**RETOUR D'EXPÉRIENCE**
Implantation d'un nouvel atelier de production d'API
**P.21**

**FICHE PRATIQUE**
Étapes-clés et intégration de l'ISO 14644-1 : 2015
**P.49**

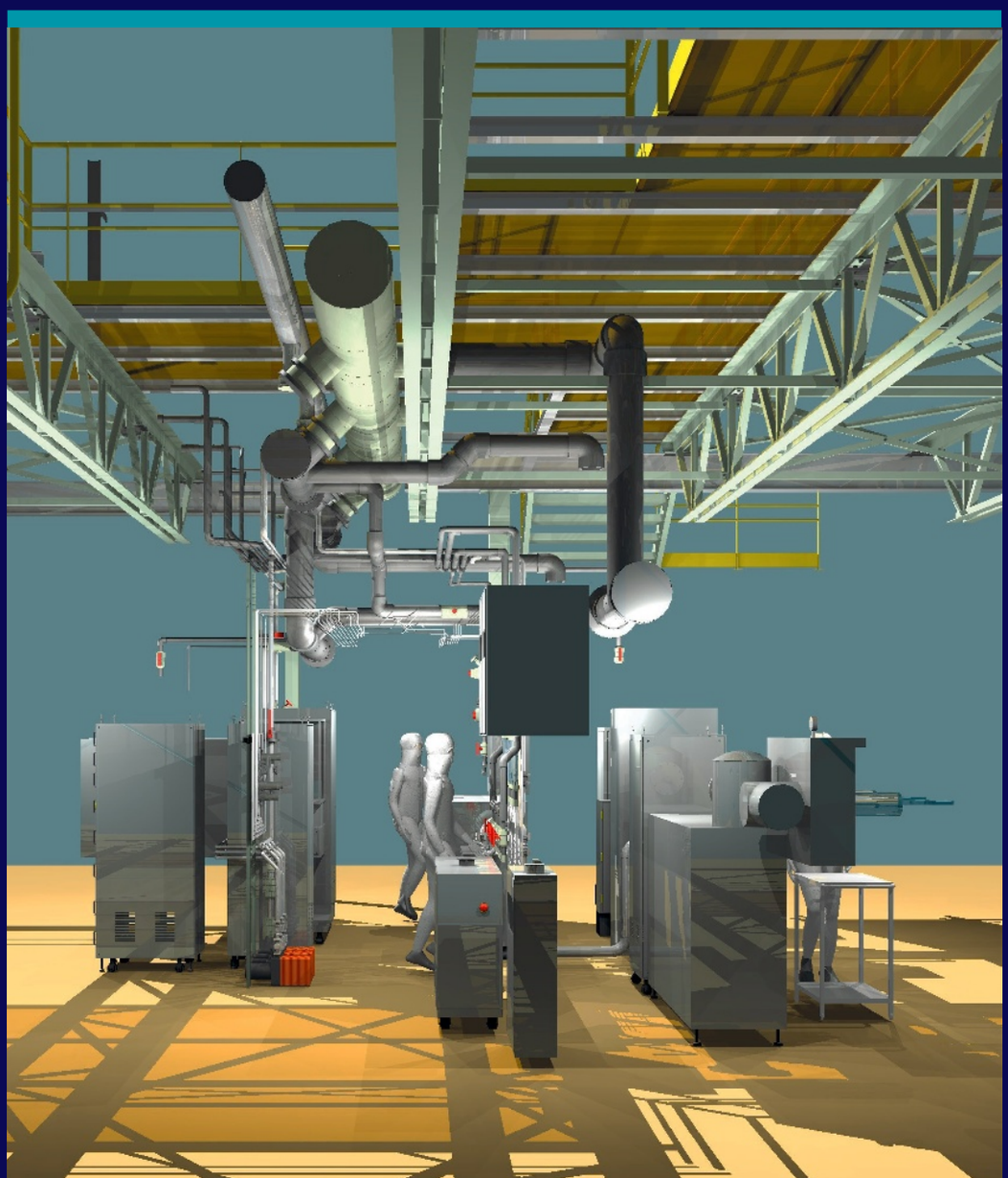
**FAITS & GESTES**
➜ 4 600 m² de salle propre chez Airbus
➜ Le Leti voit grand
**P.08**

**JUIN-JUILLET 2017** NUMÉRO 110

BIMESTRIEL ISSN 1291-6978

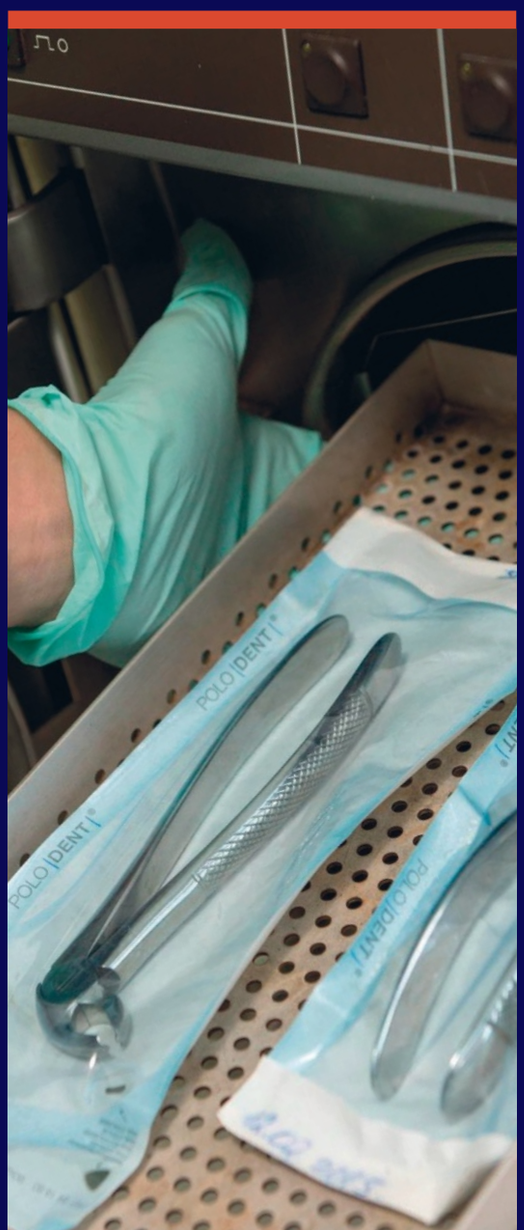
# SALLES PROPRES

**N°110** LE MAGAZINE DE LA **MAÎTRISE DE LA CONTAMINATION**



**DOSSIER**

## Conception et réhabilitation en ZAC




**CAHIER SPÉCIAL**

DISPOSITIFS MÉDICAUX

**P.39**

CLASSIFICATION PARTICULAIRE DE L'AIR

# Étapes-clés et intégration de l'ISO 14644-1 : 2015

Par Pauline Legrand, HeX Group

La classification particulaire de l'air est une étape-clé de la qualification des salles propres et environnements maîtrisés. Elle intervient également dans la surveillance de ces environnements critiques. Cette fiche pratique vise à analyser les étapes-clés pour un comptage particulaire efficace et pertinent.

La norme internationale ISO 14644-1:2015 définit la salle propre comme suit : « *salle dans laquelle la concentration en nombre des particules en suspension dans l'air est maîtrisée et classée, et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce.* »

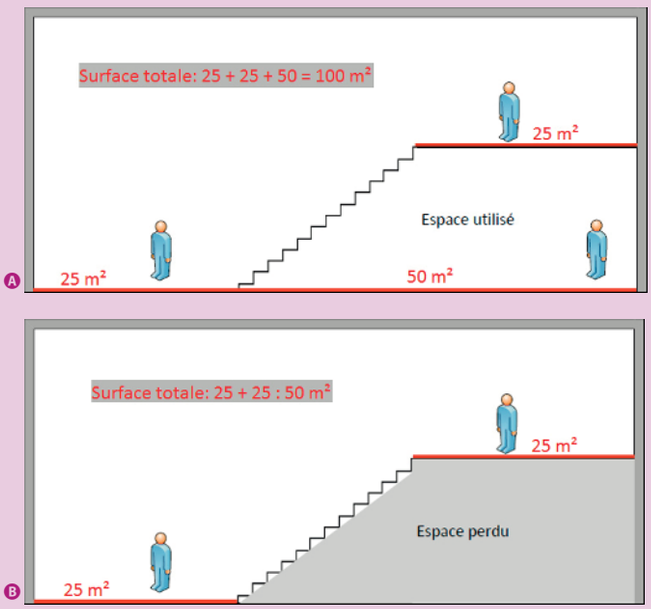
Les salles propres et environnements maîtrisés apparentés fournissent donc les moyens de maîtrise de la contamination de l'air. Cette maîtrise est nécessaire pour garantir la protection du produit et/ou du procédé pour des applications multiples : industrie pharmaceutique, micro-électronique, environnement hospitalier, dispositifs médicaux, etc. L'obligation de résultats est alors attendue pour satisfaire aux recommandations voire aux exigences réglementaires. Mais savons-nous si les moyens mis en place sont efficaces ? L'une des solutions pour l'évaluer : la vérification de la classification particulaire de l'air.

La norme internationale ISO 14644-1:2015 spécifie les classes de propreté de l'air en termes de concentration de particules par volume d'air et décrit également la méthode d'essai afin

de déterminer cette classe de propreté. Les exigences techniques liées à l'essai et aux équipements sont définies dans le document normatif. Voici une proposition d'interprétation de ces exigences face aux réalités pratiques rencontrées sur le terrain.

Cet article n'a pas vocation à remplacer la norme, mais à proposer une synthèse et un complément pratique aux exigences du texte normatif.

**1 Espace sous étage**




a. Salle propre avec un espace sous étage accessible et exploité.
b. Salle propre avec espace sous étage accessible.

**2 Espace occupé par des équipements encombrants**

Cet espace ne doit pas être retenu pour la détermination des surfaces.

## → Étapes pas à pas : prérequis au comptage

Avant le début de l'essai et en préparation à la réalisation de la classification particulaire de l'air, un certain nombre de données doivent être définies et précisées. Cette étape préliminaire doit s'accompagner d'une analyse de risque. Elle prend en compte l'état du produit/patient, l'activité/l'acte, les acteurs, l'environnement et doit également être mise en relation avec les performances particulaires, microbiologiques et aérauliques de la salle propre. Une fois l'ensemble de ces prérequis défini, l'essai proprement dit peut être réalisé. Le paragraphe 3 de l'annexe A de l'ISO 14644-1 précise : « *Avant les essais, vérifier que tous les aspects pertinents de la salle propre ou de la zone propre qui concourent à son intégrité sont achevés et fonctionnent conformément à la spécification des performances. Il convient de prêter attention à la détermination de l'enchaînement des essais préalables complémentaires à réaliser pour vérifier les performances de la salle propre. L'ISO 14644-3, annexe A, en fournit une liste.* » Notamment la vérification des débits, des gradients de pression, de l'intégrité des filtres HEPA et ULPA…

### Définition de l'objet soumis à la classification

Il est nécessaire de déterminer précisément l'environnement dont la classe particulaire doit être vérifiée. La question se pose notamment dans le cas d'un local dont la surface est divisée en deux zones à risque différentes. L'utilisateur de la norme ISO 14644-1 peut alors tout à fait définir la salle complète comme objet soumis à l'essai ou une partie de celle-ci. Tel est le cas pour une salle d'opération par exemple, où l'espace situé directement sous le flux d'air filtré (plafond soufflant) pourra être classé en ZAR4 (NF S 90-351) suivant l'analyse de risque, et donc considéré ISO 5, tandis que l'espace situé hors du plafond soufflant sera ZAR3, soit ISO 7.
Une fois l'objet défini, les caractéristiques techniques doivent être précisées : surface au sol et hauteur sous plafond. Cette étape est un prérequis car la surface au sol définit le nombre de points de comptage pour la classification particulaire à réaliser. Pour la détermination de la surface, il peut être judicieux de ne pas retenir les espaces situés sous un étage et non utilisés ou occupés par des équipements encombrants **(figures 1 et 2)**.

### Détermination du nombre de points pour le comptage

Le nombre de points est défini par la norme ISO 14644-1:2015, § A.4. La méthode est la suivante : prendre le nombre minimal de points de prélèvement NL du tableau A.1 **(tableau A)**. Ce dernier fournit le nombre de points de prélèvement en fonction de la surface de chaque salle propre ou zone propre à classer. Ce nombre minimal garantit, avec au moins 95 % de confiance, qu'au moins 90 % de la surface de la salle ne dépassent pas les limites de classe.

Le nombre de points défini par la norme est un nombre de points minimal. L'utilisateur de l'ISO 14644-1 reste libre de sélectionner dans la zone à classer d'autres points susceptibles d'être représentatifs de la zone soumise à l'essai, selon le résultat de son analyse de risque.

## Détermination de la classe particulaire visée

La classe particulaire visée au repos est déterminée en fonction du résultat de l'analyse de risque. Pour les environnements maîtrisés du secteur hospitalier, la norme NF S 90-351:2013 donne des propositions de classes de risque en fonction du type d'activité réalisée. Ces propositions ne se substituent pas à la réalisation d'une analyse de risque. Pour les environnements liés à la fabrication de médicaments, les classes particulaires sont définies dans les « *Good Manufacturing Practice – Medicinal Products for Human and Veterinary Use* » (GMP). Un certain nombre de Bonnes Pratiques telles que les BPF (Bonnes Pratiques de fabrication), BPP (Bonnes Pratiques de préparation), BPTC (Bonnes Pratiques de thérapie cellulaire), sont issues de ces GMP **(tableau B)**.

## Choix des seuils granulométriques

Ces derniers doivent être sélectionnés en fonction des risques de contamination à maîtriser dans le domaine d'activité concerné :

• pour l'industrie pharmaceutique, les diamètres seuils sont définis et exigés réglementairement : 0,5 µm et 5 µm (GMP) ;

**A Tableau A.1**

| Surface de la SP ($m^2$) inférieure ou égale | Nombre minimal de points de prélèvement |
|---|---|
| 2 | 1 |
| 4 | 2 |
| 6 | 3 |
| 8 | 4 |
| 10 | 5 |
| 24 | 6 |
| 28 | 7 |
| 32 | 8 |
| 36 | 9 |
| 52 | 10 |
| 56 | 11 |
| 64 | 12 |
| 68 | 13 |
| 72 | 14 |
| 76 | 15 |
| 104 | 16 |
| 108 | 17 |
| 116 | 18 |
| 148 | 19 |
| 156 | 20 |
| 192 | 21 |
| 232 | 22 |
| 276 | 23 |
| 352 | 24 |
| 436 | 25 |
| 636 | 26 |

Ce tableau est extrait du paragraphe A.4 de l'ISO 14644-1:2015.

**B Correspondance entre les classes de risque de la NF S 90-351:2013 et les classes particulaire de l'ISO 14644-1:2015**

| Classe de risque associée (NF S 90-351:2013) | Numéro de classification (ISO 14644-1:2015) | Concentration maximales admissibles (part/$m^3$ d'air) en particules de taille égale ou supérieure à celles données ci-dessous | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ZAR | ISO | 0,1 µm | 0,2 µm | 0,3 µm | 0,5 µm | 1,0 µm | 5,0 µm* |
| NA | Classe ISO 1 | 10 | | | | | |
| NA | Classe ISO 2 | 100 | 24 | 10 | | | |
| NA | Classe ISO 3 | 1 000 | 237 | 102 | 35 | | |
| NA | Classe ISO 4 | 10 000 | 2 370 | 1 020 | 352 | 83 | |
| Classe de risque 4 | Classe ISO 5 | 100 000 | 23 700 | 10 200 | 3 520 | 832 | ISO M (29 ; 5,0 µm) |
| NA | Classe ISO 6 | 1 000 000 | 237 000 | 102 000 | 35 200 | 8 320 | 293 |
| Classe de risque 3 | Classe ISO 7 | | | | 352 000 | 83 200 | 2 930 |
| Classe de risque 2 | Classe ISO 8 | | | | 3 520 000 | 832 000 | 29 300 |
| NA | Classe ISO 9 | | | | 35 200 000 | 8 320 000 | 293 000 |

* Si les risques de contamination dus à des particules de taille supérieure à 5 µm sont à évaluer, il convient d'utiliser la méthode du descripteur M décrite pour la mesure des macroparticules à l'Annexe C de l'ISO 14644-1:2015.

• pour l'industrie micro-électronique, le diamètre de 0,1 µm sera pris en considération ;
• pour l'industrie automobile, on s'intéressera plutôt aux tailles supérieures à 5 µm.
Bien que la norme ISO 14644-1 n'impose pas de retenir plus d'une taille de particules, la sélection d'au moins deux diamètres différents est communément recommandée. Cette méthode permet de caractériser la zone de deux points de vue différents :
• qualité de l'air soufflé : les particules dont le diamètre est inférieur à 0,5 µm seront retenues,
• respect des procédures liées à l'habillage, au nettoyage et aux bonnes pratiques d'utilisation d'une salle propre : les particules dont le diamètre est supérieur à 1 µm seront retenues.

Selon l'ISO 14644-1:2015, lorsque les mesurages sont réalisés pour plus d'une taille, chaque taille particulaire plus grande (par exemple $D_2$) doit être égale à au moins 1,5 fois celle qui la précède (par exemple $D_1$).

$$D_2 \geq 1{,}5 \times D_1$$

Avec D : Diamètre

## Fixer les volumes à échantillonner et les durées de prélèvement

La version 2015 de la norme demeure inchangée sur ce point. Elle précise que le volume élémentaire d'échantillonnage doit être suffisant pour qu'à la limite de la classe ISO spécifiée, 20 particules, de la taille la plus grande considérée, soient au moins détectées.

Le volume élémentaire $V_e$ est donné par l'équation suivante :

$$V_e = \frac{20}{C_{n,m}} \times 1000$$

Avec $V_e$ : volume élémentaire (L),
$C_{n,m}$ : limite de classe (part/m³) pour la plus grande taille particulaire prise en compte dans la classification visée.

### C Exemple n° 1

Taille de particules considérée : 0,5 µm

| Localisation | Prélèvement (ft³) pour 0,5 µm au repos | | | Point (ft³) ≥ 0,5 µm au repos | Point (m³) ≥ 0,5 µm au repos |
|---|---|---|---|---|---|
| Prélèvement (ft³) pour 0,5 µm au repos n° 1 | 47 | 57 | 52 | 52 | 1 836,362 7 |
| Prélèvement (ft³) pour 0,5 µm au repos n° 2 | 124 | 110 | 98 | 110,6667 | 3 908,1566 |
| **Résultats** | | | | Résultats | ISO 14644-1 : ISO 5 |
| Moyenne maximale pour 0,5 µm (m³/pt) au repos (part/m³) | | | | 3 908 | Max : 3 520 |
| Moyenne classe obtenue | | | | ISO 6 (au repos) | Cible : ISO 5 |
| **Statut** | | | | | |
| Statut proposé | Non conforme | | | | |

Prélèvement de trois échantillons par point : résultats non conformes.

### D Exemple n° 2

Taille de particules considérée : 0,5 µm

| Localisation | Prélèvement (ft³) pour 0,5 µm au repos | | | | Point (ft³) ≥ 0,5 µm au repos | Point (m³) ≥ 0,5 µm au repos |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Prélèvement (ft³) pour 0,5 µm au repos n° 1 | 47 | 57 | 52 | Non réalisé | 52 | 1 836,362 7 |
| Prélèvement (ft³) pour 0,5 µm au repos n° 2 | 124 | 110 | 98 | 61 | 98,25 | 3 459,666 |
| **Résultats** | | | | Résultats | | ISO 14644-1 : ISO 5 |
| Moyenne maximale pour 0,5 µm (m³/pt) au repos (part/m³) | | | | 3 460 | | Max : 3 520 |
| Moyenne classe obtenue | | | | ISO 5 (au repos) | | Cible : ISO 5 |
| **Statut** | | | | | | |
| Statut proposé | Conforme | | | | | |

Prélèvement de trois échantillons au point n° 1 et quatre échantillons au point n° 2 : résultats conformes.

Des spécifications supplémentaires doivent être respectées :
• le volume prélevé à chaque point doit être d'au moins 2 litres ;
• la durée de prélèvement au moins de 1 minute pour chaque échantillon à chaque point de prélèvement ;
• prélever au moins le volume élémentaire calculé pour chaque échantillon.

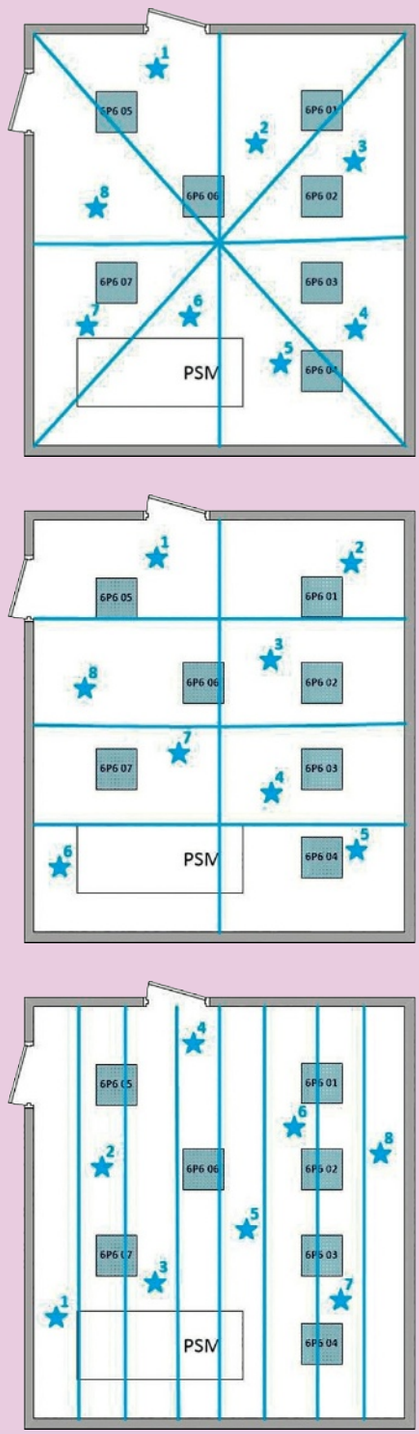
Par comparaison avec la version 1999, dans la version mise à jour de 2015, il n'est plus nécessaire de prélever trois fois l'échantillon lorsqu'un unique point de comptage est retenu (uniquement pour les petits environnements de travail).
Il reste néanmoins possible de prélever plusieurs échantillons en un même point. Ce nombre peut être différent d'un point à l'autre pour une même classification. Plusieurs interrogations se posent :
• quels sont les avantages et les inconvénients de cette pratique ?
• comment fixer le nombre d'échantillons pour chaque point ?

Le prélèvement de plusieurs échantillons en un même point est recommandé puisqu'il permet de vérifier la stabilisation du nombre de particules dans la zone soumise à l'essai, notamment pour les classifications particulaires au repos. Le principal inconvénient de cette pratique peut être la fraude.
Le statut de conformité est attribué sur la concentration particulaire moyenne par point. Une succession abusive d'échantillons pourrait conduire à un abaissement de la moyenne au point concerné et permettre d'obtenir de ce fait un résultat moyen conforme mais proche de la limite maximale acceptable **(tableaux C et D)**.
Le nombre d'échantillons ne doit absolument pas être adapté en fonction des résultats. L'étape de détermination des volumes à échantillonner est nécessairement un prérequis au comptage particulaire.
Le choix du nombre d'échantillons ne peut se réaliser que suite à une analyse de risque documentée. L'augmentation de ce nombre en un point peut être décidée après évaluation des performances de la salle propre et de sa capacité à récupérer son état de repos par exemple.

## Localisations des points de comptage

La méthode de localisation des points de comptage utilise le nombre de points NL défini par le tableau A.1 de la norme internationale pour diviser la salle propre en nombre NL de sections de surface égale. Un point de prélèvement représentatif et pertinent doit être choisi dans chacune de ces sections.
Les points ne doivent pas forcément être positionnés au centre de chacune de ces sections sauf si l'emplacement est jugé pertinent. C'est donc l'analyse de risque qui permet de déterminer l'emplacement de ce point de prélèvement. →

**3 Exemples de découpage d'une salle propre de 30 m²**




Une mauvaise localisation de points de comptage peut conduire à obtenir un résultat de classification particulaire non pertinent et inexploitable.

Le découpage de la surface de la salle propre est une étape importante et ne doit pas être négligé. Plusieurs solutions s'offrent à l'utilisateur de la norme avec de nombreuses possibilités de découpage **(figure 3)**.

### Choix de l'équipement

L'utilisateur de la norme ISO 14644-1 doit déterminer le système de prélèvement adéquat pour son environnement. Les compteurs de particules individuels communément utilisés pour les classifications particulaires sont ceux utilisant la diffusion de la lumière (LSAPC : *Light Scattering Airborne Particle Counter*).

Une attention particulière doit être apportée concernant la gestion de ces équipements.

Plusieurs points doivent être surveillés, notamment l'étalonnage.

Pour un résultat pertinent et fiable, l'étalonnage doit être réalisé selon les bonnes pratiques de métrologie suivantes :

- mise en place et suivi d'un programme d'étalonnage : fréquence et gamme (taille et nombre des particules) ;
- respect des exigences de la norme ISO 21501-4:2007 « Détermination de la distribution granulométrique – Méthodes d'interaction lumineuse de particules uniques – Partie 4 : Compteur de particules en suspension dans l'air en lumière dispersée pour espaces propres » ;
- raccordement aux étalons nationaux et internationaux (Système international) ;
- reconnaissance de la compétence technique du laboratoire d'étalonnage. Un audit externe fournisseur documentaire et technique, sur base des exigences de la norme ISO 17025, peut être envisagé si ce dernier n'est pas accrédité ;
- réalisation d'un étalonnage « *as found* » (en état à réception) et un étalonnage « *as left* » après ajustement (si applicable) de ces appareils.

**4 Vérification du système de prélèvement**

© Hex

Le tubing permet de vérifier le comptage à zéro.

En outre, le tuyau de prélèvement pour des particules de diamètre supérieur ou égal à 1 µm doit être de longueur inférieure à 1 mètre (§ C.4.1.2, Annexe C de la norme ISO 14644-1) car les tuyaux fournis sont très souvent trop longs.

### Vérification du comptage à zéro

L'annexe A de l'ISO 14644-1:2015 prévoit une vérification du comptage à zéro. Cette étape est indispensable pour valider avant le début des essais que le système de prélèvement (sonde, tuyau souple et compteur) n'impacte pas le résultat. Elle est l'équivalent d'un « témoin négatif », elle permet d'exclure les possibilités de « faux positifs ».

Pour une vérification pertinente, toutes les tailles de particules retenues pour la classification à réaliser doivent être vérifiées.

Dans l'objectif de vérifier le système de prélèvement, il est recommandé de faire la vérification avec le tuyau souple utilisé pour les classifications particulaires **(figure 4)**.

La question du témoin positif se pose alors. Comment réagir si les résultats mettent en évidence une absence totale de particules ? Le résultat est-il pertinent ? Est-ce un faux négatif ?

Dans ce cas de figure, un comptage dans un environnement plus chargé permettra de lever ce doute. Néanmoins, seuls des essais d'intercomparaison avec d'autres compteurs étalonnés ou le passage sur un banc d'essai lors d'un étalonnage pourront assurer la fiabilité de l'équipement mesure.

## En conclusion

Citer et prendre en référence la norme ISO 14644-1:2015 est nécessaire mais pas suffisant pour s'assurer de la capacité à réaliser une classification particulaire fiable, répétable et reproductible. Les compléments pratiques associés à la norme présentés dans cet article doivent être repris dans un mode opératoire décrivant précisément, sans ambiguïté et de façon exhaustive la méthode de classification.

Ce « cahier des charges technique » doit servir *a minima* de base à la relation client-fournisseur (interne ou externe). La compétence du personnel réalisant ce type d'essai est également primordial.

Il devra également avoir le recul nécessaire face aux résultats obtenus en tenant compte des autres mesures aérauliques réalisées, l'architecture des locaux, de la filtration, du mode de diffusion de l'air... ■