

# Monitoring d'une ZAC

MISE EN PRATIQUE DES BPP 2023

# Quels Textes ?

- ▶ Différents textes réglementaires, normatifs, informatifs
  - ▶ BPPH
  - ▶ **BPP 2023 en particulier LD1**
  - ▶ BPF
  - ▶ UE PIC/S
  - ▶ ISO 14644

# Quelle surveillance pour une ZAC ?

- ▶ Le **suivi des paramètres** de la ZAC **est tracé** et constitue un des éléments intervenant dans la **décision de libération des lots** de médicaments stériles.
- ▶ **Les sas font partie des ZAC** : leur surveillance et leur contrôle sont identiques à celui des ZAC
- ▶ **Les zones de stockage et de dé-cartonnage** permettent un confinement. Un **gradient de pression négatif** par rapport aux locaux adjacents **est un moyen** d'y parvenir.
- ▶ L'ensemble des équipements, locaux et zones composant la ZAC **est qualifié au minimum 1 fois/an**
- ▶ La fréquence des **contrôles physiques** et **microbiologiques d'air et de surface** sont **définies en fonction de leur utilisation et des anomalies éventuellement rencontrées.**

# Quelle surveillance pour une ZAC ?

- ▶ Les matériels, **les instruments de mesure**, de pesée, **d'enregistrement** et de **contrôle** présentent la précision nécessaire.
- ▶ Ils sont **étalonnés selon la réglementation en vigueur**.
- ▶ Leur bon **fonctionnement** est vérifié **à intervalles réguliers** et avant utilisation.
- ▶ Les protocoles de ces contrôles et les traces de leur réalisation sont conservés dans leur **cahier de suivi**.

# Surveillance des paramètres physiques

- ▶ Les paramètres fonctionnels d'une ZAC pour la préparation de médicaments stériles sont les suivants :
  - La température ambiante **contrôlée** est maintenue entre 18 et 23°C en tenant compte du confort des opérateurs. **La température ne dépasse pas 25°C**
  - Le **taux d'humidité relative** est maintenu idéalement **entre 30 et 60 %**.
  - **Les pressions**
- ▶ Les locaux et **zones de stockage** sont conçus ou adaptés, de façon à garantir le respect des conditions de stockage requises. Les contrôles sont documentés (**température et hygrométrie**).
- ▶ Des essais de laminarité, de vitesse, de débit et d'intégrité des filtres sont planifiés au minimum 1 fois par an et davantage si nécessaire.

# Surveillance des paramètres physiques

## ▶ **Isolateurs :**

Une surveillance régulière est effectuée et comprend notamment des essais d'étanchéité de l'isolateur, de ses annexes et des gants de manipulation.

## ▶ **PSM :**

- Tout dysfonctionnement du système de traitement d'air est détecté et signalé par une alarme.
- Une surveillance régulière des paramètres physiques et microbiologiques est effectuée.

# Surveillance des paramètres physiques

## ▶ Contrôles de pression

- ▶ Une cascade de pression positive est maintenue en toute circonstance
- ▶ Les écarts de pression entre locaux adjacents relevant de classes différentes sont compris entre **10 et 15 Pa**.

Ex : par rapport au sas, mini 15 Pa entre une zone classée et une zone non classée

- ▶ Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées **d'indicateurs de différentiel de pression**.
- ▶ Un relevé de ces indicateurs est effectué, **au minimum avant le début des opérations de préparation**.
- ▶ L'alimentation en air filtré est munie d'un **système d'alarme détectant et enregistrant toute déficience**.
- ▶ Le pharmacien responsable des préparations (PRP) **est informé dans les meilleurs délais de toute déficience**.

# Surveillance des paramètres physiques

Une liste **non exhaustive d'éléments** à surveiller décrits dans le Tableau 11 des BPP est donnée **à titre de recommandations**

Surveillance des locaux et des équipements	
Cascade de pressions entre la zone de préparation et autre(s) zone(s).	Vérifier la conformité à chaque début de journée et aussi souvent que nécessaire
Pour les isolateurs	
Pression de l'enceinte	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Intégrité des gants	Par un examen visuel à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Pour les postes à flux d'air unidirectionnel	
Vitesse du flux	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire



# Surveillance particulaire et microbiologique

## ► Contrôles particuliers

**Au repos**, les zones sont soumises à une **surveillance régulière** afin de contrôler la qualité particulaire correspondant aux différentes classes.

Les ZAC sont classées selon le tableau 1 qui indique le nombre maximal autorisé de particules de taille égale ou supérieure à 0,5 µm et 5 µm par m<sup>3</sup>. Cette classification est distincte de la surveillance microbiologique de l'environnement. Ce tableau donne les caractéristiques particulières de ces différentes zones « au repos » et « en activité ».

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée.

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> , de taille égale ou supérieure à :			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Note : Les classifications A, B, C et D utilisées au repos sont comparables, à la norme EN ISO14644-1 :

Classe	ISO
A	5
B	5
C	7
D	8

# Surveillance particulière et microbiologique

- ▶ Un **plan d'échantillonnage est défini** et comprend l'analyse d'échantillons volumétriques d'**air** et des contrôles de **surface**. Il tient compte d'une **analyse de risques**, des normes ISO en vigueur et **défini notamment les lieux, la fréquence et le nombre de prélèvements**.
- ▶ Des **seuils d'alerte** et **d'action** appropriés sont définis dans une procédure pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique.
- ▶ Ces seuils tiennent compte notamment de la **nature du germe** et **de son potentiel de dissémination** (par exemple, présence d'un champignon filamenteux).
- ▶ En cas de dépassement de ces limites, des procédures imposent des **mesures correctives**.
- ▶ Les opérations aseptiques sont **systématiquement surveillées en activité par des contrôles microbiologiques** adaptés afin de détecter un niveau inhabituel de contamination.

# Surveillance particulière et microbiologique

- ▶ Les limites concernant la surveillance microbiologique des ZAC sont données à **titre de recommandations**

	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- ▶ Il s'agit de **valeurs moyennes (a)**

# Surveillance particulière et microbiologique

- ▶ Les **fréquences minimum** de surveillance microbiologique sont données à **titre de recommandations**
- ▶ Les fréquences et le nombre de prélèvements sont **à adapter** en fonction de **l'analyse de tendances**.
- ▶ Un programme de prélèvement par **écouvillonnage** peut être mis en place **si justifié (cf. analyse des tendances)**

# Surveillance particulière et microbiologique

Tableau 10. Fréquence et surveillance microbiologique

Prélèvements	Environnement de classe A	Environnement immédiat à la classe A (classe B, C ou D)
Air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail (une gélose par session de 4 heures maximum)	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Empreinte gant opérateur au contact du produit	Quotidien en fin de session de travail	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Programme de prélèvement par contact à l'intérieur des zones classées	Hebdomadaire	Mensuel
Programme de prélèvements d'air "actif" Pour toute les zones classées (aérobiocollecteur)	Mensuel	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si classe B : mensuel</li><li>• Si classe C : trimestriel</li><li>• Si classe D : semestriel</li></ul>

<sup>35</sup> La norme NF EN 17141 fournit des informations sur le maitrise de la contamination microbiologique. |

## En pratique...

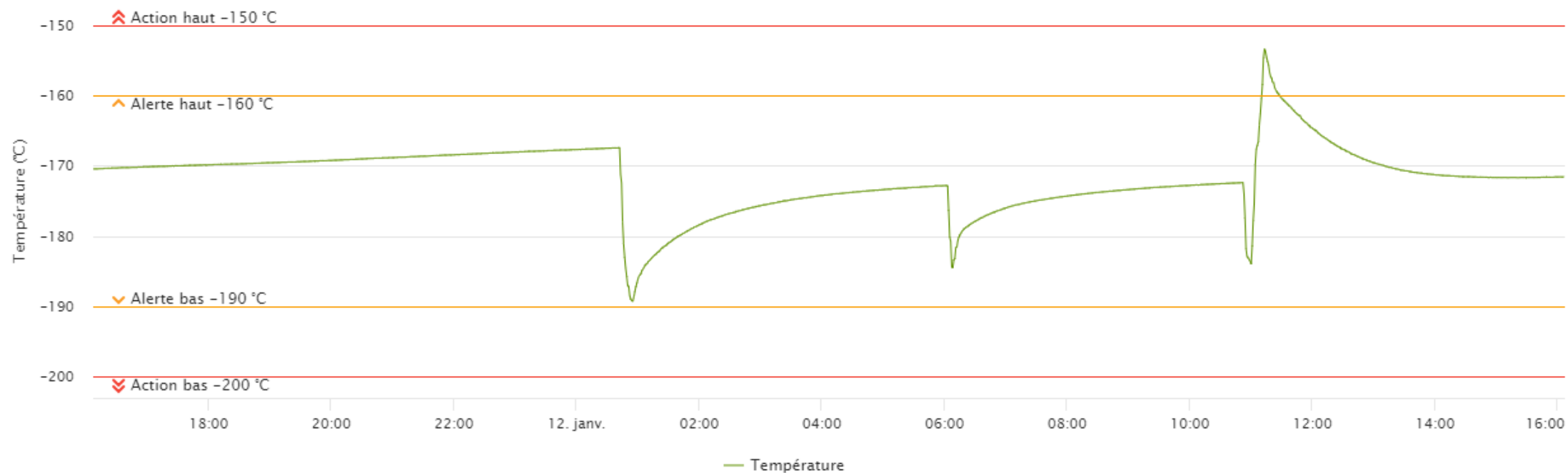
- ▶ Analyse des tendances et cible à atteindre mais quelle cible ?
- ▶ Analyse(s) de risque pour microbiologie
  - ▶ Faisabilité ? Coût ? Intérêt par rapport à la tendance ? Risque pour le patient ?
- ▶ Définition
  - ▶ D'un plan de prélèvement (où? quand ? Par qui ?)
  - ▶ Méthodes de prélèvements (sédimentation, air actif, surface, gants, écouvillon)
  - ▶ Milieux de culture (TSA, Saboureaux,...)
  - ▶ Incubation (température, durée)
  - ▶ Traçabilité, validation aérobiocollecteur
  - ▶ Stratégie d'identification,...

## En pratique...

- ▶ Mise en place d'un nouveau logiciel de surveillance : monitoring des ZAC
  - ▶ Mesure pressions
  - ▶ Mesure température hygrométrie zone de stockage + salles de fabrication
  - ▶ Mesure température équipement (+4°C, -20°C, -80°C, -160°C)
  - ▶ Intégration prélèvements microbiologique : plan de prélèvement, traçabilité complète des prélèvements
  - ▶ Intégrations des seuils pour toutes les mesures

Canal : Température

SPOT Cuve Azote de Stockage (SPOT-58)  
SALLE DE CRYOCONSERVATION - REC//SS/047 > Cuve Azote de Stockage  
[Voir sur le plan](#)





## Journal d'alarmes



ALLER À LA RECHERCHE AVANCÉE

Date/Heure	Nom de la configuration	Acquittement	Niveau	Seuil	Instrument de mesure	Tache	
15 janv. 2024, 17:46:08	Température - -20°C / Sensible	ACQUITTEMENT	↑ Action haut	> -10 °C (-7,05 °C)	T°- Chambre Froide CDIS	SPOT T°-Chambre Froide CDIS (SPOT-40) <a href="#">Voir sur le plan</a>	🗺
15 janv. 2024, 17:11:04	Pression -10Pa	ACQUITTEMENT	↓ Action bas	< -15 Pa (-33 Pa)	P-UP-2-A	SPOT P-UP-2-A (SPOT-27) <a href="#">Voir sur le plan</a>	🗺
15 janv. 2024, 17:00:51	Température - +4 / +8°C	ACQUITTEMENT	↑ Alerte haut	> 7 °C (7,2 °C)	T° - CF BF 11-09	SPOT T°-CF BF 11-09 (SPOT-2) <a href="#">Voir sur le plan</a>	🗺

SAS PERSONNEL SALLE1 BCS.E.RH.549 / SALLE 1 BCS.RH.545, ZONE STOCKAGE MED BCS.E.RH.543 A / SALLE 1 BCS.RH.545

08 janv. 2024  
00:00

Les 7 derniers jours

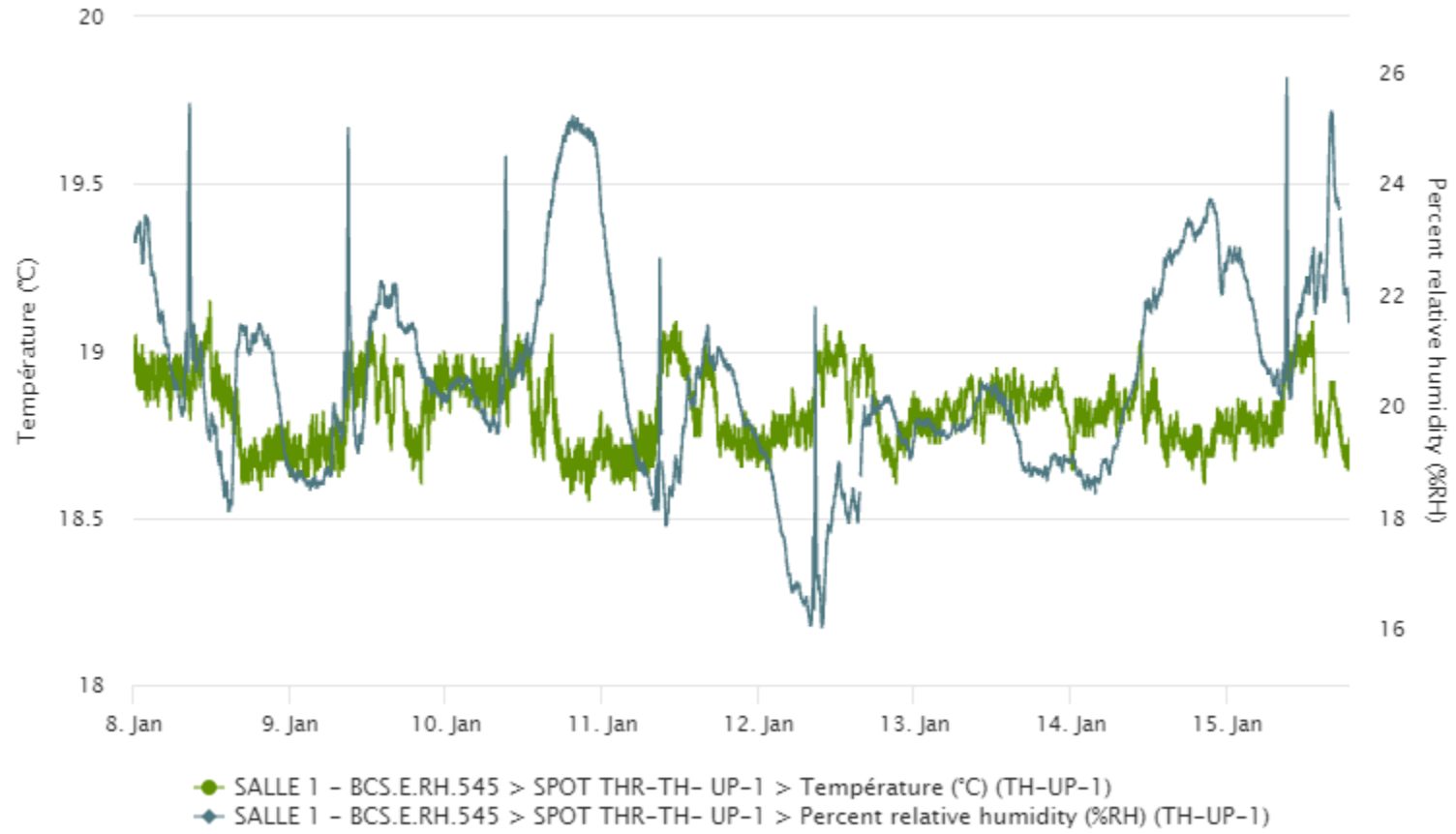
15 janv. 2024  
18:45









● SAS PERSONNEL SALLE1 BCS.E.RH.549 / SALLE 1 BCS.RH.545 > SPOT P-UP-5-B > Pressure (Pa) (P-UP-5-B)  
◆ ZONE STOCKAGE MED BCS.E.RH.543 A / SALLE 1 BCS.RH.545 > SPOT P-UP-4-B > Pressure (Pa) (P-UP-4-B)

SALLE 1 - BCS.E.RH.545



08 janv. 2024 00:00 Les 7 derniers jours 15 janv. 2024 18:47



Prélèvement microbio	Dénombrement microbio	Identification du genre
<p><b>Surface</b> <i>Immobile</i></p> <p> <b>3-SURF-69</b> TSA - 55 mm</p> <p>TEST-2 <a href="#">INFO</a></p>	<p><i>APPROUVÉ</i></p> <p><b>Bactérien:</b> 1 UFC <b>Fongique:</b> &lt;1 UFC <b>Total:</b> 1 UFC</p> <p>ANA-1 <a href="#">INFO</a></p>	<p><i>APPROUVÉ</i></p> <p><i>Enterococcus Sp</i></p> <p>ANA-1 <a href="#">INFO</a></p>
<p><b>Impaction</b> <i>Air</i></p> <p> <b>3-IMP-G-69</b> TSA - 90 mm</p> <p>TEST-3 <a href="#">INFO</a></p>	<p><i>APPROBATION</i></p> <p></p> <p>ANA-2 </p>	<p></p>
<p><b>Sédimentation</b> <i>Air</i></p> <p> <b>3-SED-69</b> TSA - 90 mm</p> <p>TEST-4 <a href="#">INFO</a></p>	<p></p>	<p></p>