		Vérification de l'environnement de l'enceinte dans le laboratoire**.	Idem essais de réception.
Protection du personnel	Fuites à travers l'ouverture	Visualisation de l'écoulement de l'air à travers l'ouverture et mesurage des débits**.	Visualisation de l'écoulement de l'air à travers l'ouverture et mesurage des débits.
	Contre les polluants provenant du laboratoire	Visualisation de l'écoulement de l'air à travers l'ouverture et mesurage des débits**.	Visualisation de l'écoulement de l'air à travers l'ouverture et mesurage des débits.
Protection du produit	Contre les polluants traversant le filtre de recirculation	Comptage particulaire dans le volume de travail et/ou Génération de traceurs particulaires en amont du filtre avec comptage en amont et en aval du filtre.	Idem essais de réception.
	Protection contre la contamination croisée	Méthode bactériologique ou génération dans le volume de travail de traceurs particulaires ou d'air pris dans le laboratoire avec comptage particulaire.	Idem essais de réception.
Protection du personnel et de l'environnement	Efficacité du filtre d'extraction	Génération de traceurs particulaires en amont du filtre avec comptage en amont et en aval du filtre.	Idem essais de réception.
Autres caractéristiques	Propreté bactériologique des surfaces	Par boîtes contact ou écouvillons selon les surfaces testées.	Idem essais de réception.
	Alarme sonore visuelle	Vérification du déclenchement de l'alarme par modification du ou des débits surveillés.	Idem essais de réception.
	Élévation de température ***	Par thermomètre.	Idem essais de réception.
	Éclairement du plan de travail ***	Par luxmètre.	Idem essais de réception.
	Niveau de pression acoustique ***	Par sonomètre.	Idem essais de réception.

Contrôle  
anémométrique  
+ tests à la  
fumée

ISO5 : Q et  
RQ du PSM  
(5 points)



Tests  
DOP  
et/ou  
EMERY

Contrôle bactériologique  
de l'air par  
aérobiocollecteur

*L'examen préliminaire a pour objet principal de vérifier si l'enceinte n'est pas soumise à des courants d'air.*

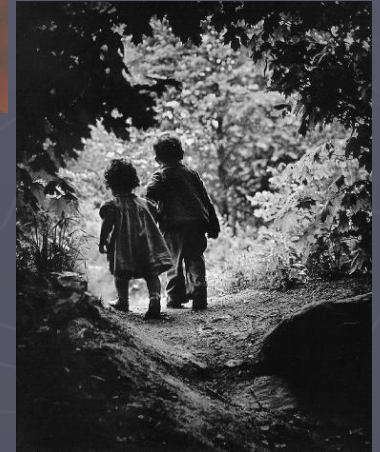
*\*\* Optionnellement, la méthode bactériologique, la méthode à l'iodure de potassium (KI) ou toute autre méthode peut être appliquée soit à la demande expresse de l'utilisateur, soit lorsque les mesures par une méthode indirecte laissent planer un doute quant à la conformité aux exigences.*

*\*\*\* Ces mesures ne s'appliquent que si elles sont spécifiées au cahier des charges.*



# ZAC : importance de la tenue vestimentaire

- ▶ Principale source de contamination : être humain : desquamation de la peau et émission d'aérosols.
  - particules inertes :  $10^7$  / jours
  - viables : plusieurs millions de bactéries /  $\text{cm}^2$
- ▶ Quelles émissions ? :
  - **Debout ou assis sans mouvement :**
    - ▶ 100 000 particules / min
  - **Marche de lent à rapide :**
    - ▶ 5 à 10 millions / min
  - **Exercices physiques :**
    - ▶ 15 à 30 millions / min





# ZAC : importance de la tenue vestimentaire : pourquoi une tenue spécifique par zone


## ► Qualités générales :

- Agit comme un filtre, une barrière de protection
- Tenue non pelucheuse, confortable
- Facteurs de contamination :
  - Coton : 10
  - Polyester : 1
- Facteur de diminution de la pollution particulaire : polyester : diminution par 3 de la contamination au voisinage du champ opératoire (SFHH)
- Tenue neuve ou lavée quotidiennement
- Tenue ajustée (effet soufflet : fuites (col, poignets, chaussures))

## ► Que disent les BPF ? :

- **Classe D** : les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. **Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés.**
- Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.
- **Classe C** : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts.
- **Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés.** Le tissu ne doit, pratiquement pas libérer ni fibres ni particules.

# LES GANTS : perméabilité

- ▶ Etude du passage des cytotoxiques en fonction de différents matériaux et en fonction du temps
  - Wallemacq et coll. AJHP, 2006; 63
    - ▶ Molécules les plus « pénétrantes » : carmustine, irinotécan, vinorelbine, ifosfamide
    - ▶ Le passage est très rapide ( $< \frac{1}{4}$  h) avec le vinyl)
    - ▶ Le nitril se comporte bien (sauf pour la carmustine). Ses capacités sont peut altérées dans le temps.
    - ▶ Les gants en latex présentent des résultats très disparates (bon à moyen).
    - ▶ Le néoprène est sensiblement identique aux bons latex
  - Klein et coll. AJHP, 2003; 60: 1006-11 
    - ▶ Perméabilité du latex  $\gg$  néoprène (surtout après 45 min). Le néoprène garde ses propriétés jusqu'à 2h30.
- ▶ Globalement en PSM : **port d'une double paire (nitril + latex par ex)** avec changement fréquent de la paire extérieure ( $< 30$  min)

# Contamination de l'environnement par les cytotoxiques

- ▶ Kiffmeyer et coll., Pharm J, 2002, 268: 331-7
- ▶ Spivey S, Connor TH : Hosp Pharm, 2003; 38: 135-9
- ▶ Favier et coll. J Oncol Practice, 2003; 2003; 9: 15-20
- ▶ Connors, Am J Health Syst Pharm, 59, 2002 : étude sur le 5Fu.
  - HFL : 1.2 à 4.6 ng/cm<sup>2</sup>
  - Table : 0.6 à 3 ng/cm<sup>2</sup>
  - Sol de l'unité : 1.4 à 8 ng/cm<sup>2</sup>
- ▶ Soave et coll., EJHP, 5, 2003 : étude sur le cyclophosphamide, dosage HPLC.
  - Sol de l'unité : 0.04 à 0.43 ng/cm<sup>2</sup>
  - Zone de travail (HFL) : 0.18 à 3.31 ng/cm<sup>2</sup>
  - Surface externe des poches (post fabrication) : 5.59 à 33.61 ng/cm<sup>2</sup>

# FORMATION DU PERSONNEL

- ▶ BPF 2013 / VALIDATION DES PROCÉDÉS : Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une **formation** appropriée.
- ▶ Plan de formation validé avant la réception du matériel

# LES ISOLATEURS





- ▶ Isolateurs : différents types d'approche et de modes de fonctionnement
- ▶ « Conduite de projet »
- ▶ Qualification
- ▶ Quelques résultats et « recettes »

# ISOTECHNIE : 2 principes généraux

## ► CONFINEMENT

Isoler de façon rigoureuse un milieu, par rapport à un autre, par la construction d'une barrière physique.

Délimitation d'un volume clos et étanche.


## ► TRANSFERT

Permet d'unir deux enceintes stériles initialement séparées, sans qu'il y ait d'interférence entre le milieu intérieur et le milieu extérieur.



# DEFINITION ET OBJECTIFS D'UN ISOLATEUR

## ► Volume clos :

- travaillant en **surpression** ou en **dépression**, **capable de subir un procédé validé de bio décontamination avant utilisation.**
- Bactériologiquement étanche 
- Peut subir des procédés de bio décontamination reproductibles

## ► Barrière physique :

- interdit tout échange d'air avec le milieu environnant sauf à travers un filtre de très haute efficacité.
- N'autorise une activité que réalisée à distance (manchettes / hémi scaphandre)

## ► Cycles de bio décontamination / stérilisation de tout le matériel entrant.

# ISOLATEURS : différents types d'approches et de modes de fonctionnement. /1

## ► Enveloppe :

- Souple : PVC 3/10 ; 5/10  
fixée sur la base (inox)

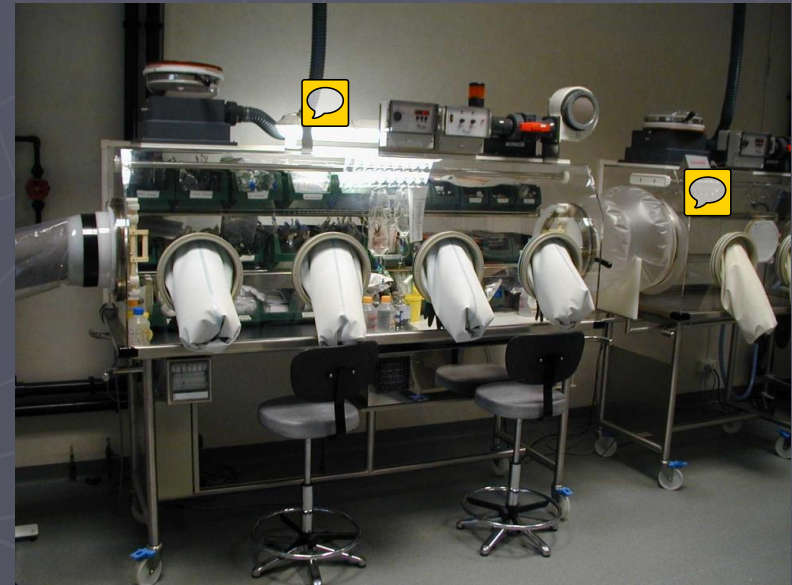
(+) : flexibilité, manipulations facilitées, transparence, inertie chimique.

(-) : travail en surpression, fragilité, opacification

- Rigide : PMMA ou polycarbonate

(+) : travail en surpression ou en dépression

(-) : vieillissement, manipulations moins aisées

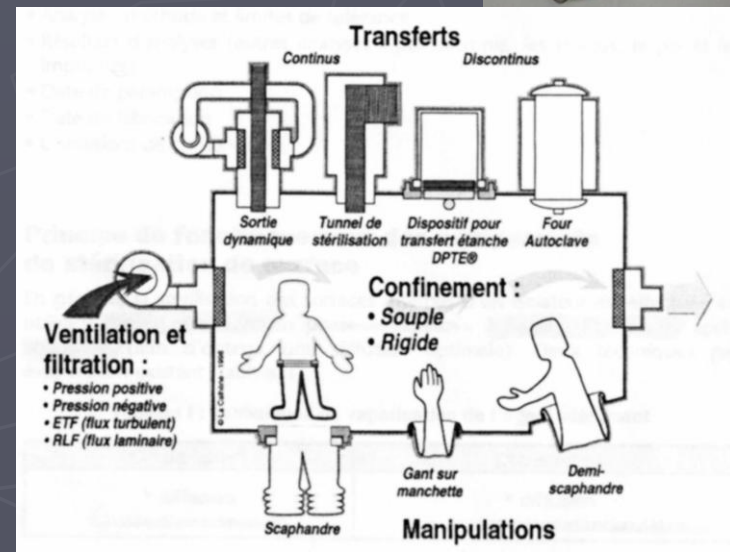
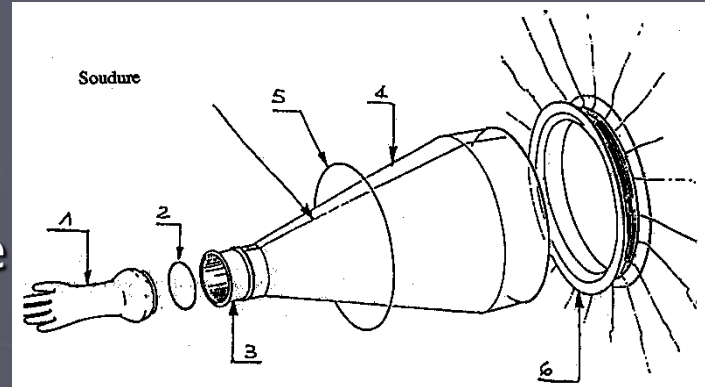


# ISOLATEURS : différents types d'approches et de modes de fonctionnement. /2

## ► Dispositifs de manipulation :

- Gants / manchettes : constitués de matières 1ères différentes (gants : Néoprène, Hypalon) selon la résistance ou la souplesse recherchées.

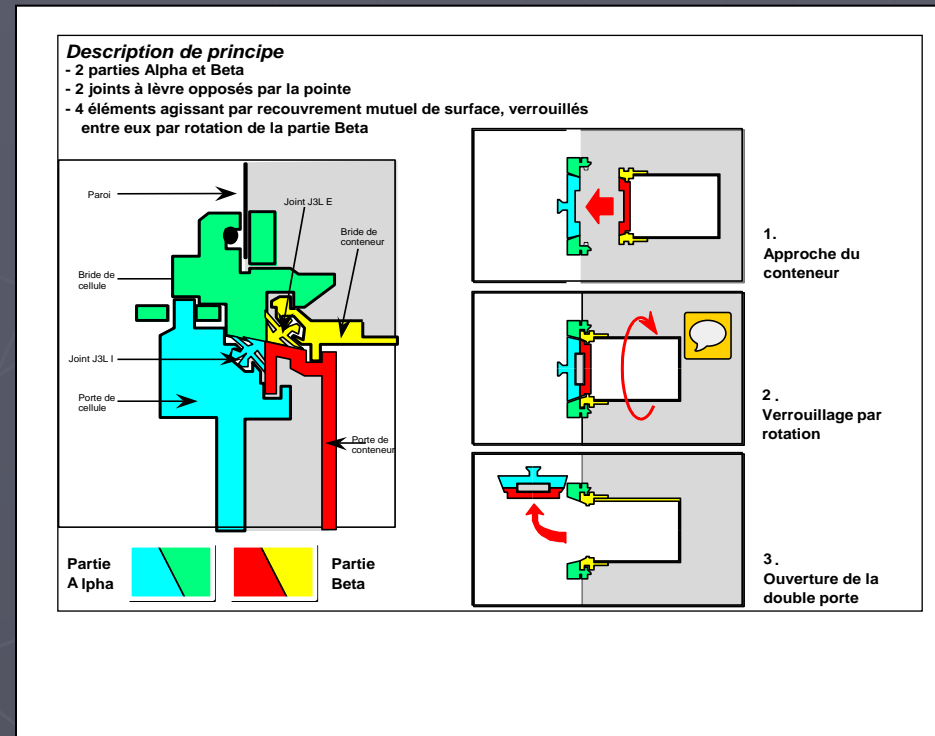
- Hémi scaphandre : grande amplitude de mouvement ; surface « couverte » importante.



# ISOLATEURS : différents types d'approches et de modes de fonctionnement. /3

## ► Système de transfert aseptique

- Communication de 2 « isolateurs » stériles entre eux.
- Porte DPTE : étanchéité par système de joints.




**Glossaire** : POCL : porte de cellule POCT : porte de conteneur  
BRCL : bride de cellule BRCT : bride de conteneur  
DPTE® ALPHA : POCL + BRCL + J3L IJ3L I : joint à lèvres triple effet intérieur  
DPTE® BETA : POCT + BRCT + J3L EJ3L E : joint à lèvres triple effet extérieur



# ISOLATEURS : différents types d'approches et de modes de fonctionnement. /4

- Système d'élimination et de sortie du produit fini :

1/ : Système « tubing » :   
Système de sortie par gaine radiostérilisée interchangeable.



2/ : « sas dynamique »



# ISOLATEURS : différents types d'approches et de modes de fonctionnement. /5


## ► Système « tubing » :

- (+) : **stérilité externe du produit assurée, absence de contamination chimique externe dans l'unité**, coûts / investissement pour les petites unités.
- (-) : zone de « fragilité bactériologique » à proximité de la zone de fabrication, contamination chimique pouvant être « déportée », attention aux coûts de fonctionnement.

## ► « Sas dynamique » :

- (+) : **rapidité, sécurité si validé**, économie si volume de production important.
- (-) : conception et validation à vérifier, contamination chimique de la zone à vérifier, coûts d'investissement.

# ISOLATEURS : différents types d'approches et de modes de fonctionnement. /6

- ▶ Mode de fonctionnement : en surpression ou en dépression ?
  - Attention à l'installation et aux référentiels choisis :
    - ▶ Surpression : ISO 8 (1) ou Non Classé 
    - ▶ Dépression : ISO 6 (1)
  - Contamination chimique : « portée » : non retrouvée dans l'air (2)

(1) : BPF 2013 ; BPPRH 2007

(2) : CH de Roanne, données internes



# ISOLATEURS : différents types d'approches et de modes de fonctionnement. /7

## ► Stérilisation /

Bio décontamination : par évaporation d'un mélange stabilisé d'acide peracétique ou d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

► Bio décontamination de surface : validation (charge test et bio indicateurs tests).



Photos non contractuelles (document propriété JCE BIOTECHNOLOGY)



*Fabricant* : LA CALHENE  
*Agent stérilisant* : Soproper® (APA à 3,5%)  
*Mode de stérilisation* : évaporation  
*Fluide nécessaire* : air comprimé  
*Fonctionnement* : boucle ouverte

*Fabricant* : JCE  
*Agent stérilisant* : APA à 5%  
*Mode de stérilisation* : évaporation  
*Fluide nécessaire* : air comprimé  
*Fonctionnement* : cycles et rinçage automatique. 12 cycles programmés. Validation de l'APA puisé par débitmètre massique.

# ISOLATEURS : différents types d'approches et de modes de fonctionnement. /8

## ► Isolateurs en « flux continu »

- Développés pour répondre aux besoins de rapidité / volume de production / qualification / sécurité du personnel.
- Absence de stockage dans l'isolateur
- Stérilisation à l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 12 plateaux par cycle de 20 à 30 min
- Deux postes de travail co-latéraux
- Deux versions : tubing ou sas dynamique
- Sortie déchets par B bag.



# REALISATION DU CHU DE TOURS



- H2O2
- 34 min pour 12 plateaux
- Pas de planification :  
1h de délai HDJ
- Automatisé (test de fuite,  
gestion stérilisation, vannes et  
différentes phases du cycle...)
- <5ppm H2O2 en résiduel....







Quelques exemples









Le PSM III est-il superposable à un isolateur?

OUI :

- ISO 5
- flux turbulent
- applications identiques en milieu hospitalier

NON :

- matières premières non stérilisées
- classe particulaire de la ZAC différente
- + habillage





Suite... après la pause

