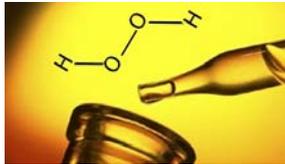




24 octobre 2011

Décontamination H2O2 : Du cycle de développement au cycle de production



En 1818, le chimiste français Louis Jacques Thénard découvre le peroxyde d'hydrogène, ou « eau oxygénée » ...

... par acidification d'une solution de peroxyde de baryum par l'acide sulfurique dilué, en présence d'un peu d'acide chlorhydrique HCl, HCl se reformant, il joue le rôle d'un catalyseur.

On découvre de multiples usages à ce nouveau produit : antiseptique, hémostatique local, blanchiment de la pâte à papier, des textiles, stérilisation de matériel et d'emballage agroalimentaire, ou encore nettoyage des réseaux d'eau chaude sanitaire et production pharmaceutique.

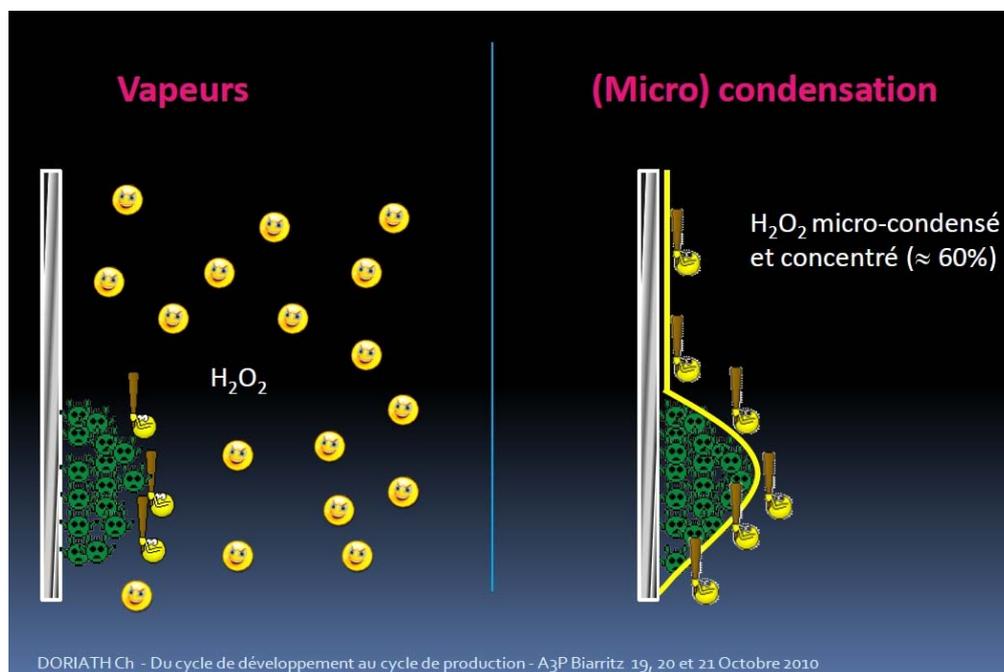
Histoire récente. Début des années 1990, la société Lilly France développe, sur son site de Fegersheim (67), une unité de production employant l'isotechnie et le processus VPHP, des technologies innovantes pour l'époque. Plus complexe que prévu, la production d'un isolateur fiable – impliquant la maîtrise du cycle de décontamination au gaz H2O2, – conduit le laboratoire à créer, en 1998, alors que les opérations de production avaient commencé, un groupe de travail chargé de dompter cette technologie et d'encadrer les opérationnels au quotidien. En 2003, la firme entreprend d'optimiser ses isolateurs. Aujourd'hui, les données historiques de qualifications initiales et de revalidations périodiques démontrent la maîtrise de Lilly dans le domaine du process H2O2.

La phase de développement de cycle

C'est une étape capitale dans la mise place d'un isolateur et de son cycle de décontamination, avant même le stade obligatoire de qualification ou de validation qui permettra l'utilisation de l'équipement en production. Mise au point après de nombreux tests, une démarche simple permet de définir des cycles robustes de décontamination H2O2 (qualification et production) à partir des données des cycles de développement. Le qualificatif robustes recouvre ici quatre critères :

- Efficacité démontrée par le biais de l'outil biologique
- Souplesse dans la mise en œuvre des cycles
- Suivi paramétrique aisé des cycles de décontamination
- Facilité d'absorption des variations inhérentes au process de décontamination à l'H2O2, sachant que celui-ci est dépendant de plusieurs facteurs et paramètres sur lesquels nous reviendrons

COMMENT CA MARCHE ?

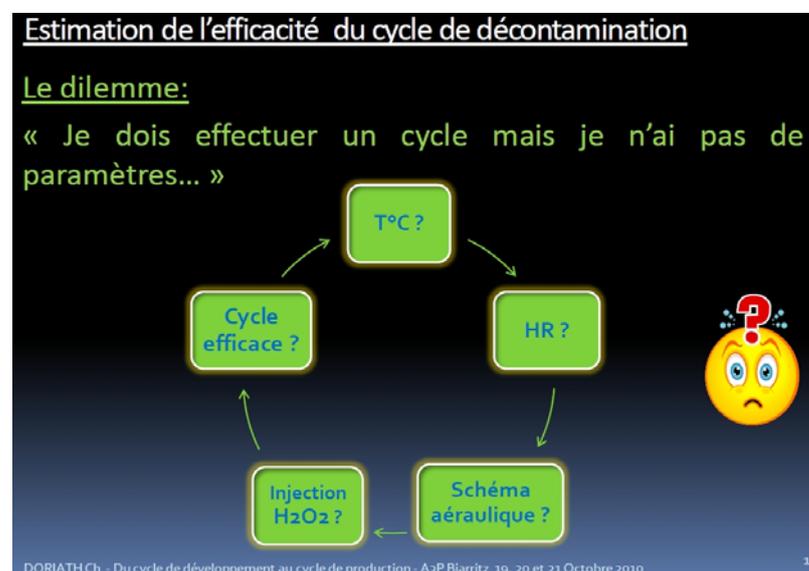


Quelle que soit la forme recherchée (vapeurs, micro-condensée), le gaz H₂O₂ présent dans une enceinte close décontamine plus ou moins bien. Les vapeurs d'H₂O₂, présentes dans l'enceinte de l'isolateur, vont se déposer sur les micro-organismes fixés sur les surfaces de l'isolateur, et les molécules d' H₂O₂ entreront en contact avec les bactéries et pourront ainsi agir. Lorsque l'équilibre température, humidité relative et concentration en H₂O₂ est atteint dans l'enceinte, un film de condensation se dépose sur les parois, concentrant et optimisant ainsi l'action du H₂O₂ sur la bactérie.

Le postulat initial est ainsi posé : tous les cycles de décontamination peuvent être optimisés. Oui, mais comment ?

Le ratio vapeurs/microcondensation est imposé par le tandem isolateur/générateur. La configuration des locaux impose souvent que ces deux appareils soient placés dans une zone unique de production. Ainsi, pour maintenir ce ratio reproductible, les paramètres critiques du cycle devront être compris et maîtrisés.

Lors du déroulement d'un cycle, l'expérience montre qu'une concordance précise est indispensable entre : température, humidité relative, schéma aéraulique et quantité d'H₂O₂ injecté ; la question centrale est donc la mise au point d'une méthode d'harmonisation de tous ces paramètres, conduisant à un cycle de décontamination le meilleur possible.



De fait, la phase de développement du cycle permet d'estimer l'efficacité de ce dernier, de localiser les positions difficiles à décontaminer (distinction des températures, du schéma aéraulique, de la distribution d'H₂O₂), les emplacements critiques par rapport au process de production, et autorise enfin la confirmation de l'efficacité du cycle avec un lot d'indicateurs biologiques (BI's) utilisés dans les conditions définies.

Quelques règles simples à observer pendant la phase de développement de cycle

- Ne pas pousser les équipements à 100 % de leur puissance afin de conserver une marge

- Ne pas se mettre dans des conditions trop éloignées des conditions naturelles
- Laisser s'exprimer la variabilité naturelle du système
- Anticiper le futur cycle de production que l'on aura à gérer au quotidien afin qu'il ne devienne pas trop complexe pour les opérationnels.

Une mise en application des points ci-dessus pourra être réalisée par un exercice simple : la mesure de la D-value. Le paramètre D caractérise la résistance d'un micro-organisme face à un processus de stérilisation/décontamination ; c'est le temps nécessaire au processus soumis à analyse pour détruire 90 % des organismes (efficacité du cycle dans le temps). À cette étape de développement du cycle de décontamination, on peut reproduire les modalités d'exécution d'une mesure de D-value, afin d'en estimer l'efficacité sur l'une de ses portions. Pour se faire, à un moment choisi du cycle, une série d'BI's sera exposée, puis retirée séquentiellement. La destruction, ou la survie, du micro-organisme sur le coupon pourra ainsi être constatée. In fine, l'estimation de la valeur D du micro-organisme exposé sera réalisée au moyen d'une formule statistique. D, tout comme l'efficacité de l'isolateur mesuré, sera corrélative du moment et de l'endroit où le test aura été effectué. L'examen des résultats devra aussi être pondéré par la taille de l'isolateur, car plus celle-ci est importante, plus l'interprétation de l'exercice sera « délicate ». En effet, pendant un même cycle, la valeur D mesurée n'est pas forcément identique à tous les endroits de l'isolateur. En outre, elle peut varier en fonction de l'évolution de l'efficacité du cycle, entre le début et la fin de l'injection des BI's. Un temps d'injection basé sur les résultats de D-value trouvés permet la calibration du premier cycle d'essai avec BI's.

Remarque importante : une perte d'efficacité importante en cours de cycle limite son évolution future (limitation de l'accroissement de sa capacité). L'augmentation du temps d'injection n'est plus synonyme d'augmentation du temps de contact efficace. Bien souvent, ce phénomène est causé par une mauvaise maîtrise de la température, même si d'autres paramètres peuvent conduire au même résultat.

Afin de bien maîtriser tous les paramètres importants qui influencent le cycle de décontamination, il sera effectué, dans un premier temps, une vérification du schéma aéraulique de l'isolateur dans la zone à décontaminer. Ci-dessous les éléments à vérifier ou à prendre en compte :

- Homogénéité de l'air, des températures et de la quantité d'H2O2 dans tous les recoins de l'isolateur
- Préférence pour des balayages doux plutôt que des fortes turbulences, afin que l'H2O2 entre en contact avec les parois à décontaminer de façon optimale
- Prudence à l'H2O2 ou à l'humidité relative qui peuvent fausser les instruments de mesure (sonde à fil/boule chaud)

Ensuite, on procède à une vérification de l'homogénéité de la température dans l'ensemble de l'isolateur, celle-ci fait ressortir quelques points importants à signaler :

- Éviter, voire proscrire, les points chauds
- Selon la qualité du schéma aéraulique, ce contrôle permet l'évaluation de l'homogénéité de l'humidité relative dans l'isolateur
- Le test repère les emplacements défavorables pour la décontamination et permet leur anticipation

Les thermocouples seront placés indifféremment sur la paroi ou dans l'air, les deux approches étant intéressantes pour comprendre l'ensemble du process.

Un troisième exercice est également effectué en phase de développement de cycle. La vérification de l'homogénéité de la distribution du gaz H2O2. Pour se faire, on utilise des bandelettes de couleur à usage unique. Leur couleur variera en fonction de leur exposition au gaz. Pour une meilleure commodité de lecture des résultats, utilisez de préférence des bandelettes qui changent de couleur de manière franche, plutôt que celles nécessitant une analyse du dégradé de couleur. Ce test est de nature qualitative et non pas quantitative, car aucune corrélation entre l'efficacité du cycle et le temps de changement de couleur n'a pu être établie. En effet, le temps de variation de couleur dépend de la concentration en gaz H2O2, de la température, de l'humidité relative, de l'acuité visuel de l'opérateur qui va déclencher son chronomètre, etc. Cet exercice n'est donc pas un tout en soi, il doit être corrélé avec les données d'autres analyses, ou utiliser pour des investigations futures.

Le grand jour ?

Les différentes étapes se sont déroulées avec succès, le cycle de décontamination est défini, les réglages sont

optimums et les positions dites « cas défavorables » sont identifiées. Alors tout est parfait ? Non, car il reste à déterminer l'indicateur biologique.

Lilly France emploie la souche *Geobacillus stearothermophilus* en indice 6 – population > à 10⁶ spores par indicateur –. Précisons qu'il n'y a pas de recommandation officielle quant à l'état de surface du BI, sa résistance et sur son utilisation sous sachet, ou non. Cependant, avant toute utilisation, il est recommandé de vérifier la numération (l'indice) donnée par le fournisseur, d'identifier le BI pour être sûr qu'il s'agit du bon germe. En outre, la D-value annoncée sur le certificat d'analyses du fournisseur est, comme nous l'avons vue, relative ; elle ne permet donc pas de définir en soi la résistance du micro-organisme. Quoi qu'il en soit, il est préférable d'utiliser un indicateur biologique ayant une résistance réelle importante (et non pas théorique, étayée par sa seule inscription sur l'emballage), afin de mieux calibrer le cycle de décontamination en développement. On préférera également les souches disposées de manière uniforme sur leur support, et non en « multicouche », car le gaz aura davantage de mal à atteindre la spore située la plus en dessous. Afin d'éviter d'éventuelles « cachettes » pouvant fausser le résultat, le support devra être exempt de toute imperfection.

À cette étape de développement de cycle, il est conseillé de cerner au mieux le processus employé en mettant à l'épreuve chaque position avec plusieurs BI's, de manière à discerner une pousse due au manque d'efficacité réelle du cycle, d'une pousse due à l'hétérogénéité du lot de BI.

La limite du cycle peut aussi être définie en réduisant son efficacité, jusqu'à l'apparition de pousses, ou, au contraire, en l'augmentant jusqu'à ne plus en observer.

Un cycle de qualification robuste

Cette étape étant itérative, il est préférable d'augmenter la puissance initiale du cycle développé afin de conserver une marge de manœuvre pour les cycles de qualification, et ainsi absorber les variabilités du système dans le temps. Pour cela, le seul paramètre sur lequel il est réellement possible d'agir à ce stade, est le temps de contact. En effet, on admet couramment une augmentation de 20 % de celui-ci entre le cycle de développement et le cycle de qualification. Par ailleurs, de par leur pouvoir décontaminant prouvé, les cycles de qualification peuvent être utilisés pour déterminer les critères d'acceptation paramétrique du futur cycle de production. De fait, si l'ensemble des activités de qualification est conforme, alors le cycle de production sera issu du cycle de qualification, de manière analogue à la définition du cycle de qualification versus le cycle de développement.

La qualification de l'aération, pour sa part, se fera avec un temps d'injection au moins égal à celui de la production et mise sous contrôle par un temps d'aération minimum et/ou une mesure d'H₂O₂ basse concentration dans l'isolateur.

Philippe claire - Journaliste

phc@philippeclaire.fr