

Obtention d'une eau stérile et apyrogène pour la pratique de l'HDF

Dr. N. GESLIN, Dr. FODIL-CHERIF, Centre d'hémodialyse de GIEN, D. VALLOT, Société IONPURE

Une conception inhabituelle de production et de distribution d'eau a été adoptée en Janvier 1992 par le centre d'hémodialyse de GIEN.

L'objectif principal du centre était de se donner les moyens de la production de routine d'une eau de qualité "pour préparation injectable" (ppi) et par conséquent *stérile et apyrogène* pratiquement indispensable pour la mise en oeuvre de techniques telles que l'hémodiafiltration en ligne.

Le deuxième objectif que nous nous étions assigné était l'utilisation d'une eau d'un niveau de pureté au moins équivalent à celui atteint par les échangeurs d'ions connus, exprimé par une *résistivité électrique de plusieurs millions d'ohms. cm*, mais sans être exposés aux inévitables dégradations de la qualité organique et microbiologique par les lits de résines.

Le niveau recherché d'élimination des traces devait satisfaire à l'avance toute évolution des exigences à venir.

Les solutions adoptées le plus couramment pour répondre à ce critère de haute pureté sont les "*stérilisations chimiques*" automatisées et pratiquées avec une fréquence élevée hebdomadaire ou mensuelle. Ces décontaminations intéressent aussi bien le ou les étages de traitement que le stockage terminal (s'il y en a un) et la distribution d'eau pure.

Ces décontaminations chimiques sont souvent associées à une "double osmose" constituée de deux étages osmoseurs placés en série. S'il est vrai que cette disposition permet de mieux réduire une situation de biocontamination très dégradée du prétraitement, il ne faut pas attribuer des capacités trop décisives à la "double osmose" ou "biosmose".

Particulièrement, l'expérience révèle que c'est souvent *en aval* d'osmoseurs tout à fait performants au plan de la décontamination chimique que se produisent au cours du temps des intrusions puis des diffusions latentes de contamination avec formation en sites favorables, de points de colonisation bactérienne généralement très difficiles à réduire dans les systèmes classiques de distribution.

En complément à la pratique d'une désinfection chimique fréquente des osmoseurs, seule possible aujourd'hui, une autre option majeure était celle de la *désinfection par la chaleur de la cuve terminale et de la ligne de distribution d'eau pure*.

CHOIX TECHNIQUES EFFECTUÉS

En présence de ces options et en raison de la disponibilité récente de nouvelles techniques permettant de mieux

répondre à nos objectifs, le chaînage de production d'eau pure "de qualité injectable" adopté et installé utilise, d'une part la déionisation électrique continue de l'eau (CDI) pour assurer le "polissage" chimique, d'autre part une désinfection de routine *par voie thermique* de la cuve terminale et de la distribution aux générateurs de dialyse.

Au plan de la qualité chimique, "l'électrodéionisation continue" (CDI), procédé développé récemment par la compagnie IONPURE, est associé avec un étage osmoseur (voir schéma annexé) et assure la production en routine d'une eau ultrapure de résistivité électrique supérieure à *10 millions ohms.cm.* Ce niveau correspond à des facteurs de réduction des traces plus de 100 fois supérieurs à ceux permis à la double osmose.

Le procédé CDI est brièvement décrit en annexe.

Une discussion plus complète des résultats permis par cette nouvelle technique devra faire l'objet de présentations ultérieures car le présent rapport intéresse essentiellement les performances de pureté organique et microbiologique.

Au plan de la qualité microbiologique, le choix adopté associe une indispensable désinfection chimique régulière (automatisée) du traitement primaire (osmose / CDI) à une désinfection également régulière de la distribution par plateaux thermiques à 85°.

Maintien d'une réserve d'eau purifiée terminale.

L'approche décrite ici est quelque peu inusitée en dialyse ces dernières années : le maintien de l'emploi d'une *réserve d'eau pure terminale*, emploi accompagné par surcroît de divers avantages.

Il nous a semblé en effet important de concilier les impératifs suivants que seule autorise la conservation d'un volume d'eau purifiée en position terminale :

- Disposer d'une réserve calorique et d'une puissance de chauffe capables d'effectuer des plateaux thermiques de *durées suffisantes* recommandées pour une pleine efficacité des désinfections à 80°/90°C.
- Conserver la disposition d'une réserve d'eau purifiée de sécurité, selon un concept traditionnel mais à l'occasion extrêmement appréciable : un incident bénin sur la chaîne n'engendre pas une situation d'urgence immédiate majeure et permet d'effectuer sans précipitation les remises en ordre ou mises en position de secours.
- Utiliser cette réserve, conçue selon les critères de construction de l'industrie pharmaceutique, comme moyen d'accumulation puis d'apport "en ligne" des calories nécessaires

vers la distribution sans ouverture des circuits ni modification de la configuration hydraulique du service normal.

- Etre en mesure, grâce à la puissance thermique disponible, d'inclure les liaisons aux générateurs dans les cycles de traitement à 90°C. Cette dernière modalité est encore potentielle, en raison de problèmes de commandes couplées avec diverses machines équipant les centres, mais il est sans doute important de la prévoir car le maintien sanitaire des liaisons aux générateurs est encore difficile.

Il apparaît ainsi qu'un volume d'eau terminal en ligne, d'une dimension ajustée (soit 500 à 1500 litres), était la réponse la plus simple et la plus efficace aux exigences posées. Après deux années de fonctionnement de l'installation nous nous proposons de tirer un premier bilan de l'ensemble des options choisies.

MÉTHODE DE CONTRÔLE ET SURVEILLANCE

Les dénombrements de germes sont effectués à une fréquence exceptionnellement élevée pendant une période d'observation et validation de 12 mois. La méthode suivie est celle recommandée par la "Pharmacopée" ou éventuellement plus sévère.

- Taille du prélèvement : 100 ml mini filtré sur membrane
- Milieu : Type Flore totale Trypticase soja
- Incubation : 48 heures à 35°C et 72 heures mini à 20° 25°C

(Deux techniques simultanées : Appareillage Milliflex de millipore et membrane sur gélose par laboratoire extérieur)

- Points mesurés :
 - sortie prétraitement
 - sortie osmose inverse
 - sortie CDI
 - départ distribution
 - retour distribution

les endotoxines bactériennes sont mesurées en départ et retour de distribution et occasionnellement en d'autres points.

- Méthode LAL de AMILABO
sensibilité : 0,125 UI/ml
- Fréquence 1 fois/mois

DESCRIPTIF DE LA CHAÎNE DE PURIFICATION DE L'EAU

La centrale de traitement se compose d'un prétraitement de l'eau de ville, d'un traitement par osmose inverse, suivi d'un polissage par l'appareil CDI, d'une cuve terminale de 500 litres et d'une tuyauterie de distribution aux générateurs.

Le prétraitement se compose de filtres à particules, d'adoucisseurs et d'un système de déchloration par injection d'anti-oxydant. L'ensemble du prétraitement est maintenu sous résiduel désinfectant chloré de 0,5 à 1 mg/l de chlore actif, jusqu'à l'entrée de l'osmoseur.

Une particularité de la chaîne est de ne pas comporter de lit de charbon déchlreur. Par nature, les lits de charbon augmentent les risques de surcontamination de la chaîne de prétraitement sauf à consentir des opérations fréquentes de décontamination chimique et/ou des recharges renouvelées des bouteilles de charbon granulé.

La déchloration se fait donc par injection de 1 à 3 mg/l du thiosulfate de sodium. Elle est contrôlée par un chloromètre en ligne avec alarme.

- **Le traitement** comprend un osmoseur et un déioniseur de polissage CDI

L'osmoseur est du type à membrane polyamide aromatique spiralé délivrant 750 litres/heure d'eau purifiée à 0,2 Mégohm. cm. L'osmoseur est de conception standard.

L'osmoseur alimente le déioniseur de polissage CDI qui permet d'accéder ensuite aux niveaux d'épuration des traces contaminantes obtenues par les échangeurs à résines en "lits mélangés" de l'industrie mais, en tant que système membranaire, il ne présente pas le risque, inhérent aux lits de résines, de dégradation de la pureté organique et microbiologique de l'eau produite.

L'appareil CDI dérive les derniers contaminants vers un rejet d'environ 50 lph et travaille à la pression de sortie de 4 bars de l'osmoseur. L'énergie consommée est de 1/4 de Kwh par mètre cube d'eau ultra pure produite.

- **Le pilotage de l'installation** pour l'ensemble de la centrale se fait par un automate programmable central qui permet un accès sur console de paramétrage aux responsables du centre.

Toutes les programmations de désinfections automatisées, modifiables en temporisations, démarrages, etc..., sont disponibles sur la sonsole de l'automate en façade d'armoire.

- **Une désinfection automatique** : l'ensemble osmoseur et déioniseur est décontaminé de façon automatique *par injection en ligne d'acide péracétique* pendant une heure, puis rinçage de deux heures environ.

Le centre a pratiqué pendant les deux premières années une *désinfection hebdomadaire* du traitement Osmose/CDI.

- **La cuve et la distribution** peuvent être traitées par la chaleur. Un choix important a été celui de pratiquer une décontamination automatisée par plateaux thermiques à 85°C-90°C. Il est connu depuis quelques années en techniques d'eau purifiée que les germes préférentiels de l'eau très pure et par conséquent très pauvre en nutriments sont tous particulièrement *thermosensibles*, (cf. T.H. Metzler et autres). Bien qu'il soit important de ne pas exclure des cas très accidentels d'intrusion de germes thermorésistants, notamment lors de ruptures du confinement, une expérience ancienne a montré la possibilité de maintien de stérilité à long terme de réseaux traités à partir de 80°C, à condition que les temps de traitement soient suffisants.

Pour garantir une telle capacité, tout en consommant moins d'énergie, il a été installé une cuve en acier Inox calorifugée par 5 cm de laine de roche et une boucle de distribution en acier inox 316 également calorifugée.

La cuve contient 2 résistances en enveloppes Inox de 10 KW chaque et est fabriquée avec les aménagements de rigueur dans ce domaine : surface à poli mécanique fin, soudures de haute qualité, sphère d'aspersion rotative, etc...

Comme déjà indiqué, la cuve joue un double rôle de réserve tampon de sécurité et d'espace d'accumulation calorique permettant un traitement thermique de longue durée au delà de 85°C avec possibilité de délivrer de l'eau à 85°C dans les liaisons mobiles aux générateurs de dialysat ainsi qu'aux générateurs, eux-mêmes.

Le temps de montée est de 1 à 2 heures; le plateau à 85° - 90°C, de durée réglable à volonté, est normalement de 2 heures. Le cycle est enclenché cinq fois par semaine après les dialyses. L'énergie consommée par cycle de traitement chaleur est de 30 à 35 KW soit environ 20 Frs. Cette dernière caractéristique de faible coût d'exploitation des traitements par la chaleur paraît évidemment de première importance.

La boucle est pressurisée par un duplex de pompes Inox centrifuges monocellulaire Hilge débitant 2000 lph pour alimenter un service de 8 à 10 postes. La boucle est prévue pour recevoir en départ un poste de filtration par membrane 0,2 micron ou 0,1 micron en membrane écran PVDF. On verra ci-après que ce filtre n'a pas jusqu'alors été strictement nécessaire.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les résultats des dénombrements bactériens sont toujours exprimés en UFC (unité formant colonies) par 100 millilitres. Les résultats (voir tableaux joints) montrent une bonne efficacité de l'osmoseur comme barrière apte à effectuer une réduction au niveau 10 à 200 UFC par 100 ml quelle que soit la contamination issue du prétraitement, alors que celui-ci a connu des périodes de contamination assez élevée (10^2 à 10^4 UFC/100 ml).

Par ailleurs et comme généralement rapporté par d'autres on constate que, alors qu'un osmoseur n'est pas capable "d'annuler" les pics de contamination issus éventuellement du prétraitement, *il est toujours une barrière dépyrogénante extrêmement efficace.*

Concernant l'étage CDI, ce qui a paru intéressant et assez singulier est la capacité du déioniseur électrique à réduire la contamination de façon systématique à moins de 5 UFC/100 ml et le plus souvent à 0 UFC/100 ml.

Ce résultat est de conséquence car il nous a paru très important de pouvoir limiter l'apport de contamination vers la partie terminale à un niveau extrêmement bas, sinon nul pour l'essentiel du temps. (Cependant en cas de pénétration microbienne en cuve terminale, nous avons vérifié que les moyens installés sont capables de maîtriser un tel incident).

Ce résultat est, selon nous, dû principalement à la désinfection routinière (et automatisée) des appareils osmoseur et déioniseur électrique mais apparemment aussi aux propriétés germicides de ce dernier, encore mal comprises mais évidentes. Observons que si cette faculté germicide du CDI devait être tenue pour incertaine avant sa confirmation sur de futures installations de ce type, il serait toujours possible de placer un filtre bactérien de sécurité avant l'entrée dans la cuve.

Il apparaît enfin globalement que les résultats en **départ et retour de distribution** de cuve (voir tableau) montrent une régularité d'obtention d'eau stérile et apyrogène parfaitement satisfaisante au long cours pour les dénombrements bactériens comme pour les taux endotoxiques par test du LAL.

On notera que des valeurs en distribution trouvées comprises entre une et dix colonies/100 ml ont une incidence supérieure à celle observée en sortie du traitement lui-même. Il doit être bien admis à ce niveau que les conditions d'utilisation des puisages par les machines ne sont pas actuellement celles de lignes aseptiques et qu'une biocontamination résiduelle très basse est sans doute présente dans le circuit. Pour rendre réellement série le départ de distribution, il eût été simple et efficace de mettre en service le filtre bactérien membrane.

Cependant, en concertation avec le constructeur, nous avons tout d'abord volontairement omis d'installer la barrière 0,2 microns en départ de distribution. Il s'agissait pour nous d'évaluer la capacité du process de désinfection par la chaleur, de contenir et éventuellement de réduire les contaminations résiduelles systématiques ou éventuellement accidentelles.

En effet, en cas de rupture de la qualité de la chaîne primaire ou par suite d'infection sur cuve ou distribution par non respect des consignes standard de propreté et asepsie dans les interventions de révision ou réparation toujours envisageables, il n'était pas acquis d'emblée que le process de désinfection thermique, même effectué chaque nuit, serait par lui-même capable de réduire et éliminer l'infestation totalement et assez rapidement.

C'est pourquoi, le filtre membrane écran bactérien peut être une bonne protection *immédiate* momentanée en attente des effets réducteurs des traitements thermiques à 85° ou au besoin chimiques en cas de résistance éventuelle. Aussi était-il prévu de mettre en service le filtre de 0,2 microns en tant que moyen de sécurité extraordinaire ou alternatif. Ceci a été fait à partir du début 1994 avec les résultats attendus de comptages systématiques nuls en boucle. (voir tableau correspondant ci-après)

Il faut également mentionner que, lors de deux épisodes exceptionnels d'intrusion bactérienne, (remplacement d'une pompe et contamination de vannes de puisage en boucle) marqués par des comptages bactériens de l'ordre de 50 UFC/100 ml en boucle pendant plusieurs jours, le seul traitement quotidien à 85°C rétablit la stérilité en une à deux semaines.

Nous avons ainsi observé que la désinfection par la chaleur deux heures à 85°C chaque nuit est en mesure de réduire certaines des contaminations accidentelles.

CONCLUSION

Au plan de la qualité physico-chimique, l'eau ultrapure est produite à un niveau de résistivité électrique supérieure à 10 millions d'Ohms.cm par l'emploi d'un électrodéioniseur (CDI), de conception récente, qui permet de polir une eau préalablement osmosée (à 200 000 Ohms. cm)

Au plan de la qualité microbiologique, les résultats présentés ici, obtenus en suivant un programme de contrôle et de validation exigeant, nous semblent confirmer clairement l'efficacité et l'intérêt pratique des procédés mis en place.

Parmi les résultats constatés, on mentionnera également :

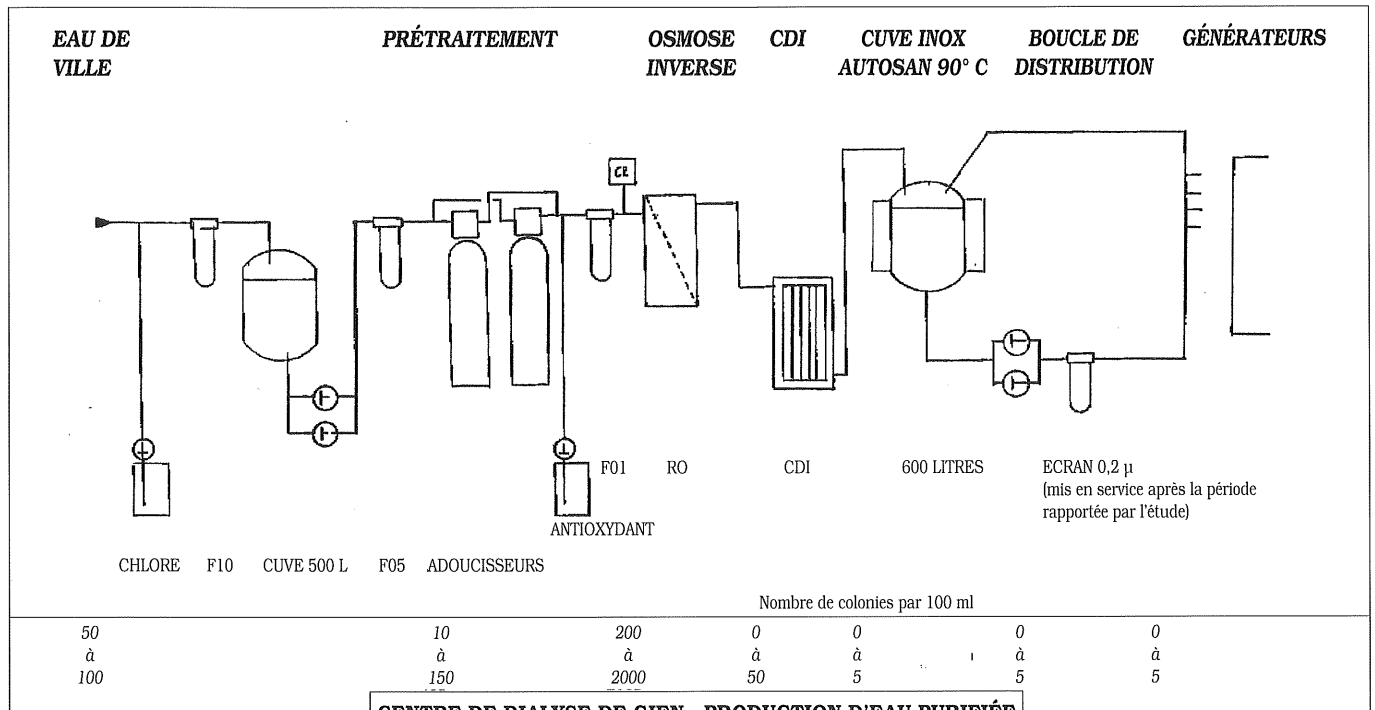
- la simplicité opérationnelle et la sécurité de managements de la décontamination thermique
- la grande marge de sécurité obtenue puisque le filtre bactérien en boucle- bien que nécessaire en sécurité occasionnelle éventuelle- joue un rôle pratiquement nul en routine
- le maintien de l'utilisation d'une réserve d'eau purifiée ter-

minale qui, non seulement ne constitue aucun risque sanitaire, mais est destinée à jouer un rôle important dans le process global de maintien de la qualité d'eau distribuée aux machines de traitement.

On se propose enfin de prolonger les études et observations présentées ici dans deux directions :

. l'adaptation des machines et leur intégration avec les tubulures intermédiaires, dans un process global de désinfection thermique de routine.

. l'évaluation des niveaux d'élimination par le déioniseur électrique de contaminants en traces, d'intérêt biologique.



CENTRE DE DIALYSE DE GIEN - PRODUCTION D'EAU PURIFIÉE

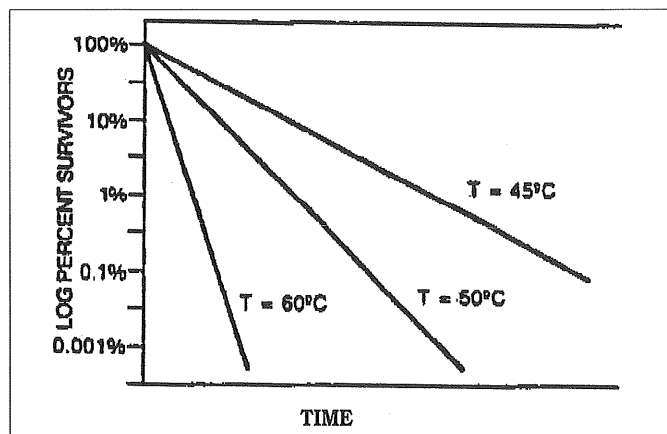


Figure 14-12: Typical kill curve. Husued and Ruckowski (1991); Courtesy, Uthrapure Water journal.

RÉSULTATS
ENDOTOXINES

1 - SUR TOUTE LA CHAÎNE:

- PRÉ-TRAITEMENT : - Arrivée eau brute >1,25 EU/ml.
- Entrée RO >1,25 EU/ml.
- TRAITEMENT : - Sortie RO <0,125 EU/ml.
- Sortie CDI <0,125 EU/ml.
- CUVE ET BOUCLE: - Départ boucle <0,125 EU/ml.
- Retour boucle <0,125 EU/ml.

2 - EN ROUTINE: DÉPART ET RETOUR BOUCLE TOUJOURS <0,125 EU/ml.

BACTÉRIOLOGIE 1993/1994

SORTIE ADOUCISSEURS

MAI	JUIN	JUILLET	AOUT	SEPT.	OCT.	NOV.	DÉC.	JANV.
	15		33	10	>500	50	10	103
58			38	30	90	25	14	76
	23		58	29	160	36	19	102
44			23	16	135	12	33	82
			25	18	138	11	50	120
46	32		30	33	118	13	48	120
			46	19	130	20	49	35
	20		33	18	116	34	45	95
			24	35	138	19		48
	7		33	7	110	14	53	
			18	32	108	13	120	
	22	27			106	10		
				84	80		70	
					118		130	
					84			
					83		70	

SORTIE OSMOSEUR Acide péraétique hebdomadaire

MAI	JUIN	JUILLET	AOUT	SEPT.	OCT.	NOV.	DÉC.	JANV.
49	31				>500	23	6	0
6	20		21	4	70	30	4	2
21	258	13		3	71		5	2
8	87		74	9				
1		15	326		32	2	0	
14				15				0
	51		21	17	94	3	3	
	137				18	1	2	2
	28			8	7	5	2	
	210		38		7	5	2	
7	71	20		28	14	8	5	0
11	35			3	9	7		2
	65				14	9	4	
	128	73	15	9				
	80				5	10	6	1
	32	75	6	3				
	38	10			9	2	5	
			5				1	10
		76	7	150			1	
30	38	40					1	0

BACTÉRIOLOGIE 1993/1994

SORTIE CDI Acide péracétique hebdomadaire

MAI	JUIN	JUILLET	AOUT	SEPTEMBRE	OCTOBRE	NOVEMBRE	DÉCEMBRE	JANVIER
0	0	0	0	0	5	5	0	0
	0	0	1	2	1	0	0	0
	0			0	1	0	0	4
1			4					
	0			0	1	7	0	0
0	0	0	0	0	0	1	2	3
0	1	0	1	4	0	0	1	0
1	0	0	0	2	0	3	0	3
1	0	0	0	0	1	0	1	3
0	1		1	0		0	0	1
		1			1			
	0		0	0		1	1	
0	0	0	0	0	1	1	4	2
				4			0	
							0	
							0	
							0	

Centre de dialyse de Gien - Bactériologie départ et retour boucle - 1993/1994
avec désinfection 85°C-90°C deux heures cinq fois par semaine
sans filtration bactérienne 0,2 micron en départ de boucle

MAI		JUIN		JUILLET		AOUT		SEPT.		OCT.		NOV.		DÉC.		JANV.	
D	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D	R
1	0	0	0	0		5	7	2	0	9	16	0	2	0	0	0	0
		0	1	0	0	9	3	0		0		0		0	0	2	0
0	0	2	1	0				0	0	0	2	0		0	0	0	0
				0	1	5	0	0		0		0	0	0	0	0	0
1	1	0	1	2	0			2	0	0	0	2	2	0	0	0	0
		0	1	1	0	22	3	0		2		1	0	0	0	0	0
0	0	2	0	7				0	0	0	0	0		0		0	0
3	1	0	2	1	0	0		0		2		0	1	0		0	2
		0	0	4		0		1	4	0	1	0	5	1	0	2	2
		0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	4	1	1	0	3	3
		0		0		0		1		2		0	0	0	0	0	0
		0		0		0		0	1	3	1	3	3	0	0	0	0
	1	1	0	1	0	1		4	0	1	0	0	0	2	2	0	0
		0	0			0		0		0	0	0	0	1	3	0	0
		0		5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
		1		6	6	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3
						0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
				4	1	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	4
						2	4	0	0	0	1	2	0	0	0	1	4
						0	0	1	0	0	4	0		2		3	4
								1	1	1	0			0			
								4	1	0	2			0	6		
										0				4			
										0	1			1			

Centre de dialyse de Gien - Bactériologie départ et retour boucle - 1994/1995
avec désinfection 85°C-90°C deux heures cinq fois par semaine
avec filtration bactérienne 0,2 micron en départ de boucle

JUILLET		AOUT		SEPTEMBRE		OCTOBRE		NOVEMBRE		DÉCEMBRE		JANVIER		FEVRIER	
D	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D	R
0	0	2	0					2	0	0	1				
								1	0	0	0	0	0		
0	1	0	0			0	0	1	1			0	0		
0	1	0	0	0	0							0	0		
				0	0									0	0
2	2			0	0			1	0					0	0
		1	0	0	0			0	0						
		0	0	0	0			3	0						
		0	1			0	1	1	1						
0	0	0				0	0								
0	0		1	1	0							0	0		
0	0			0	0			0	0					0	0
0	0			0	0			0	0	0	0			0	0
0	0			0	0			0	0	0	0			0	0
		1	0	1	0							0	0		
		0	2					2	0			0	0		
0	0			0	0			0	0	1	0				
0	0									1	0				
2	9					0	0			1	0			0	0
0	0			0	0			0	0	1	0			0	0
				0	0			0	0	0	0				
				0	0			0	0	0	0				
0	0			0	0			0	0	0	0				
1	0			0	1		1			1	0			0	0
0	0			0	0			0	0	0	0				
				0	0			0	0	0	0				
				0	0			0	0	0	0				
				0	0			0	0	0	2			0	0