

DuPont Personal Protection



Le guide du responsable HSE relatif aux vêtements de salle propre pour la fabrication des HPAPI

Comment protéger les travailleurs et prévenir la
contamination conformément à l'annexe 1 des BPF



The background of the page features a grayscale image of two individuals wearing full-body white protective suits, including hoods and blue face shields. They are looking directly at the camera. The image is semi-transparent, allowing the text to be overlaid.

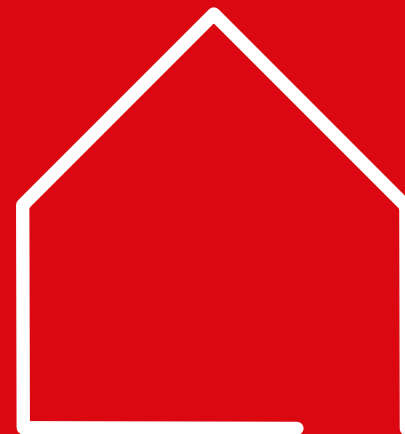
Introduction

Les principes pharmaceutiques hautement actifs (HPAPI, Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients) permettent des progrès sans précédent dans le domaine médical. Pourtant, ces substances peuvent être nocives pour les travailleurs tout au long du processus de fabrication. Les équipements de protection individuelle (EPI), tels que les combinaisons, sont essentiels pour assurer la sécurité des travailleurs tout en évitant la contamination, susceptible de compromettre la qualité et l'innocuité des médicaments à base de HPAPI. Ce guide électronique examine les facteurs clés que les responsables Hygiène, Sécurité et Environnement (HSE), ainsi que les responsables du contrôle de la qualité (CQ) dans le secteur de la fabrication des HPAPI doivent prendre en compte lors de la sélection des vêtements de protection pour leurs travailleurs.

Le guide analyse les principaux risques de contamination et de sécurité des travailleurs, ainsi que les exigences spécifiques de l'annexe 1 des Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Il examine comment protéger les travailleurs et prévenir la contamination, en mettant l'accent sur le rôle des vêtements de protection dans le respect des différentes exigences en matière de salles propres. La dernière section traite des autres facteurs à prendre en compte lors du choix des combinaisons de protection, notamment la structure des matériaux et la conception du vêtement.



Aperçu du contenu



Définition des HPAPI
et tendances du marché **01**

Risques associés aux
HPAPI **02**

Mesures clés pour la protection
des travailleurs et la prévention
de la contamination dans la
fabrication des HPAPI **03**

Autres considérations
de sélection **04**

Conclusion **05**



Définition des HPAPI et tendances du marché

Les HPAPI constituent l'épine dorsale de l'innovation médicale. Ils sont très efficaces, même à faible dose, grâce à leur capacité à cibler les cellules de manière sélective. Cette sélectivité permet aux chercheurs de développer des soins sur mesure, centrés sur le patient, qui maximisent l'efficacité des traitements avec un minimum d'effets secondaires. Compte-tenu de ces caractéristiques, l'oncologie est actuellement l'un des principaux domaines d'application des HPAPI. [Selon les études menées](#) le marché des HPAPI connaît un taux de croissance annuel composé (CAGR) de plus de 10 %, avec des prévisions de taille de marché d'un peu moins de 40 milliards de dollars américains d'ici 2027.





Risques associés aux HPAPI

Il existe deux principaux risques associés à la fabrication des HPAPI. Le premier concerne les risques potentiels pour les travailleurs et le second la contamination des produits pharmaceutiques. Ces deux risques peuvent avoir des conséquences graves, nécessitant de la part des fabricants qu'ils les atténuent.



Risques de sécurité liés à la fabrication des HPAPI

Les fabricants de produits pharmaceutiques veillent à la sécurité des travailleurs en limitant leur exposition aux substances dangereuses. Les organismes de contrôle définissent des limites d'exposition professionnelle (OEL, Occupational Exposure Limits), qui représentent les niveaux d'exposition sûrs (pour la santé) à une substance chimique dans l'air d'un lieu de travail. Le risque d'exposition le plus important dans l'industrie pharmaceutique est l'inhalation, la deuxième source la plus probable étant l'exposition cutanée. Par définition, les HPAPI répondent aux critères suivants OEL $\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ou dose thérapeutique $\leq 10 \text{ mg}$. Les OEL peuvent varier d'une région à l'autre et les organismes de contrôle peuvent inclure différentes substances dans cette catégorie.

Les travailleurs de l'industrie pharmaceutique effectuent diverses tâches susceptibles d'entraîner une exposition aux HPAPI, notamment la préparation des ingrédients, la formulation, le remplissage et la finition, ainsi que le nettoyage et la désinfection. Le nettoyage et la désinfection comptent au nombre des tâches les plus dangereuses, nécessitant les niveaux les plus élevés de protection au moyen d'un EPI. Le remplissage aseptique présente un risque plus faible, et l'emballage est l'étape qui présente les exigences les moins strictes en matière d'EPI.





Risques de contamination associés à la fabrication des HPAPI

La dernière révision de l'annexe 1 des BPF de l'UE, [publiée pour la première fois en 2022](#), est entrée en vigueur le 25 août 2023. Les nouvelles orientations imposent aux fabricants de produits pharmaceutiques de gérer la qualité de manière proactive. L'annexe classe les salles propres en quatre grades, définis par le nombre maximum de particules en suspension dans l'air par mètre cube d'air (m³) autorisé et les limites maximum de contamination microbienne pendant la qualification, tel qu'indiqué dans les tableaux ci-dessous.

Grade	Limites maximum de particules totales ≥ 0,5 µm/m ³		Limites maximum de particules totales ≥ 5 µm/m ³	
	Au repos	En activité	Au repos	En activité
A	3 520	3 520	Non spécifié ^(a)	Non spécifié ^(a)
B	3 520	352 000	Non spécifié ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non prédéterminé ^(b)	29 300	Non prédéterminé ^(b)

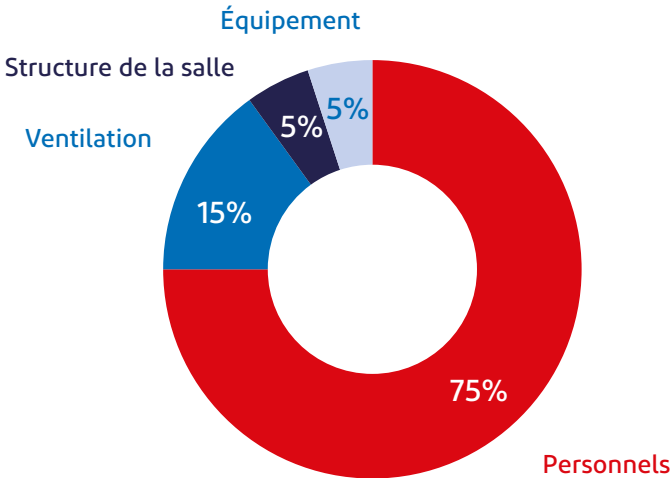
(a) Une classification incluant des particules de 5µm peut être envisagée lorsque la stratégie de contrôle de la contamination (CCS, Contamination Control Strategy) ou les tendances historiques l'indiquent.

(b) Pour le grade D, les limites de fonctionnement ne sont pas prédéterminées. Le fabricant doit établir des limites de fonctionnement reposant sur une évaluation des risques et sur les données de routine, le cas échéant.

Grade	Échantillon d'air UFC/m ³	Plaques de sédimentation (diam. 90 mm) 4 heures ^(a)	Plaques de contact (diam. 55 mm), UFC/plaque ^(b)	Empreinte de gants, 5 doigts sur les deux mains UFC/gant
A	Pas de croissance ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- (a) Les plaques de sédimentation doivent être exposées dans des zones de grade A et B pendant toute la durée des opérations (y compris la mise en place de l'équipement) et changées si nécessaire après un maximum de 4 heures (la durée d'exposition doit reposer sur la validation, notamment les tests de surcharge, et ne doit pas avoir d'effet négatif sur l'adéquation du médium utilisé).
- Pour les zones de grade C et D, la durée d'exposition (avec un maximum de 4 heures) et la fréquence doivent reposer sur le QRM.
 - Les plaques de sédimentation individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.
- (b) Les limites des plaques de contact s'appliquent aux surfaces des équipements, des salles et des vêtements dans les zones de grade A et B. La surveillance régulière des vêtements n'est normalement pas requise pour les zones de grade C et D, selon leur fonction.
- (c) Il convient de noter que pour le grade A, toute croissance doit donner lieu à une enquête.

Pour les entreprises pharmaceutiques, il est essentiel de garantir la qualité des produits en évitant la contamination par des particules étrangères. L'homme est le principal facteur de contamination, responsable de 75 % du risque. Le deuxième facteur de risque le plus important est la ventilation (15 %).



Source : Ramstorp M., « Introduction to Contamination Control and Cleanroom Technology », Wiley VCH, 2000, Weinheim (Allemagne)

Les individus contribuent à la contamination de deux manières. Tout d'abord, le corps humain relargue des squames et des bactéries en permanence. Les vêtements de protection sont conçus pour éviter ce phénomène, mais présentent des risques qui leur sont propres. Les vêtements peuvent relarguer des fibres ou des particules de matériau et contaminer le produit.



Mesures clés pour la protection des travailleurs et la prévention de la contamination dans la fabrication des HPAPI

L'atténuation des risques liés à la fabrication des HPAPI commence par une stratégie de confinement, et notamment l'isolation complète de la substance dangereuse à l'aide d'une verrerie et de réacteurs en système fermé. À l'autre extrémité de l'échelle, les EPI constituent la dernière barrière qui empêche les travailleurs d'entrer en contact avec des substances dangereuses.



DuPont recommande un processus d'évaluation approfondi afin d'identifier les risques et de sélectionner les vêtements de protection les plus appropriés. Ce processus est illustré par l'organigramme ci-dessous.

Guide en 9 étapes de DuPont pour la sélection des vêtements



Le matériau Tyvek® IsoClean® CS est exceptionnellement performant, avec une EFP (Efficacité de filtration des particules) de 67 %, comparé à un matériau réutilisable en polyester pour salles propres, dont l'EFP n'est que de 12 %.

L'identification du danger implique d'évaluer les HPAPI et le risque pour le travailleur en posant des questions telles que :

- À quel état physique les HPAPI existent-ils (solide, liquide, cireux, gazeux) ?
- Comment peuvent-ils pénétrer dans l'organisme (par inhalation, injection accidentelle, absorption cutanée, etc.) ?
- Comment pourraient-ils traverser l'EPI ?

L'objectif de l'EPI est d'empêcher la substance dangereuse de migrer à travers le vêtement jusqu'au travailleur. Différents tests existent pour vérifier la performance du matériau en fonction de l'état physique de la substance dangereuse. La pénétration des liquides peut être testée à l'aide de l'essai de gouttière (EN ISO 6530) ou du test en cabine de type 6 utilisé pour tester l'étanchéité des vêtements de protection chimique (EN ISO 17491-4). La pénétration des particules solides peut être testée à l'aide du test en cabine de type 5 (EN ISO 13982-2). Pour tester la perméation des liquides et des gaz, les normes EN ISO 6529 ou ASTM F739 peuvent être utilisées.

D'une part, les médicaments fabriqués risquent également d'être contaminés par les particules, les gouttelettes ou les squames produits par l'opérateur lorsqu'elles pénètrent à travers les pores du matériau dont sont faites les combinaisons de protection. D'autre part, la pénétration se produit lorsque des substances liquides, gazeuses ou solides ou des squames de peau relargués par le porteur pénètrent dans un matériau en passant à travers ses pores. Ce risque peut être évalué à l'aide du test d'efficacité de filtration des particules (EN 143) et le test d'efficacité de filtration bactérienne (ASTM F2101).

L'annexe 1 des BPF spécifie les exigences en matière de vêtements pour chaque classe de salle propre en fonction du type d'activité et du risque de contamination, tandis que le règlement européen 425/2016 couvre les exigences relatives aux équipements de protection individuelle (EPI). Les salles propres de grade A et B sont souvent situées l'une à côté de l'autre. Le personnel doit revêtir des vêtements de protection avant d'entrer dans une salle propre de grade A/B afin de réaliser des activités telles que le remplissage aseptique. Les salles propres de grade C sont généralement utilisées pour le nettoyage et la désinfection ou la synthèse des HPAPI, tandis que les salles propres de grade D sont généralement utilisées à des fins d'emballage.

Exigences relatives aux vêtements de grade A/B

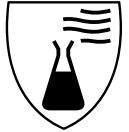
Dans les salles propres de grade A et B, les vêtements de protection doivent être stériles et, avec les gants, le masque et les lunettes de protection, doivent garantir qu'aucune parcelle de peau de l'opérateur n'est apparente.

Le personnel des salles propres des grades A et B doit porter une combinaison dotée d'un col bordé ou d'une cagoule attachée. Les coutures doivent être internes, bordées et recouvertes du matériau du vêtement afin de renforcer la protection des coutures et de réduire les risques de pénétration potentielle de liquides et de particules. Les fermetures à glissière situées à l'avant doivent être fermées par un rabat-tempête. Les combinaisons de grade A/B doivent être dotées de passe-pouces élastiqués recouverts et d'élastiques entunnellés aux poignets et aux chevilles. Si le risque de contamination pour les opérateurs est beaucoup plus faible que dans les grades C/D, la propreté des produits est nettement plus critique. Il est donc essentiel de protéger les produits finis

de la contamination par les opérateurs*. Il est néanmoins toujours nécessaire de protéger l'opérateur contre le risque résiduel d'exposition à la dose de HPAPI finie. Les vêtements de protection de grade A/B doivent donc répondre à la fois aux exigences de l'annexe 1 des BPF et à la classification des EPI en tant que vêtements de protection contre les produits chimiques et biologiques.

*Les vêtements de grade A/B doivent être traités-lavés (lavés dans une blanchisserie de salle propre, pliés et emballés dans une salle propre ISO 4) et stérilisés selon un processus de stérilisation validé, avec un pliage spécial pour l'habillage aseptique. Ils doivent disposer d'un système d'emballage à double barrière validé aux fins du contrôle de la contamination et de la gestion des risques liés à la stérilité. Ces vêtements doivent répondre aux critères de la catégorie 1 du tambour de Helmke en matière de propreté et à un niveau d'assurance de stérilité (SAL) de 10^{-6} (ISO 11137).

Exigences relatives aux vêtements de grade C/D



Les exigences en matière de vêtements de protection pour les salles propres de grade C/D varient dans une large mesure, les différentes catégories de vêtements représentant différents niveaux de protection. L'annexe 1 des BPF prévoit un certain nombre d'options. Bien que les exigences en matière de propreté soient moins strictes que pour les salles propres de grade A/B, le risque de contamination pour les opérateurs est nettement plus élevé, car les quantités de HPAPI manipulées sont plus importantes et leur puissance beaucoup plus élevée. La protection des opérateurs est donc prioritaire par rapport aux exigences de propreté. Ces opérateurs doivent porter un vêtement de protection chimique et biologique certifié CE (Cat. III) devant également répondre aux exigences de propreté d'une salle propre de grade C/D (voir l'annexe 1 des BPF pour plus d'informations). Le tableau ci-dessous présente les caractéristiques essentielles des différents niveaux de protection (appelés « types ») des vêtements de protection contre les produits chimiques de catégorie III, ainsi que les pratiques courantes dans la fabrication des HPAPI :

Type	Risque chimique	Définition	Recommandations en matière d'EPI
3	Liquides sous pression	HPAPI liquides	Combinaison de protection contre les produits chimiques de type 3 avec coutures étanches aux liquides, masque intégral, cagoule ventilée, appareil de protection respiratoire d'épuration d'air propulsé (PAPR), gants de protection contre les produits chimiques et protection des yeux.
4	Brouillard de haute intensité	HPAPI en aérosol	Combinaison de protection contre les produits chimiques de type 4 avec coutures étanches aux particules, masque intégral ou PAPR, gants de protection contre les produits chimiques et protection des yeux.
5	Aérosol de particules et type	HPAPI solides ou dose finie	Combinaison de protection chimique de type 5 et 6 avec coutures cousues (grade C/D) ou bordées (grade A/B) et masque FFP2/3 (grade C/D) ou masque stérile pour salle propre (grade A/B), gants de protection chimique (non stériles pour les grades C/D et stériles pour les grades A/B) et protection des yeux appropriée (en fonction du grade de salle propre).
6	Jets pulvérisés de faible intensité		



Autres considérations relatives à la sélection

Outre la certification du type, plusieurs autres facteurs doivent être pris en compte lors de la comparaison des vêtements de protection pour la fabrication des HPAPI.





Structure du matériau

Un matériau non tissé, tel que DuPont™ Tyvek®, fabriqué à partir de filaments continus de PEHD, offre une bonne respirabilité et une excellente protection de type 5 et 6 contre les HPAPI solides ou liquides, tout en étant peu relarguant et disponible en différentes options de vêtements : lavés et stériles, stériles uniquement et non stériles.

D'autre part, les matériaux de protection chimique enduits ou laminés, tels que les matériaux DuPont™ Tychem®, présentent des niveaux de protection chimiques plus élevés (type 3 et type 1), spécialement conçus pour protéger les travailleurs contre des substances dangereuses très concentrées telles que les HPAPI, mais ne sont pas respirants.

Conception du vêtement

La conception peut jouer un rôle important dans les performances et le confort. Plusieurs vêtements différents peuvent répondre aux exigences réglementaires associées à une application donnée, mais des caractéristiques de conception bien pensées permettent à certains vêtements de se distinguer des autres. Par exemple, les fermetures à glissière des vêtements DuPont™ Tyvek® dotés de rabats adhésifs offrent une protection optimale aux travailleurs, et les rabats de menton intégrés offrent une protection accrue contre les liquides.

Le vêtement DuPont™ Tychem® 6000 AL est une combinaison ventilée conçue pour la manipulation des HPAPI et présentant plusieurs caractéristiques de conception : la cagoule permet une grande liberté de mouvement, une vue panoramique à plus de 180°, un éclairage à l'intérieur de la combinaison et une vision par le haut, qui apportent une différence significative en termes de confort, de même que les passe-pouces, les poignets, les chevilles et la taille élastiqués. Les fermetures simplifiées facilitent la procédure d'enfilage, tandis que les bandes d'évacuation permettent aux travailleurs d'enlever rapidement leur combinaison en cas d'urgence.



Pression de l'air et ventilation



La pression de l'air est un élément important à prendre en compte lors de la sélection de combinaisons ventilées pour les environnements de fabrication de HPAPI nécessitant une protection élevée contre les produits chimiques dangereux sous forme de liquide, d'aérosol et de brouillard (Catégorie III - Type 3-B, 4-B et 6-B). La pression de l'air interne d'une combinaison doit être nettement supérieure à celle de l'environnement pour empêcher la pénétration de particules et de gouttelettes.

Le système de ventilation d'une combinaison peut contribuer à améliorer le confort du porteur. La combinaison ventilée Tychem® 6000 AL, par exemple, est équipée de trois soupapes d'échappement, deux au niveau des hanches et une à l'arrière de la cagoule, et d'un plenum d'air en tissu qui contribue à distribuer efficacement l'air de refroidissement et l'air de qualité respiratoire, réduisant ainsi la chaleur et assurant une alimentation en air sûre.

L'emplacement de la ceinture à adduction d'air est un autre facteur à prendre en considération. Les ceintures à induction d'air situées à l'intérieur de la combinaison sont protégées contre les contaminants, empêchant les travailleurs d'inhaler des substances nocives. En outre, ces ceintures à induction d'air sont réutilisables, ce qui permet de réduire les coûts.

Conclusion

L'expansion rapide de la fabrication des HPAPI pour répondre à la demande d'actions thérapeutiques ciblées signifie que de nombreux travailleurs du secteur pharmaceutique peuvent être exposés aux risques associés à ces substances dangereuses. Les réglementations telles que l'annexe 1 des BPF spécifient des exigences strictes pour les vêtements de protection utilisés dans chaque grade de salle propre. Les vêtements de protection jouent un double rôle, celui de protéger les travailleurs et de prévenir la contamination, qui peut compromettre la qualité et la sécurité des médicaments. Les grands fournisseurs mondiaux tels que DuPont Personal Protection disposent de l'expertise et de la technologie nécessaires pour permettre aux fabricants de HPAPI de porter la santé et la sécurité à un niveau supérieur, sans avoir à choisir entre la protection du produit et la protection de l'opérateur.

Pour plus d'informations sur les solutions DuPont™ Tyvek® destinées à l'industrie pharmaceutique, consultez notre site :

[Solutions de protection pour les applications de l'industrie pharmaceutique \(dupontdenemours.fr\)](https://dupontdenemours.fr)





Contactez-nous

DuPont Personal Protection

DuPont de Nemours (Luxembourg) S.à r.l.
Contern - L-2984 Luxembourg

Service clientèle

T. +352 3666 5111
mycustomerservice.emea@dupont.com

dpp.dupont.com



Ces informations reposent sur des données techniques que DuPont considère comme fiables. Elles sont révisées dès que des connaissances et expériences supplémentaires deviennent disponibles. DuPont ne garantit aucun résultat et n'assume aucune obligation ou responsabilité en rapport avec ces informations. La détermination du degré de toxicité et de l'équipement de protection individuelle approprié incombe à l'utilisateur. Ces informations sont destinées à des personnes possédant les connaissances techniques nécessaires pour procéder elles-mêmes à une évaluation, à leurs propres risques et à leur libre appréciation, en fonction de leurs propres conditions d'utilisation finale spécifique. Toute personne désireuse d'utiliser ces informations doit tout d'abord s'assurer que le vêtement sélectionné est adapté à l'usage auquel elle le destine. Afin d'éviter tout risque d'exposition chimique, l'utilisateur final ne doit plus utiliser le vêtement si le matériau présente des signes de déchirure, d'usure ou de perforation. Les conditions d'utilisation étant hors de contrôle de DuPont, AUCUNE GARANTIE EXPRESSE OU IMPLICITE, TELLE QUE DES GARANTIES DE QUALITÉ MARCHANDE OU D'ADAPTATION À UN USAGE PARTICULIER, SANS LIMITATION, N'EST ACCORDÉE ET DUPONT NE PEUT ÊTRE TENU POUR RESPONSABLES EN CAS D'UTILISATION QUELCONQUE DE CES INFORMATIONS. Ces informations n'ont pas pour objectif d'être interprétées comme une cession de licence ou une incitation à enfreindre un quelconque brevet ou des informations techniques de DuPont ou d'autres personnes concernant un matériau ou son utilisation.

DuPont™, le logo ovale DuPont et toutes les marques commerciales et marques de service désignées par ™, SM ou ® sont la propriété de sociétés affiliées à DuPont de Nemours, Inc., sauf indication contraire. Ne peut être utilisé sans le consentement de DuPont. © 2024 DuPont. Tous droits réservés.

