

◀ DUPONT™

Tyvek®

IsoClean®

**ANNEXE 1 DES BPF DE L'UE
COMMENT
VALIDER LES
VÊTEMENTS DE
PROTECTION DE
SALLE PROPRE ?**



Introduction

La révision de l'Annexe 1 des BPF de l'UE relative à la fabrication de produits stériles a été publiée et entrera en vigueur le 25 août 2023. Ce document vise à fournir des informations précieuses concernant cette révision et ses nouvelles exigences.

En quelques mots, l'Annexe 1 des BPF exige que les fabricants de produits stériles appliquent les principes de la gestion des risques qualité (QRM) à la conception et au contrôle des installations, des équipements (tels que les vêtements de salle propre), des systèmes et des procédures utilisés pour la fabrication de tous les produits stériles.

Les fabricants de produits stériles doivent fournir un moyen proactif d'identifier, d'évaluer scientifiquement et de contrôler les risques potentiels pour la qualité et de s'assurer que la contamination microbienne et particulaire est évitée dans les produits finaux. Ils doivent également mettre en œuvre une stratégie de contrôle de la contamination (CCS) dans l'ensemble des installations afin de définir tous les points de contrôle critiques et d'évaluer l'efficacité de tous les contrôles (conception, procédure, technique et organisation) et des mesures de surveillance utilisés pour gérer les risques liés à la qualité et la sécurité des médicaments.

Principes QRM relatifs aux vêtements de salle propre

L'évaluation des vêtements de salle propre doit être effectuée selon les principes de gestion des risques qualité (QRM). La gestion des risques qualité commence par une analyse et une compréhension de tous les risques qualité liés au port de vêtements de salle propre par les opérateurs de salle propre. Une analyse complète basée sur des données permettra l'élaboration de procédures de certification, de qualification, de validation et de contrôle intégrant la qualité, faisant ainsi partie d'une stratégie complète de contrôle de la contamination. Une analyse des risques est nécessaire pour comprendre les risques de contamination liés au port de vêtements de salle propre par les opérateurs. Il a été scientifiquement démontré que les opérateurs représentent la plus grande source de contamination à l'intérieur des salles propres et sont responsables de 75 % de tous les contaminants¹. Cette contamination provient à la fois des opérateurs eux-mêmes et de leurs vêtements de salle propre. La contamination humaine provenant des opérateurs est à la fois due à notre nature humaine (une personne relargue en moyenne 40 000 particules par minute et 10 % de celles-ci sont porteuses de micro-organismes) et au comportement humain. La seule mesure permettant d'éviter que les particules générées par les opérateurs ne contaminent la salle propre est le port de vêtements de salle propre, qui constituent l'unique barrière entre l'opérateur et l'environnement de production. L'Annexe 1 des BPF de l'UE 2022 le souligne clairement : « (les vêtements de salle propre doivent) retenir les particules relarguées par le corps ».

Il convient de ne pas négliger le fait que les vêtements de salle propre peuvent eux-mêmes être une source de contamination ; ce risque doit donc également être évalué. Par exemple, le matériau utilisé pour fabriquer les vêtements (non tissé pour les vêtements à usage unique ou tissé pour les vêtements réutilisables) peut relarguer plus ou moins de particules en fonction de la nature des fibres ou des filaments utilisés, de leur résistance à l'abrasion ou de leur fabrication, ainsi que de l'effet qu'auront les multiples cycles de lavage-séchage-stérilisation. Les bordures (fermetures à glissière, boutons, élastiques ou fils de couture) peuvent également être une source de contamination. La conception du vêtement joue également un rôle et doit faire l'objet d'une évaluation. Un détail souvent négligé est l'emballage dans lequel les vêtements de salle propre sont livrés, qui peut également être une source de contamination (par exemple, sac en papier ou sac en plastique).

Principales étapes de la validation

M. Pavičić est le propriétaire et directeur de Pavičić Pharmaceutical Microbiology (PPM) et de GOP - Innovations, et est spécialiste des BPF et de la garantie de stérilité. T. Wagner est le directeur international de la réglementation et des normes pour DuPont Healthcare.

Une fois les risques évalués, il convient, dans la mesure du possible, de les supprimer ou de les remplacer par des moyens techniques ou organisationnels et d'atténuer autant que possible les risques résiduels à l'aide d'un système de vêtements de salle propre validés. Dans leur article « Risk & Science-Based Validation of Cleanroom Garments » de 2019, M. Pavičić et T. Wagner ont proposé une approche structurée basée sur les principes QRM pour valider les vêtements de salle propre répondant aux orientations générales de l'UE en matière de validation (Annexe 1519 des BPF)². Cette approche a été intégrée dans la norme ISO 13408-1 Traitement aseptique des produits de santé - Partie 1 : Exigences générales, approuvée en juin 2023.



Principales étapes de la validation

L'Annexe 1 des BPF de l'UE exige une évaluation scientifique et un contrôle de tous les risques qualité potentiels. L'évaluation des vêtements de salle propre doit également reposer sur des données d'essai scientifiques permettant d'évaluer les performances des vêtements et de contrôler ces performances tout au long de leur durée de vie. L'expérience, les contrôles visuels et les recommandations des fournisseurs ne suffiront plus aux autorités. Dans leur article, M. Pavičić et T. Wagner ont proposé une série de critères de validation des vêtements de salle propre qui peuvent être mesurés, testés scientifiquement et documentés, répondant ainsi aux attentes de la nouvelle Annexe 1 des BPF de l'UE (voir ci-dessous).

Qualification du matériau	Tests de performance	Étude de stabilité	Évaluation de l'utilisabilité
Vêtements de salle propre	Vêtements de salle propre	Vêtements à usage unique	Scénarios d'utilisation
<ul style="list-style-type: none"> • Relargage de fibres et de particules • Compatibilité avec les procédés de stérilisation • Niveau de stérilité garanti • Efficacité de filtration des particules • Efficacité de filtration bactérienne • Porosité • Résistance superficielle • Résistance à la perforation • Résistance mécanique • Protection contre les agents biologiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Test Body Box • Test du tambour de Helmke 	<ul style="list-style-type: none"> • Propriétés et caractéristiques en fin de durée de conservation 	<ul style="list-style-type: none"> • Transfert vers une zone de stockage classifiée • Lisibilité de l'étiquette • Facilité d'ouverture de l'emballage • Dépliage aseptique des vêtements • Procédure d'habillage • Enfilage des accessoires supplémentaires (par ex. gants stériles, masques respiratoires, lunettes) • En situation professionnelle • Sécurité, biosécurité • Procédure de déshabillage
Embballage	Embballage stérile	Embballage stérile	Embballage
<ul style="list-style-type: none"> • Relargage de fibres et de particules • Charge microbienne • Pénétration de désinfectants utilisés couramment 	<ul style="list-style-type: none"> • Influence du transport sur l'intégrité/la stérilité (ISO 11607-1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intégrité/stérilité de l'emballage en fin de durée de conservation (ISO 11607-1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Présentation aseptique des vêtements (plusieurs couches)
Embballage stérile			
<ul style="list-style-type: none"> • ISO 11607-1 			

Tests pour la qualification du matériau

Dans cet article, certaines de ces méthodes d'essai seront expliquées, ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients.

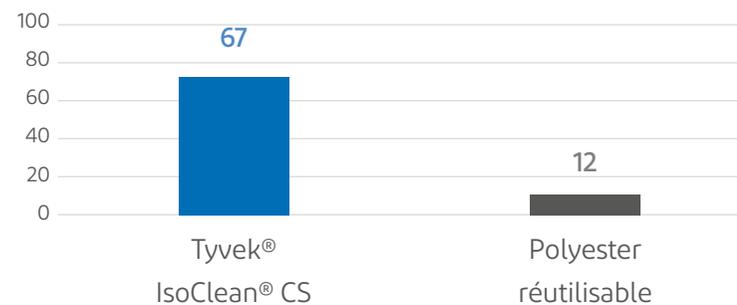
Comme indiqué ci-dessus, la fonction la plus importante des vêtements de salle propre est de retenir un maximum de particules relarguées par les opérateurs. Étant donné que l'être humain relargue constamment des particules et des micro-organismes, nous devons nous fier aux vêtements de salle propre pour nous assurer qu'ils sont contenus dans le vêtement de salle propre et ne risquent pas de contaminer la salle propre. Il est donc important d'évaluer l'efficacité de filtration des vêtements, qui est déterminée à la fois par la structure du matériau avec lequel les vêtements sont fabriqués et par la fabrication des vêtements (c'est-à-dire les coutures et la conception). La première sera traitée dans ce paragraphe et la seconde dans la section dédiée à la qualification des vêtements.

1) EFFICACITÉ DE FILTRATION DES PARTICULES

L'efficacité de filtration des particules (EFP) mesure l'efficacité de filtration du matériau utilisé dans la fabrication des vêtements de salle propre contre les particules sèches relarguées par les opérateurs (c'est-à-dire les squames, car même lorsqu'elles sont immobiles, les personnes génèrent environ 100 000 particules de 0,3 µm ou plus).

La filtration des particules sèches des matériaux dépend principalement de la taille des pores du matériau. Plus la taille des pores est petite, plus l'efficacité de filtration est élevée. Celle-ci peut être évaluée au moyen de méthodes d'essai telles que la norme EN 143 (TSI 8130), qui mesure l'efficacité de filtration en utilisant des particules de sel d'un diamètre de 0,3 µm³. Comme il s'agit de la plus petite taille de particules relarguées par l'homme et que la plus petite taille de particules utilisée pour la classification des salles propres pharmaceutiques est de 0,5 µm, ce test est bien adapté pour évaluer l'EFP des matériaux, mais comme il n'évalue que les matériaux, il ne peut pas être utilisé seul. Par exemple, l'EFP mesuré selon la norme EN 143 pour le Tyvek® IsoClean® lavé et stérile est supérieure à 67 % pour les particules supérieures à 0,3 µm, alors qu'elle n'est que de 12 % pour un tout nouveau matériau réutilisable de salle propre fabriqué à partir de monofilament de polyester.

Efficacité de filtration des particules (%)



Source : Test interne de DuPont

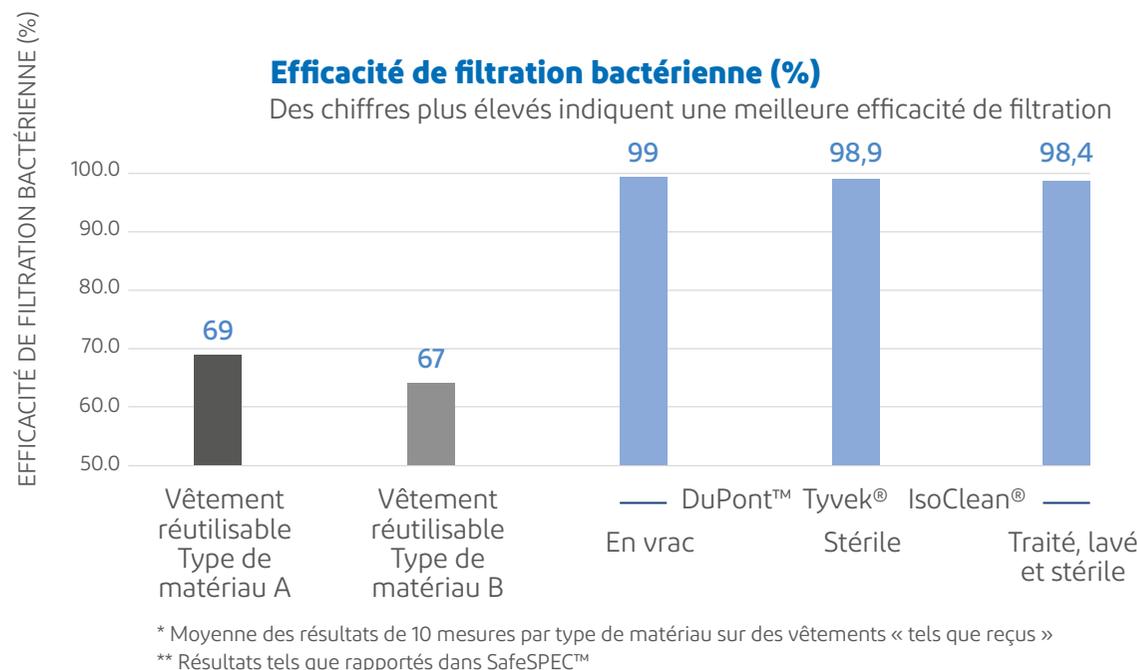
Tests pour la qualification du matériau

Dans cet article, certaines de ces méthodes d'essai seront expliquées, ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients.

2) EFFICACITÉ DE FILTRATION BACTÉRIENNE

L'efficacité de filtration bactérienne (EFB) mesure l'efficacité de filtration du matériau utilisé pour les vêtements de salle propre contre les bactéries relarguées par les opérateurs. Les êtres humains libèrent des micro-organismes par le biais de squames (particules porteuses de microbes) ou de la sueur. L'efficacité de filtration des particules porteuses de microbes est à nouveau déterminée principalement par la taille des pores et peut être évaluée par le test EN 143 ou par le test ISO22612, qui mesure la résistance à la pénétration de particules solides biologiquement contaminées. L'efficacité de filtration des liquides est déterminée par la capacité d'absorption des matériaux. Plus un matériau est imperméable aux liquides, plus son efficacité de filtration est élevée. La méthode d'essai standard ASTM F2101 évalue l'efficacité de filtration bactérienne au moyen d'un bioaérosol (*Staphylococcus aureus*) dont la taille des gouttelettes est de 3 µm. Bien que ce test ait à l'origine été développé pour les masques médicaux, il peut également être utilisé pour évaluer d'autres matériaux et est donc pertinent pour les vêtements de salle propre, car le *Staphylococcus aureus* représente l'une des sources les plus importantes de contamination microbienne sur la

surface extérieure des vêtements de salle propre, comme l'a démontré le Dr. Laurie Smith dans son étude⁴. Bien qu'il produise des résultats pertinents, il s'agit uniquement d'un test matériel et il ne doit donc pas être utilisé comme unique point d'évaluation. Vous trouverez ci-dessous un aperçu des résultats des tests d'EFB.



Tests pour la qualification du matériau

La performance de rétention de particules n'est pas seulement déterminée par les matériaux utilisés, mais aussi par la fabrication et la conception des vêtements de salle propre eux-mêmes. L'EST (Institute of Environmental Sciences and Technology) a élaboré des recommandations et des méthodes d'essai pour évaluer les performances des vêtements de salle propre en matière de relargage et de rétention des particules. Ces méthodes sont très utiles pour la qualification des systèmes de vêtements de salle propre.

Méthode de test du tambour de Helmke selon le guide IEST-RP - C003.4

Le tambour de Helmke est un tambour rotatif, qui tourne à une vitesse de 10 tours par minute, et dans lequel les vêtements de salle propre sont brassés tandis qu'un compteur de particules situé à l'intérieur du tambour mesure la concentration par minute des particules de 0,3 µm et 0,5 µm. Les résultats sont ensuite classés en trois catégories en fonction du nombre et de la taille des particules libérées (voir le tableau ci-dessous).

Catégorie	Type de vêtement	≥ 0,3 µm	≥ 0,5 µm
I	Combinaison	< 2 000	< 1 200
II	Combinaison	2 000 - 20 000	1 200 - 12 000
III	Combinaison	20 000 - 20 0000	12 000 - 12 0000

Cette méthode d'essai non destructive mesure uniquement la libération de particules des vêtements de salle propre et est donc largement utilisée par les services de blanchisserie spécialisés dans les vêtements de salle propre pour contrôler l'efficacité de leurs processus de lavage, mais elle a également été utilisée par des études scientifiques pour évaluer la libération de particules au fil du temps des vêtements de salle propres ayant subi plusieurs lavages⁵.

Étant donné que ces études ont démontré que la libération de particules augmente avec chaque cycle de lavage-séchage-stérilisation, la méthode d'essai du tambour de Helmke peut également être utilisée pour évaluer le relargage de particules au fil du temps afin de définir le moment où les vêtements de salle propre doivent être remplacés. Une inspection visuelle des vêtements après lavage ne suffit pas pour détecter la dégradation du niveau de relargage particulaire des vêtements de salle propre et du paragraphe 7.11. « Les vêtements réutilisables (y compris les protections des yeux) doivent être remplacés si des dommages sont constatés ou à *une fréquence déterminée durant les études de qualification*. Les dommages subis par les vêtements peuvent ne pas être identifiés par la seule inspection visuelle, de sorte que la qualification doit tenir compte de toutes les *exigences nécessaires en matière d'essai réalisés sur les vêtements* ». Cependant, la méthode d'essai du tambour de Helmke ne fournit pas de données sur l'efficacité de filtration des particules des vêtements de salle propre et ne doit donc pas être utilisée comme critère unique de qualification.

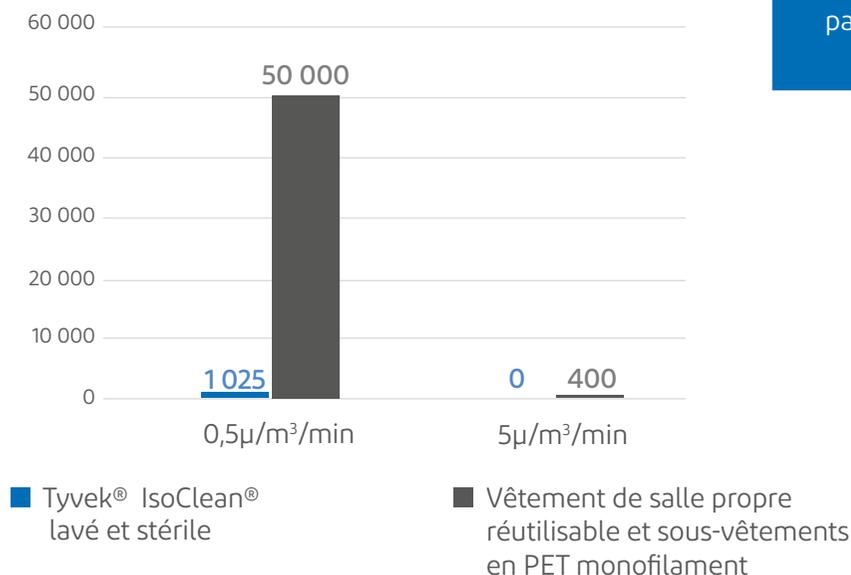
Les résultats du test du tambour de Helmke doivent être consignés dans un certificat de conformité. Voici un exemple :



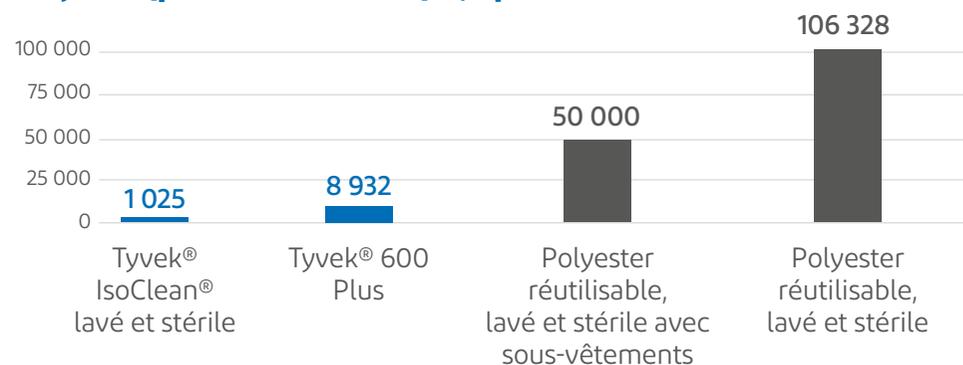
⁵ Par exemple : Romano F., Ljungqvist B., Reinmüller B., Gustén J. et Joppolo C.M., Performance test of technical cleanroom clothing systems, 2016 ou Ljungqvist B. et Reinmüller B., Aseptic Production, Gowning Systems and Airborne Contaminants, 2004.

Le test Body Box (IEST-RP-CC003.4)

Ce test est réalisé à l'intérieur d'une petite cabine stérile dans laquelle un opérateur portant un système de vêtements de salle propre effectue une série de mouvements prédéfinis au cours desquels les particules à l'intérieur de la cabine sont mesurées et comptées. Ce test reproduit au mieux les conditions réelles d'utilisation à l'intérieure d'une salle propre. Il mesure à la fois la libération de particules par les vêtements de salle propre lorsqu'ils sont portés et l'efficacité de filtration des particules de ces vêtements. Moins les vêtements relarguent de particules et plus ils filtrent efficacement les particules, plus le volume de particules mesuré est faible. En voici quelques exemples :



Body Box (particules/m³/min) 0,5 µm en fonctionnement



Source : Étude de DuPont & C. Moschner, [Kontaminationsquelle Mensch_2020_\(01-2010\).indd \(dastex.de\)](#) pour les vêtements réutilisables

Puisqu'il s'agit d'un test non destructif, il est également possible de l'utiliser pour évaluer la performance des vêtements de salle propre qui sont lavés plusieurs fois afin de déterminer à quel moment il convient de les remplacer. Diverses études, comme celles de Ljungqvist B. et Reinmüller B.⁶, montrent également que les performances des vêtements de salle propre réutilisables diminuent avec le temps. Aussi proche des conditions de travail réelles que puisse être le test Body Box, il présente l'inconvénient de mesurer également la libération de particules par les personnes testées sans pouvoir distinguer les particules émanant de l'opérateur de celles libérées par le vêtement lui-même. Comme le montre l'étude de Whyte et al.⁷, le taux de relargage particulaire chez l'homme est très variable. Par conséquent, les tests comparatifs ne sont significatifs que si la même personne est utilisée pour effectuer les tests Body Box sur différents systèmes de vêtements de salle propre ou de vêtements de salle propre plus ou moins anciens. Dans des conditions d'essai appropriées, le test Body Box est un excellent test pour valider les systèmes de vêtements de salle propre.

⁶ Ljungqvist B. et Reinmüller B., Aseptic Production, Gowning Systems and Airborne Contaminants, 2004

⁷ Whyte, W. et Hejab, M., Particle and microbial airborne dispersion from people, European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 12 (2). p. 39-46. ISSN 0964-4679, 2007

Évaluation de la stérilité des vêtements de salle propre

Dans le cadre d'une fabrication aseptique (grades A/B), seuls des systèmes de vêtements de salle propre stériles peuvent être utilisés. Le processus de stérilisation doit reposer sur des données, être entièrement documenté et faire partie de la stratégie de contrôle de la contamination. Il est recommandé de suivre un processus de stérilisation validé pouvant garantir un niveau de stérilité de 10^{-6} conformément à la norme ANSI/AAMI/ISO 11137-1 afin de s'assurer que le processus de stérilisation est validé et contrôlé. Le stérilisateur, le fabricant ou le service de blanchisserie des vêtements de salle propre doit être en mesure de fournir un certificat de stérilité. Un simple certificat d'irradiation ou un protocole indiquant la température et la durée du processus d'autoclavage ne suffit plus. Vous trouverez ci-dessous un exemple de certificat de stérilité du Tyvek® IsoClean®.

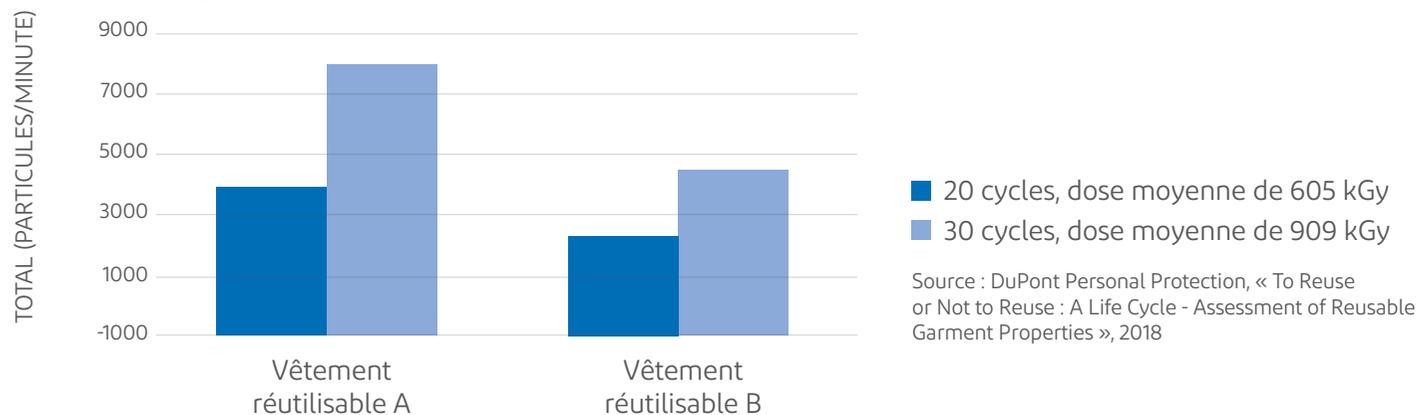


Étude de stabilité

Afin de maîtriser les risques de contamination à tout moment, il est important de s'assurer que les vêtements de salle propre conservent leurs performances à chaque fois qu'ils sont portés à l'intérieur de la salle propre. Tous les tests énumérés ci-dessus peuvent être utilisés dans les études de stabilité, ce qui est facile pour les vêtements à usage unique, tels que les vêtements de salle propre en Tyvek® IsoClean®, mais s'avère plus complexe pour les vêtements de salle propre réutilisables. Pour les produits à usage unique, les vêtements choisis de manière aléatoire, arrivant en fin de vie ou l'ayant dépassée, doivent être testés afin de s'assurer qu'ils conservent leurs performances au fil du temps. Pour les vêtements réutilisables, la procédure est plus complexe puisqu'ils sont lavés, séchés et stérilisés après chaque utilisation. Comme l'ont démontré de nombreuses études, le cycle lavage-séchage-stérilisation a un effet négatif sur les vêtements de salle propre réutilisables en polyester monofilament et leurs niveaux de performance se détériorent⁸. Chez DuPont, nous avons mené notre propre étude en utilisant la méthode d'essai Body Box et avons démontré qu'après 20 cycles de lavage-séchage-stérilisation, le relargage particulaire a déjà augmenté de manière significative.



Évaluation Body Box - Somme du relargage pour toutes les activités (> 0,5 micron)



Source : DuPont Personal Protection, « To Reuse or Not to Reuse : A Life Cycle - Assessment of Reusable Garment Properties », 2018

Conclusion

Les opérateurs représentant le risque de contamination le plus élevé dans les salles propres pharmaceutiques, les systèmes de vêtements de salle propre constituent un élément essentiel de la stratégie de contrôle de la contamination. La nouvelle Annexe 1 des BPF de l'UE demande une validation proactive, complète, basée sur les risques et fondée sur des données. La sélection des systèmes de vêtements de salle propre doit se fonder sur des données scientifiques et pas seulement sur l'expérience, le confort des porteurs et/ou les coûts. Des tests reconnus doivent être utilisés pour évaluer les performances des systèmes de vêtements de salle propre et pour déterminer leur fin de vie. Cette évaluation doit faire partie d'une approche structurée et bien documentée qui s'intègre bien dans la stratégie de contrôle de la contamination basée sur les principes QRM et répond ainsi aux attentes des dernières exigences réglementaires.

Références

1. Ramstorp M., "Introduction to Contamination Control and Cleanroom Technology", Wiley VCH, 2000, Weinheim (Germany)
2. Pavičić M. & Wagner T., "Risk & Science-Based Validation of Cleanroom Garments", IVT Network 2019
3. <https://www.dupont.com/products/tyvek-isoclean-ic669b-option-0s.html>
4. Smith, L. [Identification of Bacterial Isolates Recovered from the Surface of Cleanroom, Operators' Garments following Wear](#), 2022
5. Romano F., Ljungqvist B., Reinmüller B., Gustén J. and Joppolo C.M., Performance test of technical cleanroom clothing systems, 2016
6. Ljungqvist B. and Reinmüller B., Aseptic Production, Gowning Systems and Airborne Contaminants, 2004
7. Whyte, W. and Hejab, M., Particle and microbial airborne dispersion from people, European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 12 (2). pp. 39-46. ISSN 0964-4679, 2007
8. DuPont Personal Protection, "To Reuse or Not to Reuse: A Life Cycle - Assessment of Reusable Garment Properties", 2018
9. ASTM, "Standard Test Method for Evaluating the Bacterial Filtration Efficiency (BFE) of Medical Face Mask Materials, Using a Biological Aerosol of *Staphylococcus aureus*", <https://www.astm.org/f2101-19.html>
10. European Standards s.r.o. , EN 143, [BS EN 143:2021 Respiratory protective devices. Particle filters. Requirements, testing, marking - European Standards \(en-standard.eu\)](#)
11. European Standards s.r.o. , [ISO 22612 - European Standards \(en-standard.eu\)](#)

Pour plus d'informations sur la façon dont DuPont™ Tyvek® peut vous aider à répondre à vos besoins en matière de protection pharmaceutique, rendez-vous sur le site 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. 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. 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.

© 2023 DuPont. Tous droits réservés. 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.