



Université de Strasbourg
FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

—

**LE ROLE DU PHARMACIEN ASSURANCE QUALITE DANS LA
MAITRISE DE L'ENVIRONNEMENT DES ZONES A
ATMOSPHERE CONTROLEE**

Présenté par Sarah DORSCHNER

Soutenu le 20/06/2024 devant le jury constitué de :

Madame GEOFFROY Valérie, Professeure en Microbiologie, Présidente du jury

Monsieur BOUTANT Emmanuel, Maître de conférences en Virologie et Microbiologie,
Directeur de thèse

Madame HARWOOD Daisy, Docteure en pharmacie

Monsieur PREVOT Thomas, Docteur en pharmacie

Approuvé par le Doyen et

par le Président de l'Université de Strasbourg

**Doyen**

Esther BELLEBERGER

Directeurs adjoints

Julien CODET

Béatrice HEURTAULT

Emilie SICK

Directeur adjoint étudiant

Léo FERREIRA-MOUBAUX

Responsable administrative

Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIEBER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	ESCOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEOGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLEBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PAÏST	Droit Economie pharm.
Françoise	POES	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTADON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs praticiens hospitaliers

Julien	CODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGED	Biochimie
Rhino	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOLAS-SPRAUEL	immunologie
Geneviève	URBAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHBER	Pharmacie d'officine
Philippe	SALAS	Droit et économie pharm.
Philippe	MANDE	Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareha	BATTOOL	Biochimie
Martine	BERGAERTZLE	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Auréli	BOUIDERIEUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRIDAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Émile	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Cécilien	JACQUEMAIRD	Chémoinformatique
Julie	KARDENKO	Pharmacochimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	REBROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCH	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Éliane	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALDES	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Émilie	SEK	Pharmacologie
Yanuba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Victoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNOU	Chimie physique
Auréli	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Matia	ZENICU	Chimio-génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GES	Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENJAMA	Production de médicaments anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie
Damien	REITA	Biochimie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

A Madame la Professeure Valérie GEOFFROY,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury, ainsi que pour l'intérêt et le temps consacré à l'évaluation de ce travail.

A Monsieur Emmanuel BOUTANT,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Également merci pour tout le temps que vous avez consacré à m'encadrer, votre bienveillance et votre patience ainsi que pour vos nombreux conseils. Je vous en suis très reconnaissante.

A Madame Daisy HARWOORD,

Merci Daisy d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour ta gentillesse et tous tes conseils. Cela représente beaucoup pour moi ! Merci pour tous les bons moments et tous les restaurants (et tous ceux à venir bien entendu).

A Monsieur Thomas PREVOT,

Merci Thomas d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour tout ce que tu m'as appris. Je garde de très bons souvenirs de notre binôme de l'équipe 3.

A ma famille,

Maman, merci. Merci de m'avoir toujours soutenue, encouragée, supportée depuis plus de 28 ans. Tu es une grande source d'inspiration ainsi qu'une figure de force et courage pour moi. Je ne sais pas ce que je ferai sans toi.

Papa, merci à toi. Je sais que tu as toujours veillé sur nous, de près ou de loin. Je sais que les mots sont parfois compliqués à exprimer. Mais comme on le dit souvent, tel père telle fille.

Erwin, merci d'être toi. Même si nous sommes deux personnalités complètement opposées et que ce n'est pas toujours facile à gérer, je sais que je pourrai toujours compter sur toi tout

comme tu pourras toujours compter sur moi. Et merci à toi Sonia d'être la plus gentille et drôle des belles-sœurs.

Mamie et Papi, j'espère que d'où vous êtes, vous serez fiers de moi. Je n'oublierai jamais tous nos moments passés ensemble. Grâce à vous, j'ai passé la plus belle enfance dont je n'aurais jamais imaginé.

A mes amis,

A Camille, Gâelle, Mélinda, Manu, Lisa, Vali, Yannis, merci. Je ne compte plus les années auprès de vous. Une chose dans laquelle j'ai été chanceuse depuis toujours, c'est en amitié. Vous avez été des piliers pour moi. Je vous remercie de m'avoir soutenue et accompagnée dans toutes mes joies et galères.

A toi Marie, ma petite femme. Merci d'être rentrée dans ma vie depuis la PACES. Qui aurait cru que nos larmes post-partiels nous auraient liées. Merci d'être aussi présente et attachante. Tu verras, la vie te réserve de belles choses, dont le fait que je serai toujours à tes côtés bien sûr.

A toi Carole, la plus jolie rousse de cette planète. Tu es une amie en or comme on en rencontre peu. Je n'arriverai jamais à te remercier assez pour tout ce que tu as fait pour moi.

A toi Héléna, mon coup de cœur de la pharma. Merci pour toutes ces soirées télé, ces discussions et ce soutien sans faille.

A toi Gaétan, mon Kilik. Merci, merci, merci. On a passé le cap des sept années d'amitié, sache que tu ne te débarrasseras plus de moi.

Axel, Camille, Claire, Chloé, Franck, Léa, Lendor, Sophie, Valentine, merci à vous pour ces belles années à la fac de pharma. Les soirées comme les galères ensemble ont fait de ces années de beaux souvenirs.

Enfin, merci à toutes les personnes, qui ont contribué, qui contribuent et qui contribueront à égayer ma petite vie.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	13
II.	La fabrication de médicaments dans des zones à atmosphère contrôlée :.....	14
A.	Les réglementations :.....	14
1)	Norme ISO 17141.....	14
2)	Les BPF et la ligne directrice 1 : fabrication de médicaments stériles.....	14
3)	La nouvelle ligne directrice de l'annexe 1 des BPF	15
B.	Les zones à atmosphère contrôlée :	17
1)	Généralités et définitions	17
2)	Conception et fonctionnement (RABS et isolateurs)	19
3)	Traitement de l'air	22
4)	Réseau d'eau pharmaceutique	23
5)	Les flux en ZAC : le personnel et le matériel.....	24
C.	Les sources de contamination.....	29
1)	Définition d'une contamination.....	29
2)	L'homme	29
3)	L'air et les particules	31
4)	Les matériaux présents en ZAC.....	31
5)	Prévention : le nettoyage en ZAC.....	32
III.	Surveillance environnementale en ZAC : comment maîtriser les points clefs de contamination.....	35
A.	La stratégie de l'analyse de risque : mise en place d'un système de maîtrise environnementale.....	35
1)	Principe d'une analyse de risque	35
2)	Définition d'un plan de surveillance environnementale.....	37
3)	Les prélèvements de surfaces	37
4)	Les prélèvements d'air.....	39
5)	Surveillance ou monitoring des salles en ZAC	41
6)	Réévaluation des contrôles et des seuils de manière annuelle.....	42

B.	Le personnel : l'élément clef à contrôler	42
1)	La formation	42
2)	Le comportement et la gestuelle	43
3)	L'entrée en ZAC : les différents éléments de tenues	43
4)	L'entrée en ZAC : l'habillement et les SAS	45
5)	Le contrôle de l'habillement	48
C.	Les missions du pharmacien pour assurer le maintien environnemental de la ZAC.	54
1)	Le pharmacien dans l'industrie pharmaceutique	54
2)	L'assurance qualité et ses missions	54
3)	Les autres services qualité	56
IV.	Conclusion.....	57

LISTE DES ABBREVIATIONS

ALP : Automatic Liquid Packaging - machine de remplissage alternative

APS : Simulation aseptique des procédés

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BFS : Blow/Fill/Seal

BP : Bottle Pack - machine de remplissage rotative

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCS : Stratégie de contrôle de la contamination

CTA : Centrale de traitement d'air

COT : Carbone Organique Total

CVC : Chauffage, ventilation et climatisation

EMA : European Medicine Agency

EMS : Environmental Monitoring System

EP : Pharmacopée européenne

EPV : L'eau purifiée vrac

EPPIV : L'eau pour préparation injectable en vrac

GMP : Good Manufacturing Practices

HEPA : High Efficiency Particle Air

HVAC : Heating, Ventilation and Air-Conditioning

ISO : International Organization for Standardization

JP: Pharmacopée japonaise

NAS : Niveau d'assurance de stérilité

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOS : Out of specification

OOT : Out of trend

PE / PP : Polyéthylène (polymère plastique) / Polypropylène (polymère plastique)

PSM : Poste de sécurité microbiologique

RABS : Restricted Access Barrier Systems

USP : United States Pharmacopeia

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Schéma d'une ZAC dite conventionnelle (source : personnelle).....	17
Figure 2 : Différents exemples de RABS (11)	21
Figure 3 : Schéma d'un isolateur (11).....	21
Figure 4 : Schéma situant les différents types d'isotechnie selon le niveau d'assurance de stérilité (11)	22
Figure 5 : Porte d'un SAS d'accès en ZAC, entourage 1 – témoin lumineux, entourage 2 - système d'ouverture (source : personnelle).....	25
Figure 6 : Schéma des SAS d'entrée et sortie d'une ZAC (sources : personnelle)	26
Figure 7 : Exemple de banc dans un vestiaire permettant de délimiter la pièce en classe D puis C (source : personnelle).....	27
Figure 8 : Chiffon aparticulaire et désinfectant présent dans un sas matériel (source : personnelle)	28
Figure 9 : Exemple d'un sas matériel (source : personnelle).....	28
Figure 10: Schéma illustrant la proportion de bactéries présentes en fonction des parties du corps (30).....	30
Figure 11 : Cercle de Sinner, théorie de la propreté (sources : https://www.delcourt.fr/blog/quest-ce-que-le-bionettoyage-n15	32
Figure 12 : Schéma des possibles sources de risques dans l'industrie pharmaceutique (source : personnelle)	35
Figure 13 : Applicateur de boite de contact, vue de dessous (source : personnelle).....	38
Figure 14 : Boîte de Pétri (source : personnelle).....	38
Figure 15 : Applicateur de boite de contact, vue de dessus (source : personnelle).....	38
Figure 16 : Exemple d'un prélèvement par écouvillonnage sur une poignée de porte (source : https://shop.sanipousse.com/DO62-sanitest-1er-equip-etuve-divers-60-tests)	39
Figure 17 : Exemple de biocollecteur d'air (source : personnelle)	41
Figure 18 : Exemple de chariot de transport des tenues de ZAC (sources : personnelles)	44
Figure 19 : Exemple d'identification de date de péremption et de témoin de stérilisation (source : personnelle)	45
Figure 20 : Exemple d'emballage d'une tenue ZAC (sources : personnelles).....	45
Figure 21 : Exemple de gants utilisés en ZAC (sources : personnelles).....	47

Figure 22 : Exemple de tenue vestimentaire au sein d'une ZAC A/B (sources : personnelles)	47
.....	47
Figure 23 : Exemple de surbottes utilisées en ZAC A/B (sources : personnelles)	47
Figure 24 : Exemple de chaussures de sécurité (sources : personnelles)	48
Figure 25 : Exemple de lunettes utilisées en ZAC (sources : personnelles)	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Révision du paragraphe concernant le personnel travaillant en ZAC avant et après révision de l'annexe 1 des BPF (sources : BPF).....	16
Tableau 2 : Concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air selon les BPF	18
Tableau 3 : Limites maximales autorisées pour la charge microbienne en surface selon les BPF	19
Tableau 4 : Exemple du nombre de particules émises durant une activité (18).....	30
Tableau 5 : 10 bonnes pratiques du procédé de maintien en propreté en salle propre et impact sur les moyens et méthodes (22)	33
Tableau 6 : Présentation des différentes méthodes d'analyses de risques (sources : BPF)	36
Tableau 7 : Familles de méthodes de prélèvements d'air (sources : ASPEC)	40
Tableau 8 : Exemples de règles d'habillages en ZAC (sources : BPF).....	46

I. INTRODUCTION

Afin de produire un médicament ou autre dispositif médical, une industrie pharmaceutique doit au préalable obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) par les autorités de santé, en France, Agence National de la Santé du Médicament (ANSM).

Ceci est une étape obligatoire du processus, aboutissant ensuite à la mise en place des différentes étapes de fabrication. La production de ces produits pharmaceutiques est aujourd'hui encadrée par différentes exigences réglementaires, décrites dans de multiples ouvrages : les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la Pharmacopée Européenne ou bien encore les différentes normes et référentiels approuvés par l'Organisation internationale de normalisation (ISO).

Comme évoqué dans les BPF (1), les autorisations de mise sur le marché sont données aux industriels en vue de fabriquer des médicaments conformes et répondants à des critères de sécurité, de qualité et d'efficacité pour le patient. Concernant les médicaments stériles, il est important de prendre en considération l'environnement de production. En effet, ce dernier est appelé zone à atmosphère contrôlée (ZAC) et doit être conçu pour protéger la fabrication des produits pharmaceutiques contre de potentielles contaminations.

Aussi, de multiples acteurs interviennent dans la fabrication des produits de santé mais aussi dans la gestion et la maîtrise de l'environnement de production : il s'agit des pharmaciens. Ils sont présents dès l'origine du médicament et son développement, jusqu'à sa commercialisation.

L'objectif de ce travail sera de comprendre comment fabriquer des médicaments dans un environnement de production qui répond à des réglementations strictes, tout en faisant le lien avec la place et le rôle du pharmacien dans ce processus. Il sera composé de deux parties.

Premièrement, il s'agira d'aborder de manière générale, l'environnement de fabrication d'un produit de santé au travers des réglementations actuelles comme l'annexe 1 des BPF mais également de la place des normes ISO. Par la suite, cette partie présentera les ZAC ainsi que les différents paramètres pris en compte pour leur conception mais expliquera également quelles sont les sources de contaminations possibles à écarter.

Deuxièmement, le travail portera de manière plus spécifique sur la surveillance environnementale des ZAC à mettre en place pour contrôler les risques de contaminations tout en faisant le lien avec la place et le rôle du pharmacien.

II. La fabrication de médicaments dans des zones à atmosphère contrôlée :

A. Les réglementations :

1) Norme ISO 17141

Une norme est un document élaboré par consensus au sein d'un organisme reconnu entre des représentants de toutes les parties intéressées. Ce document fournit alors des recommandations pour la conception, l'utilisation ou encore la performance entre autres de produit, système ou processus (2). Son adoption est précédée d'une enquête publique.

L'organisation international de normalisation (ISO) est un réseau d'organismes de normalisation reconnu mondialement, qui propose différentes normes dont plusieurs en lien avec les produits de santé et la maîtrise des processus de fabrication et de leur environnement.

Une des normes à appliquer en matière de maîtrise de l'environnement est la norme ISO 17141 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Maîtrise de la biocontamination.

Ce document (3) établit les exigences, fournit des recommandations ainsi que diverses méthodologies relatives à la maîtrise de la contamination microbiologique en environnement propre maîtrisé. Il aide à prouver la maîtrise de l'environnement au travers de la maîtrise de la contamination aérienne et de surface dans ces derniers, tout en comprenant les risques de contamination microbiologique.

Les informations de cette norme sont utiles pour plusieurs domaines : en effet, l'annexe A concerne les industries pharmaceutiques et biopharmaceutiques.

Les normes font l'objet d'un examen régulier pour évaluer leur pertinence dans le temps.

2) Les BPF et la ligne directrice 1 : fabrication de médicaments stériles

Les Bonnes Pratiques de Fabrication ou BPF (1), sont une notion d'assurance de qualité et ont été publiées pour la première fois en 1968 grâce à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (4). Il s'agit de la traduction des Good Manufacturing Practice (GMP) s'appliquant à la fabrication des médicaments à usage humain ou vétérinaire.

Chaque industrie se doit d'appliquer les BPF au sein de son activité (5). En effet, il existe différentes parties générales retraçant les réglementations relatives à tous types de médicaments, mais également des annexes comme l'annexe 1 évoquant la réglementation de la fabrication des médicaments stériles.

Un médicament dit stérile implique de respecter des exigences plus importantes en vue « de réduire au minimum les risques de contaminations microbienne, particulaire et pyrogène » (1). Plus spécifiquement, ce type de médicament ne doit pas contenir de microorganisme, de particule ou bien

induire de fièvre au patient. Par exemple, il peut s'agir de préparations pour injections stériles ou bien de collyres ophtalmiques.

Ainsi, les exigences liées à l'environnement sont citées tout au long de l'annexe. Aucune méthode n'est précisément décrite car il s'agit de se référer aux normes ISO (2) citées dans le document.

3) La nouvelle ligne directrice de l'annexe 1 des BPF

La nouvelle annexe 1 des BPF a été publiée en août 2022 (6). Très attendue depuis plusieurs années, cette dernière n'avait pas subi de changement depuis 2007. Cette nouvelle version est passée de 17 pages à 49 pages, avec un total de 11 sections, ce qui témoigne d'une évolution des exigences (7).

Les différentes modifications et précisions apportées dans cette nouvelle version ont été tout de même dévoilées en amont de sa mise en vigueur officielle (8). En effet, une première version non aboutie avait été déjà publiée le 25 août 2022, permettant ainsi aux industriels de pouvoir anticiper un grand nombre de changements. L'application officielle de cette nouvelle annexe est survenue le 25 août 2023.

Afin d'illustrer les propos, nous pouvons prendre l'exemple du personnel travaillant en ZAC (6). De nombreux ajouts et précisions sont venus compléter ce paragraphe après révision, passant de 10 sous parties initialement à 18 dans la nouvelle version.

Tableau 1 : Révision du paragraphe concernant le personnel travaillant en ZAC avant et après révision de l'annexe 1 des BPF (sources : BPF)

Thématique	Avant révision	Après révision
Personnel du personnel	Aucun écart de qualification	Adoption d'un paragraphe nouveau : « Des dispositions de disqualification du personnel (...) basées sur les aspects liés aux habitudes en matière de l'identification d'une responsabilité liée au programme de surveillance du bâtiment doivent être établies dans un plan de gestion de projet approprié qui considère les besoins, le personnel et la qualification doivent être fournis avant de permettre à l'opérateur de participer à l'installation et à l'exploitation. »
Comportement du personnel	« Les habits blancs, le maquillage et les bijoux doivent être évités dans les zones d'installation contrôlée »	Après la révision : « Toute autre affaire personnelle telle que les vêtements propres et les autres articles non autorisés ne doivent pas être autorisés dans les zones propres, les appareils électroniques utilisés (téléphones mobiles et tablettes, etc.) sont interdits (...) peuvent être acceptés s'ils sont utilisés de manière à permettre le nettoyage et la désinfection conformément à la procédure de l'usine dans laquelle ils sont utilisés (...) et doivent être documentés. »
Habillage du personnel	« L'habillement et son qualité doivent être adaptés aux températures et aux conditions locales de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations. »	Après la révision : « Les vêtements doivent être soigneusement lavés pour leur propreté et leur intégrité immédiatement avant et après l'habillage. L'hygiène de la main doit également être vérifiée après le lavage. Les vêtements autorisés et les bagages doivent être soigneusement contrôlés pour s'assurer qu'ils ne font pas de contamination, et qu'ils restent dans les zones de stockage dédiées. L'habillage doit être soigneusement contrôlé pour éliminer les objets non autorisés. Les vêtements inutilisés doivent être stockés dans des sacs à déchets appropriés. »

Le tableau 1 met en évidence de manière non exhaustive différents paragraphes évoquant la formation, le comportement et l'habillement du personnel avant révision et après révision de l'annexe

En effet, avant révision de l'annexe 1, aucune mention de disqualification du personnel n'était évoquée ni même les conduites à tenir sur le devenir du personnel. De même concernant l'utilisation d'objet électronique dans les zones propres. L'évolution technologique des équipements a permis au personnel de faciliter certaines de ses tâches, c'est pourquoi cette mention apparaît également. Enfin, la description des vêtements utilisés dans les zones propres a été revue pour intégrer des notions de vérification des tenues, de stockage et d'emballage.

Ces différents exemples ont pu être anticipés et déjà mis en application par les industriels bien avant la révision de l'annexe 1.

Une nouvelle notion apparaît également : la stratégie de contrôle de la contamination (CCS). Cette dernière doit être établie lors de la mise en place d'installations. Les points critiques sont définis et évalués. Il s'agit aussi de contrôler l'efficacité des mesures de surveillance utilisées en ZAC pour la maîtrise des risques. Elle permet également de prévenir des risques de contamination. Elle est également

évolutive puisqu'une revue régulière doit être faite pour réévaluer sa pertinence et son efficacité dans le temps.

B. Les zones à atmosphère contrôlée :

1) Généralités et définitions

Selon le glossaire des BPF, une zone à atmosphère contrôlée est une « zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes ». (1)

Selon les activités prévues au sein de la salle, cette dernière pourra être catégorisée de manière différente. Il existe 4 classes de zone à atmosphère contrôlée, notée de A à D :

- **Classe A** : zones les plus propres, où sont réalisées les opérations à hauts risques telles que l'étape de remplissage, les activités réalisées sur les unités ouvertes ou encore les raccordements aseptiques.
- **Classe B** : zones entourant immédiatement les classes A et pour lesquelles des opérations de préparation et de remplissage aseptiques sont menées.
- **Classes C et D** : zones accueillant des étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles. (1)

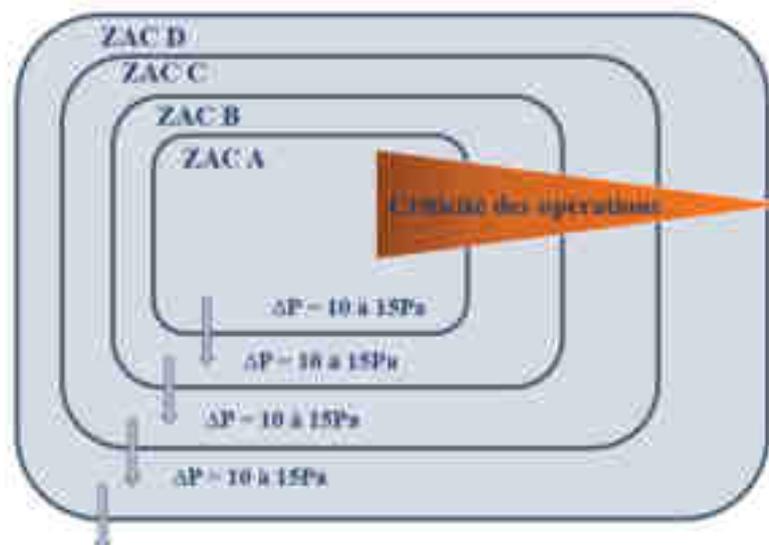


Figure 1: Schéma d'une ZAC dite conventionnelle (source : personnelle)

La figure 1 présente de manière schématique les ZAC des différents grades allant de la ZAC A à la ZAC D. Chacune des différentes classes de ZAC montre une différence de pression (de 10 à 15 pascals) par rapport à une autre, de sorte que les zones considérées les plus propres (ZAC A) soient en surpression

par rapport aux zones les moins propres (ZAC D). Les activités les plus critiques sont donc concentrées vers le centre du schéma où se trouve la ZAC A.

D'autres configurations peuvent exister : en effet, avec les nouvelles isotechnies comme les isolateurs, nous avons la classe A (dans l'enceinte de l'isolateur) entourée d'une classe C (décrit au paragraphe 2) (9).

En plus de la criticité des activités, les zones à atmosphère contrôlée sont qualifiées en fonction des niveaux de propreté particulaire selon une :

- Salle « en activité » correspondant à l'état pour lequel un local et les équipements de production fonctionnent selon un mode opératoire défini et en présence d'opérateurs.
- Salle « en repos » correspondant à l'état selon lequel un local et les équipements de production sont présents et fonctionnels sans qu'il n'y ait pour autant d'activité dans la salle (absence d'opérateurs). (1)

Pour qualifier les différentes zones, une concentration de particules en suspension dans l'air maximale autorisée est donnée par les BPF.

Tableau 2 : Concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air selon les BPF

Classe	Nombre maximal autorisé de particules $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Nombre maximal autorisé de particules $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Au repos	En activité	Au repos	En activité
A	3520	3520	Non spécifié (a)	Non spécifié (a)
B	3520	352 000	Non spécifié (a)	2930
C	352 000	3 520 000	2930	29 300
D	3 520 000	Non prédéfini (b)	29 300	Non prédéfini (b)

(a) : prendre en considération les particules de tailles $\geq 5 \mu\text{m}$ si cela est établi dans l'analyse de risque ou dans l'historique.

(b) : les limites ne sont pas prédéfinies car elles doivent être établies par le fabricant sur la base d'une analyse de risque ou bien l'historique des tendances.

Le tableau 2 expose les différents seuils qu'il faut respecter dans chaque classe de ZAC concernant le nombre maximal autorisé de particules en suspension dans l'air par m³ de taille 0,5 µm et 5µm. Les concentrations maximales autorisées sont plus faibles pour les classes A et augmentent de manière croissante pour les autres classes.

S'ajoute également aux qualifications de niveaux particuliers, des critères de qualifications microbiologiques (exprimés en Unités Formant Colonies (UFC) et en fonction du type de recueil). Ces mesures sont réalisées dans une salle « en activité ».

Tableau 3 : Limites maximales autorisées pour la charge microbienne en surface selon les BPF

Classe	Echantillon d'air UFC/m³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4 heures ^(a)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque
A	Pas de croissance		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Le tableau 3 expose les limites recommandées de contamination microbiologique selon les classes de zones à atmosphère contrôlée. Il est à noter qu'il s'agit de limites moyennes et que certaines boîtes de Petri peuvent être exposées moins de 4 heures (a). De la même manière que les concentrations maximales de particules en suspension dans l'air, les limites recommandées de contamination microbiologique sont plus strictes pour la zone A et augmentent de manière croissante pour les autres zones propres. Si une croissance est observée sur un prélèvement, une investigation devra permettre son identification jusqu'à l'espèce.

Les différents prélèvements particuliers et microbiologiques seront expliqués dans la partie II du document.

2) Conception et fonctionnement (RABS et isolateurs)

Les moyens mis en œuvre pour atteindre et maintenir les qualités requises de l'environnement sont multiples. La réduction et la maîtrise de la contamination passent avant tout par la conception même des

ZAC, devant répondre à des exigences spécifiques. Afin de rencontrer une efficacité optimale, la conception des ZAC est couplée à des facteurs techniques et organisationnels.

L'organisation et la conception d'une zone à atmosphère contrôlée découlent des exigences inscrites dans le paragraphe 46 des BPF (1) et mentionnées dans la norme ISO 14644-4 (10) : « toutes les surfaces apparentes doivent être lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants ».

En plus de présenter des propriétés de résistance et de durabilité, les matériaux utilisés dans la conception des ZAC doivent pouvoir supporter la répétabilité d'un nettoyage pharmaceutique. De même que l'organisation de l'espace de la ZAC doit pouvoir faciliter son nettoyage et éviter les recoins, ainsi que limiter la présence de surfaces telles que des saillies, des étagères, des placards et du matériel. Cela concerne aussi les recoins et orifices créés par les canalisations et gaines, donnant ainsi de potentielles surfaces difficilement nettoyables.

Aucun point d'eau ne doit être présent dans les zones de classe A et B. Concernant les autres classes, des systèmes anti-retours doivent être installés entre les machines ou les éviers et les canalisations. Les évacuations au sol des zones d'atmosphère contrôlée de classe inférieure doivent être équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux.

Les ZAC sont des systèmes clos (y compris le faux plafond). Elles sont isolées du milieu extérieur pour éviter les contaminations. Comme évoqué dans le paragraphe précédent, un gradient de pression de 10 à 15 pascals existe entre les salles adjacentes ce qui permet de conserver l'air des zones les plus propres dans ces dernières. De plus, dans les salles où les activités critiques sont réalisées, ce système de cascade de pression permettra de confiner des produits pathogènes puisqu'elles seront maintenues en dépression par rapport aux salles adjacentes.

Pour finir, il existe l'isotechnie qui s'est imposée durant ces dernières décennies. Il s'agit d'enceintes closes qui permettent de protéger l'homme et l'environnement du contact possible avec un produit à risque, de protéger le produit de l'environnement et du risque de contaminations externes et croisées.

La première technologie d'isolement abordée est celle des RABS ou Restricted Access Barrier System. Apparue au début des années 1990, l'objectif de ce système est de diminuer le risque de contamination sur les lignes existantes et non adaptées à des isolateurs (évoqué plus tard). Les RABS consistent à installer des séparations rigides entre la zone critique du procédé et la zone réservée aux opérateurs. Cette séparation est cependant non stricte et l'environnement reste identique à une salle conventionnelle.

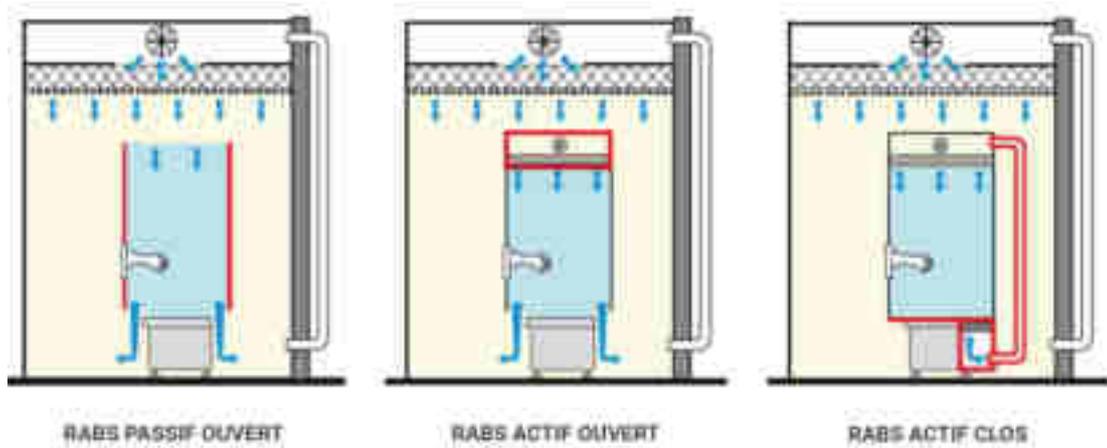


Figure 2 : Différents exemples de RABS (11)

En fonction des attendus de production mais également selon les systèmes de chauffage, ventilation et climatisation (CVC ou sous l'acronyme anglais HVAC pour Heating, Ventilation and Air-Conditioning) différents RABS existent (11):

- Les RABS dits passifs. Les filtres HEPA sont alors positionnés dans la salle et non dans la machine. Dans ce cas, le système CVC est assez performant pour assurer une vitesse du flux et un niveau de filtration satisfaisant au fonctionnement de la machine.
- Les RABS dits actifs. Au contraire des précédents RABS, les filtres font parties intégrantes de la machine. Ils sont qualifiés de RABS actifs ouverts lorsque la machine est ouverte sur la partie basse, et avec un dégagement d'air et de recirculation d'air avec le système CVC de la salle.
- Les RABS actifs fermés. La machine possède un filtre HEPA et est close avec une recirculation d'air intégrée.

Une autre technologie connue est celle des isolateurs. L'espace de production est clairement séparé par une barrière physique rigide et étanche de l'opérateur (système clos). L'enjeu est double : protéger le produit mais également le personnel de production.

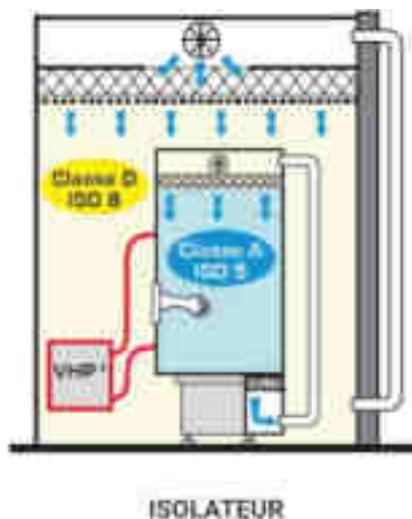


Figure 3 : Schéma d'un isolateur (11)

L'environnement intérieur est décontaminé par un gaz stérilisant et considéré comme une zone de classe A. Les isolateurs de répartitions sont très souvent utilisés dans le cadre de remplissage aseptique de préparations injectables par exemple.

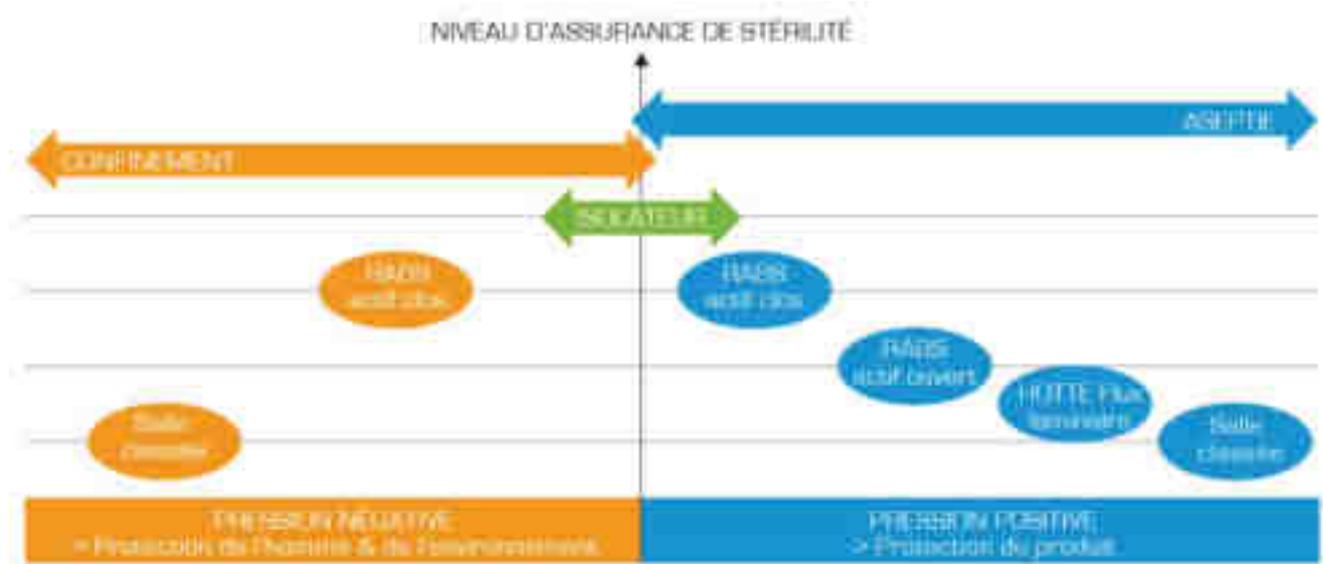


Figure 4 : Schéma situant les différents types d'isotechnie selon le niveau d'assurance de stérilité (11)

Le niveau d'assurance de stérilité (NAS) est le degré d'assurance avec lequel une population d'objets est rendue stérile par un procédé de stérilisation. La figure n°4 illustre que le choix de la technologie utilisée se fait selon la criticité du produit. En effet, un système clos aura un niveau d'assurance de stérilité plus élevé. Ainsi, en fonction de la pression positive ou négative, la protection sera en faveur de l'homme ou du produit.

Pour finir, il existe également les postes de sécurité microbiologique (PSM) qui sont utilisés dans les laboratoires et également dans les ZAC. Cette technologie a pour but de protéger le personnel qui manipule les agents biologiques (12). Selon le type de PSM (de I à III) la protection du manipulateur est augmentée. De plus, à partir des PSM de type II, la protection est assurée pour le manipulateur mais également pour le produit et l'environnement.

3) Traitement de l'air

Selon la norme ISO 14644-1 (13), plusieurs paramètres sont à prendre en compte concernant le traitement de l'air en ZAC.

Premièrement, cela passe par une centrale de traitement d'air (CTA). Selon les BPF (1), les CTA doivent être « conçues, construites et entretenues afin de réduire au maximum le risque de contamination croisée entre les différentes zones de fabrication et peuvent nécessiter d'être dédiées à une zone ».

Pour alimenter les ZAC, l'air envoyé doit subir un passage dans un système de filtration pour :

- d'une part empêcher l'entrée de la contamination extérieure grâce notamment aux filtres à particules aériennes à haute efficacité, plus connu sous son acronyme anglais HEPA (High Efficiency Particle Air). Ces filtres peuvent retenir 99,97% des particules de diamètre supérieur ou égal à 0,3 μ m (14).
- d'autre part, éliminer en continu la contamination produite par les opérateurs et les équipements.

Ensuite, la diffusion de l'air est une donnée très importante. L'évacuation de la contamination sera assurée, au même titre que les transferts d'air pollué vers des zones propres seront évités. Nous connaissons différents flux (10) :

- Les flux d'air dit turbulents ou non unidirectionnels
- Les flux d'air laminaires ou unidirectionnels

C'est ce dernier type de flux qui est retrouvé au sein des isolateurs (ISO 5), circulant à une vitesse homogène de 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) et permettant l'évacuation de l'air.

Un autre paramètre permettant de réduire la concentration des contaminants est le taux de brassage ou encore appelé taux de renouvellement d'air. Cela correspond au rapport entre le débit d'air soufflé et le volume de la zone considérée.

Pour terminer le paragraphe 16 de l'annexe 1 des BPF (1) évoque également la nécessité d'adapter d'autres paramètres tels que la température et l'humidité. En effet, ces paramètres jouent un rôle prépondérant dans l'environnement de la ZAC. Ces derniers seront à adapter selon les activités et produits afin d'éviter la croissance de potentiels micro-organismes.

4) Réseau d'eau pharmaceutique

L'eau, dans le milieu pharmaceutique, peut être utilisée pour diverses raisons : pour la fabrication de médicaments en tant qu'excipient, ou bien encore pour la stérilisation des équipements de production. Son utilisation est réglementée par différents textes comme les BPF ou à travers les pharmacopées (notamment américaine (USP), européenne (EP) et japonaise (JP)).

Selon l'activité en ZAC comme la fabrication aseptique ou bien pour son nettoyage par exemple, il est possible d'avoir besoin d'arrivées d'eau en ZAC. Cependant, ce sont des points stratégiques pour le développement des micro-organismes et comme déjà spécifié, ils sont exclus des ZAC de classes A et B (1).

Dans les classes inférieures, la présence d'éviers et de canalisations est possible seulement grâce à la l'existence :

- De système anti-retours entre les machines ou les éviers et les canalisations,
- D'évacuations au sol dotées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter les reflux.

Toutes les installations de traitement et de distributions d'eaux doivent être « conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée. Elles ne doivent pas être utilisées au-delà de leur capacité nominale ». (1)

Il existe aussi différents types d'eau utilisés dans ce milieu, principalement les suivantes (15) :

- L'eau purifiée vrac (EPV)
- L'eau pour préparation injectable en vrac (EPPIV)

Leurs différences résident dans la préparation et l'origine de l'eau utilisée. Chaque type doit être contrôlé et se doit d'avoir un niveau de pureté chimique et microbiologique déterminé par les pharmacopées. Leurs critères seront évalués par des mesures de conductivité (minéralisation de l'eau), de Carbone Organique Total (COT), ou d'Ozone par exemple. (16)

5) Les flux en ZAC : le personnel et le matériel

Comme évoqué précédemment, les zones à atmosphère contrôlée sont des enceintes closes. Ce système, couplé à des différentiels de pression, requière une organisation d'accès particulière : afin de conserver ces cascades de pression, des sas d'entrées et de sorties sont nécessaires.

La partie 4 de l'annexe 1 des BPF (1) concernant les locaux, explique qu'il est nécessaire d'avoir deux types de sas : un sas spécifique pour le personnel mais également un second sas pour faire entrer du matériel et/ou substance. Ces sas doivent être clairement identifiés. Pour cela, des identifications sont mises en place. L'entrée se fait donc via des portes, qui ne devront être ouvertes simultanément puisque le maintien de la cascade de pression se fait par une ouverture alternée des salles. Ainsi, un blocage alterné de porte peut être mis en place ainsi qu'un système d'alerte visuel et/ou sonore pour éviter ce problème.



Figure 5 : *Porte d'un SAS d'accès en ZAC, entourage 1 – témoin lumineux, entourage 2 - système d'ouverture (source : personnelle)*

La figure n°5 montre un exemple de porte de sas. Cette porte se situe du côté non classé et donne sur la ZAC. L'entourage n°2 met en évidence l'identification du SAS ainsi qu'un système de blocage des portes. L'accès de ce sas est possible grâce à un badge électronique nominatif permettant ainsi d'identifier les personnes ayant ouvert la porte.

L'entourage n°1 montre l'emplacement d'un système de témoin lumineux. Il s'agit d'un témoin lumineux rouge en haut et d'un second vert en bas. Le fonctionnement se fait alors ainsi :

- Voyant rouge allumé : accès interdit
- Voyant vert allumé : accès autorisé
- Voyant rouge en clignotement : cycle de décontamination (cas des sas pour le matériel)

Premièrement, nous avons donc les sas d'entrées/sorties pour le flux personnel qui sont des vestiaires. Un comportement et une gestuelle spécifique sont à appliquer à la suite de l'obtention de formations et d'habilitations. Une tenue stérile, limitant la contamination de l'environnement est obligatoire pour les personnes souhaitant rentrer en ZAC, tout comme différentes règles de comportement sont imposées pour ne pas perturber l'environnement. Ce point sera évoqué dans la partie II.

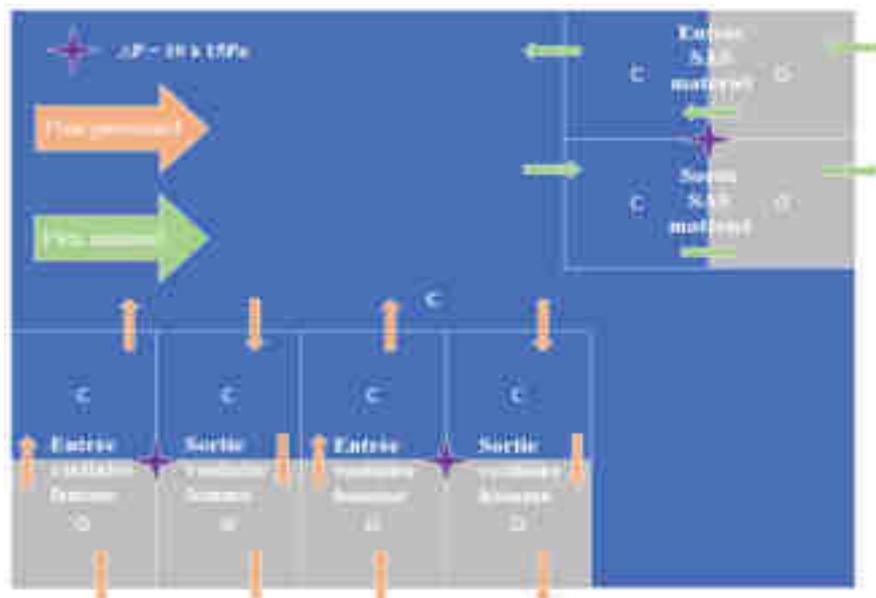


Figure 6 : Schéma des SAS d'entrée et sortie d'une ZAC (sources : personnelle)

La figure n°6 illustre de manière schématique l'organisation de vestiaires ou de sas matériels.

Les sas personnels ou vestiaires sont généralement une nouvelle fois divisés soit pour les femmes soit pour les hommes. Ils peuvent être délimités en deux zones :

- Une zone « sale » pour le déshabillage de la tenue de ville et le lavage des mains,
- Une zone « propre » pour l'habillage. Ils sont en surpression par rapport à l'extérieur et leur atmosphère contrôlée est de classe D puis de classe C.



***Figure 7 :** Exemple de banc dans un vestiaire permettant de délimiter la pièce en classe D puis C (source : personne)*

Une barrière physique comme un banc (figure n°7) permet de scinder la pièce en deux. Ainsi la personne arrive du côté de la pièce considérée classe D. Puis en passant le banc, la personne se situera dans la classe C. Le design ici permet de faciliter le passage entre les deux zones.



***Figure 9 :** Exemple d'un sas matériel (source : personnelle)*



***Figure 8 :** Chiffon aparticulaire et désinfectant présent dans un sas matériel (source : personnelle)*

Deuxièmement, les sas matériels sont spécifiquement dédiés au transfert de matériels ou de substances. Chaque élément doit être désinfecté au préalable avant leur entrée. De plus, des sas distincts entre les matières premières, les produits finis ainsi que des déchets peuvent être possibles. (1)

Dans le même principe qu'un vestiaire, un sas matériel est délimité par un marquage au sol en deux parties (figure n°9). Il y a donc une partie dite « sale » qui permet l'accès depuis l'extérieur et une partie « propre » uniquement accessible depuis l'intérieur de la ZAC. Un tapis antipoussière est également présent afin de pouvoir retirer les particules présentes sur les roues des chariots par exemple.

Avant l'introduction d'un élément en ZAC, il est aussi important de savoir si un élément similaire est déjà disponible à l'intérieur et s'il est réellement nécessaire de rentrer un nouvel élément. Si tel est le cas, une désinfection de ce dernier sera alors obligatoire. Il s'agira d'utiliser un spray désinfectant sur la totalité de la surface de l'élément. L'élément est alors placé dans le sas après pulvérisation. Lors de la fermeture des portes du sas, une temporisation s'enclenchera permettant alors au produit d'agir sur la surface de l'élément mais également à la pièce de transfert de se mettre aux mêmes pressions que la ZAC. Ainsi, à la fin de la temporisation, l'élément pourra être récupéré par la porte du sas se trouvant à l'intérieur de la ZAC.

Cette organisation permet donc une maîtrise du flux des ZAC.

C. Les sources de contamination

1) Définition d'une contamination

On définit par contamination, la présence d'un constituant (viable ou non viable) qui corrompt un environnement. La connaissance des potentielles sources de contamination est nécessaire pour la maîtrise de l'environnement de la ZAC.

On distingue deux catégories de contamination dans les ZAC :

- la contamination microbienne : ce sont des particules dites « viables », tels que les bactéries, levures ou moisissures,
- la contamination particulaire : ou particules « non viables » ou bien encore inertes, telles que les poussières. Elles peuvent également servir de vecteur aux particules viables.

Leurs origines sont diverses et citées ci-dessous.

2) L'homme

Malgré la production devenant industrialisée et automatisée, un grand nombre d'opérations comme celles de la maintenance ou celles en cours de remplissage, restent à réaliser par les opérateurs. L'intervention de l'homme reste inévitable et le contact potentiel avec le produit ou l'environnement également. Par cela, l'homme est la première source de contamination dans les zones à atmosphère contrôlée.

Premièrement, l'Homme possède une flore microbienne commensale, c'est-à-dire un ensemble de microorganismes présents naturellement sur la couche superficielle de la peau mais également dans l'organisme (17). Il peut donc être à l'origine de contamination microbienne dans les ZAC.



Figure 10: Schéma illustrant la proportion de bactéries présentes en fonction des parties du corps (18)

La proportion de microorganismes présents dans le corps humain varie en fonction de leur localisation (figure n°10). Ainsi, leur nombre varie en fonction de leur localisation (18). Il n'est donc par rare de retrouver des bactéries normalement présentes sur la peau ou les follicules pileux, du genre *Staphylococcus spp* ou bien *Corynebacterium spp* par exemple.

Deuxièmement, l'homme est à l'origine de la contamination particulaire. En effet, qu'il soit au repos ou au travers de ses activités, il émet des particules ou poussières, provenant de divers endroits de son corps (19).

Tableau 4 : Exemple du nombre de particules émises durant une activité (18)

Activité	Emission de particules de 0,5 µm/min
1 min de parole	15 000 à 20 000
Sans activité (debout ou assis)	100 000
Toux	700 000
S'asseoir sur une chaise	2 500 000
Marcher	5 000 000
Monter un escalier	10 000 000

Selon l'activité de l'homme, le nombre de particules émises peut-être plus ou moins important (tableau n°4). C'est pour cela que le personnel travaillant en ZAC doit être sensibilisé aux risques de contamination dont il est responsable et adapter son comportement en ZAC afin de limiter au maximum les contaminations.

3) L'air et les particules

Comme cité précédemment, les microorganismes nécessitent un vecteur dans l'air : ces vecteurs sont les particules inertes ou poussières.

L'air extérieur contient un taux de particules supérieur à $0,1\mu\text{m}$ de diamètre compris entre 5.10^8 à 1.10^{10} par m^3 . Un tel niveau n'est pas acceptable dans l'environnement d'une ZAC et pour la préparation des médicaments injectables stériles.

C'est pourquoi, les ZAC possèdent des centrales de traitement d'air (CTA) comme expliqué dans le paragraphe B plus haut (14). Ces systèmes permettent donc de s'affranchir de ces contaminants externes par l'utilisation des filtres à particules aériennes à haute efficacité (HEPA).

4) Les matériaux présents en ZAC

L'homme n'est pas le seul contaminant en ZAC. En effet, les équipements comme les process de fabrication (cuves, carters), les isolateurs ou les machines de remplissage peuvent être à l'origine de contaminations. L'usure des matériaux ou les mouvements mécaniques des différentes machines peuvent être des potentielles sources de contaminations.

D'autres petits matériels peuvent également être la cause de contaminations, comme :

- Des outils de maintenance, de mesure, de métrologie,
- Équipements électroniques comme des ordinateurs, téléphones ou appareils photos
- De la documentation comme des dossiers de lot ou procédure utilisés lors des activités

Ce type de matériel doit toujours être nettoyé et désinfecté avant et après utilisation.

Ainsi il existe également des éléments proscrits en ZAC : il s'agit du bois ou du carton qui sont sources de contaminations notamment pour les moisissures.

5) Prévention : le nettoyage en ZAC

Le nettoyage a pour but de maintenir l'environnement de la ZAC dans un état de propreté particulière et microbiologique compatible avec les classes d'air requises dans les salles à atmosphère contrôlée pendant leur utilisation, et pour assurer la non-contamination du produit final.

Il a pour objectif d'éliminer tout type de contamination, qu'elle soit adhérente ou non, présente sur les surfaces (20).

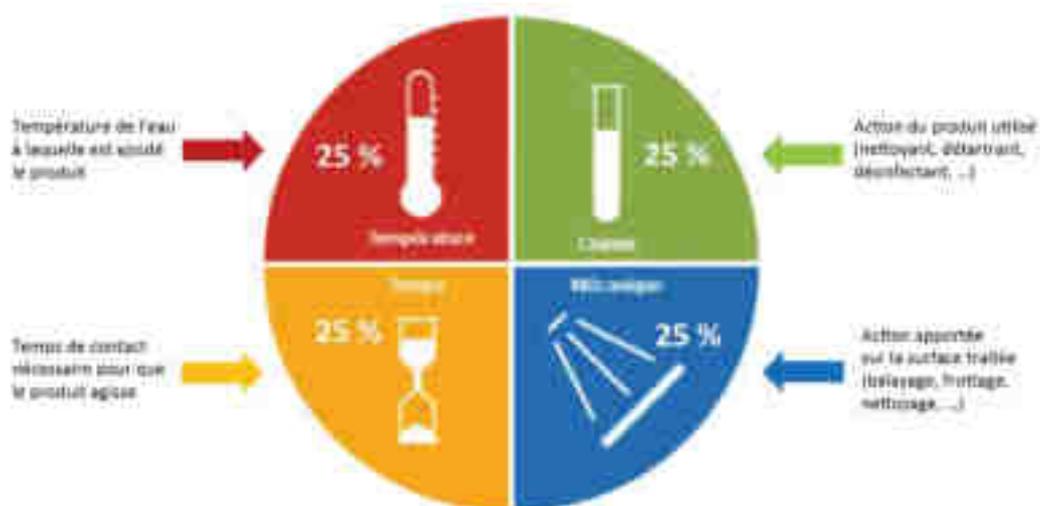


Figure 11 : Cercle de Sinner, théorie de la propreté (sources : <https://www.delcourt.fr/blog/qu-est-ce-que-le-bionettoyage-n15>)

Le Cercle de Sinner, qui est un schéma mettant en avant 4 critères nécessaires pour qu'un nettoyage soit réalisé de manière efficace : l'action mécanique, chimique, la température et le temps d'action (figure 9). L'équilibre entre les 4 facteurs a son importance : un déséquilibre mènera à un nettoyage moins efficace.

On distingue (20) :

- La décontamination (terme utilisé en salle propre), définie comme étant la réduction de la contamination en dessous d'un seuil fixé par un utilisateur donné. Cette action ne s'intéresse pas exclusivement aux microorganismes mais aux salissures ou particules de toutes sortes par exemple. Un détergent sera utilisé : mélange d'un produit chimique détergent et de l'eau de qualité pharmaceutique.
- La désinfection, visant à éliminer ou tuer uniquement les microorganismes sur une surface grâce à un désinfectant ou procédé de désinfection.

La combinaison du nettoyage (décontamination) et de la désinfection est appelée le bionettoyage (21).

Tableau 5 : 10 bonnes pratiques du procédé de maintien en propreté en salle propre et impact sur les moyens et méthodes (22)

N°	CONSIGNE	CONSEQUENCES
1	Le nettoyage est compatible avec le process et les classes de propreté particulière de la zone à traiter	Maîtrise et qualification des moyens matériels
2	Le nettoyage respecte les surfaces à nettoyer	Maîtrise du choix des produits chimiques (pas de produits corrosifs), des moyens matériels (pas d'abrasifs)
3	Le nettoyage ne doit pas étaler les souillures, ni les diluer mais les capter pour les éliminer	Maîtrise des moyens et des méthodes : limiter l'usage des soufflettes à air comprimé. Solutions liquides propres pour application et solutions liquides usagées à éliminer
4	Le nettoyage élimine plus de contaminations qu'il n'en crée (éviter les biofilms ; pour cela il faut éviter les résidus de produits et avoir un protocole adapté et maîtrisé)	Maîtrise des moyens matériels (aspirateurs à au moins 3 niveaux de filtration et filtration terminale min. HEPA, tissus d'essuyage sélectionnés), des procédés et formation du personnel
5	Le nettoyage ne crée pas de contamination croisée	Privilégier du matériel dédié et identifié par code couleur, l'usage unique pour les tissus ; précautions pour les flux de personnel et, si le matériel n'est pas dédié, ceux de matériels préalablement nettoyés, désinfectés, voire stérilisés entre deux zones
6	Le travail s'effectue de la zone la plus sensible vers la zone la moins sensible	Par exemple, de la zone de classe de propreté la plus contraignante vers celle de la classe la moins contraignante ; maîtrise des méthodes de travail
7	Le travail dans la zone propre s'effectue du plus propre vers le moins propre, du haut vers le bas (le sol étant nettoyé généralement en dernier)	Maîtrise des méthodes de travail et formation du personnel
8	Le travail s'effectue dans le sens de l'air et de la gravité, en considérant le type de flux non unidirectionnel ou unidirectionnel	Maîtrise des méthodes de travail et formation du personnel
9	Les actions de nettoyage font l'objet de procédures vérifiées/approuvées/validées	Maîtrise des méthodes de travail et formation du personnel
10	Les opérateurs de nettoyage sont correctement formés aux règles de sécurité, d'hygiène et de nettoyage ainsi qu'aux risques pour le personnel, l'activité ou encore l'environnement	Formation du personnel, habilité au travail en salle propre avec réévaluation périodique

Selon la norme NF EN ISO 14644-5 (10), différents critères sont à respecter pour tous moyens matériels utilisés en salle propre :

- Ne pas générer plus de contaminant qu'il n'en élimine
- Être facilement nettoyable/désinfectable/stérilisable (si nécessaire)

- Être adapté à la méthode employée et être compatible à l'environnement et à l'activité dans laquelle il est utilisé

Par moyens matériels, il convient de comprendre l'ensemble des équipements utilisés comme les aspirateurs, les seaux, les balais ou chariots mais également les produits consommables avec les tissus d'essuyage et les écouvillons.

Il est recommandé par les BPF d'utiliser différents types d'agents désinfectants, mais aussi un agent sporicide de manière périodique. Toutes les fréquences de nettoyage et de désinfection seront à définir au préalable. S'ajoute à cela la réalisation de contrôles de nettoyage et de désinfection mais aussi un système de traçabilité des actions.

III. Surveillance environnementale en ZAC : comment maîtriser les points clefs de contamination

A. La stratégie de l'analyse de risque : mise en place d'un système de maîtrise environnementale

1) Principe d'une analyse de risque

Selon le dictionnaire, le risque est défini comme « (une) possibilité, probabilité d'un fait, d'un évènement considéré comme un mal ou un dommage » ou bien comme « (un) danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé ».

L'ISO/Guide 73:2009 « Management du risque – Vocabulaire », donne la formule suivante :

$$\text{Risque} = \text{Fréquence} \times \text{Gravité}$$

Ainsi le risque résulte de la combinaison entre la fréquence (ou la probabilité de survenue d'un danger) et sa gravité (appelée aussi criticité). Celui-ci sera alors d'autant plus important si l'un de ces deux facteurs est élevé.

De manière générale, différents types de risques existent. Ceux de l'industrie pharmaceutique sont considérables et présents tout au long de la fabrication d'un médicament (22):

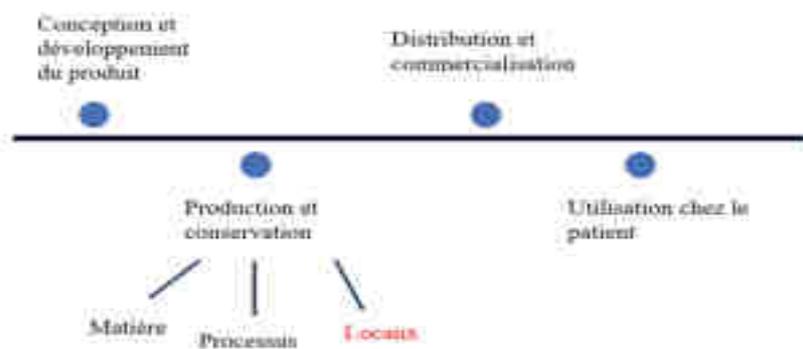


Figure 12 : Schéma des possibles sources de risques dans l'industrie pharmaceutique (source : personnelle)

L'analyse de ces risques va permettre d'identifier chaque danger lors des différentes étapes de fabrication. Elle prendra en compte :

- La fréquence ou la probabilité de survenue des dangers,
- La gravité,
- Le moyen de détection.

Différentes méthodologies sont applicables. En se référant à l'ICH Q9 du Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, nous avons par exemple :

- L'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) ou Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA),
- L'Arbre des Défaillances,
- L'Analyse des Risques et maîtrise des Points Critiques ou Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP),
- L'Analyse des Risques et d'Opérabilité ou Hazard Operability Analysis (HAZOP),
- L'Analyse Préliminaire des Risques.

Ces dernières sont également citées et conseillées par la norme ISO 14644-2 qui concerne la surveillance des salles propres (10). Le choix de la méthode est alors propre à l'entreprise mais il sera cohérent d'utiliser celle qui sera le plus adaptée aux activités internes (tableau n°6).

Tableau 6 : Présentation des différentes méthodes d'analyses de risques (sources : BPF)

	Objectifs	Principes	Principales étapes	Applications
AMDEC	Identification et appréciation des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité	Cotation des risques relatifs à chaque mode de défaillance selon leur gravité, leur occurrence et leur détectabilité	1 – Préparation 2 – Identification et analyse des défaillances 3 – Cotation de la criticité et hiérarchisation des défaillances 4 – Mise en place et suivi d'un plan d'action	Application aux défaillances et risques associés aux processus de fabrication
Arbre des Défaillances	Evaluation des défaillances possibles des systèmes	Etablissement des liens entre les défaillances et leurs principales causes imputables	1 – Identification de la défaillance 2 – Analyse du système 3 – Réalisation de l'arbre de défaillance comprenant l'évènement sommet (défaillance), des événements intermédiaires (causes) et des connecteurs logiques	Utilisation dans le cadre d'enquête sur des réclamations ou des dérives
HACCP	Approche systémique, proactive et préventive destinée à garantir la fiabilité, la sécurité et la qualité d'un produit	Identification des points de contrôle critiques d'un procédé	1 – Analyse des dangers et identification des mesures préventives à chaque étape du processus 2 – Détermination des points de contrôles critiques 3 – Etablissement des limites critiques 4 – Création d'un système de surveillance des points de contrôles critiques 5 – Elaboration d'actions correctives 6 – Mise en place d'un système de vérification de l'efficacité 7 – Mise en place d'un système d'enregistrement	Identification et gestion des risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique
HAZOP	Evaluation des risques liés à la sécurité des procédés	Identification et analyse des dérives potentielles des procédés	1 – Définition des mots clés 2 – Association des mots clés aux paramètres pertinents d'un processus 3 – Identification et analyse des dérives potentielles 4 – Détermination des moyens de détection et des barrières de sécurité (prévention de l'occurrence et de la gravité) 5 – Elaboration et mise en place d'actions correctives	Application aux procédés de fabrication, aux équipements et aux locaux de production
Analyse Préliminaire des Risques	Identification des dangers, des situations de risques ou des événements susceptibles de générer des dommages et de leur probabilité d'apparition	Outil d'analyse basé sur l'expérience et la connaissance d'un risque ou d'une non-conformité	1 – Identification de l'éventualité d'apparition d'un risque 2 – Evaluation quantitative des conséquences possibles sur la santé publique 3 – Hiérarchisation des risques selon leur gravité et probabilité d'apparition 4 – Identification des mesures correctives	Application à la conception de locaux, de procédés ou de produits

2) Définition d'un plan de surveillance environnementale

Selon les BPF (1), les ZAC doivent être contrôlées de manière continue lorsque ces dernières sont en activité. La surveillance doit se faire d'un point de vue microbiologique et mais aussi particulière.

Pour se faire, un plan de surveillance doit donner les directives suivantes : le type de mesurages à réaliser, l'emplacement ainsi que sa fréquence de prélèvement. Il faut aussi déterminer les niveaux de concentrations de microorganismes acceptables, dans l'air et en surface, et ceux dont il ne faut pas dépasser (23). On parle alors de :

- Niveaux d'alerte, inférieurs aux limites d'action. Ils sont définis par l'utilisateur sur base d'une analyse de risque et/ou d'historique des tendances. Si ces derniers sont franchis, cela alerte d'une potentielle dérive par rapport aux spécifications attendues. Une surveillance particulière doit être mise en place.
- Niveaux d'action, cités dans la première partie de ce travail, qui sont donnés par les BPF et reprises dans les normes. Dès leur dépassement, une intervention immédiate est requise. La cause doit être recherchée et la mise en place d'une action corrective doit être établie.

3) Les prélèvements de surfaces

Ces prélèvements ont différents objectifs :

- Vérifier la bonne application des procédures de nettoyage et de désinfection.
- Evaluer le niveau microbiologique d'une zone.
- Potentiellement renforcer la surveillance d'une zone.

Pour la mesure de la contamination en surface, les normes recommandent l'utilisation de dispositifs de prélèvement qui aboutissent uniquement à des méthodes d'analyses microbiologiques par culture.

Le choix de la méthode de prélèvement sera en fonction de divers facteurs à prendre en considération :

- le type de particules à prélever,
- la sensibilité des particules viables,
- la concentration attendue en particules viables dans la zone étudiée,
- l'accessibilité aux zones à contrôler,
- la rugosité des surfaces ...

Pour les prélèvements de surfaces, il y a deux types existants (23):

Le **contact direct par empreinte** : il s'agit d'appliquer une boîte de contact (ou Pétri) de 55 mm de diamètre. Elle est remplie d'un milieu de culture gélosé approprié dont le ménisque assure le contact avec la surface à prélever. Ce dispositif est utilisé pour les surfaces lisses et plates. Pour avoir un prélèvement standardisé et répétable, un applicateur est utilisé afin d'exercer une pression de l'ordre de 25 g/cm³ pendant une durée de 10 secondes (figure n°11 et 15).



Figure 14 : Boîte de Pétri (source : personnelle)



Figure 15 : Applicateur de boîte de contact, vue de dessus (source : personnelle)



Figure 13 : Applicateur de boîte de contact, vue de dessous (source : personnelle)

De plus, cette technique est aussi utilisée pour les prélèvements sur le personnel. Dans le cadre de leur formation pour l'entrée en ZAC, ou bien dans l'objectif de contrôler les compétences d'habillage, il est possible d'utiliser des boîtes de contacts et ainsi de prélever certains endroits de la tenue des opérateurs. Cela permet donc de vérifier si l'habillage est conforme. Le personnel qui dépasse fréquemment les niveaux microbiologiques établis doit faire l'objet d'une investigation et être interdit de travailler. Des marches à suivre doivent alors être définies en vue d'une nouvelle formation et d'une requalification.

Le **contact indirect par écouvillonnage (ou éponge)** : cette méthode est destinée aux prélèvements des surfaces irrégulières ou difficiles d'accès (figure n°16). Il s'agit de réaliser des stries parallèles

rapprochées sur la surface tout en tournant l'écouvillon lentement, puis de réaliser la même méthode mais dans le sens perpendiculaire au précédent. A la fin, l'écouvillon sera placé sur un milieu de culture.



Figure 16 : Exemple d'un prélèvement par écouvillonnage sur une poignée de porte (source : <https://shop.sanipousse.com/DO62-sanitest-1er-equip-etuve-divers-60-tests>)

Pour ces deux types de prélèvements, il s'agira ensuite de nettoyer la zone prélevée à l'aide d'un désinfectant pour éliminer le milieu de culture résiduel.

Concernant la réglementation, les seuils d'alerte et d'action ont été évoqués dans la partie I, au tableau n°3.

4) Les prélèvements d'air

La présence de la centrale de traitement d'air en ZAC permet de maîtriser la contamination dans l'air ou aérobiocontamination. Dans ce sens, les prélèvements d'air microbiologiques ont pour objectif d'estimer une charge microbienne de l'air à un instant donné et par la même occasion de rechercher une potentielle source de biocontamination.

Il existe deux catégories de dispositifs de prélèvements d'air (23) :

Les **préleveurs passifs** (ou boîtes de sédimentation) : cette technique consiste à placer une boîte de Pétri d'une dimension de 90 mm, ouverte sur la surface concernée. Les microorganismes seront collectés, par gravité, dans le milieu de culture gélosé. Lors de la fabrication de médicaments stériles, il est indispensable d'exposer ces boîtes pour une durée maximum de 4h. De plus, avant utilisation de ces dernières, il est recommandé de les tester : en effet, il faut évaluer le temps idéal de prélèvement. Un temps d'exposition trop long peut finir par dessécher le milieu de culture et a contrario un temps d'exposition trop court peut amener à des résultats sous-estimés.

Les **préleveurs actifs** : plusieurs méthodes de prélèvements existent en fonction de la technologie utilisée pour collecter les microorganismes, et du type d'échantillon récupéré (tableau n°7).

Tableau 7 : Familles de méthodes de prélèvements d'air (sources : ASPEC)

Méthode	Principe	Avantages/Inconvénients
Impaction à travers un crible (ou une grille)	Aspiration d'air, au travers d'un crible, avec impaction des micro-organismes sur le milieu de culture	Facilité d'utilisation
Impaction à travers une fente	Aspiration d'air au travers d'une fente qui se déplace sur le milieu de culture	Prélèvement de longue durée Utilisation au point de remplissage d'une ligne
Impaction par centrifugation	Aspiration, à grande vitesse, par une turbine à ailettes avec projection des micro-organismes sur un ruban de milieu de culture	Maniabilité Consommables spécifiques
Filtration	Aspiration d'air au travers d'une membrane de gélatine. Celle-ci est ensuite déposée aseptiquement à la surface du milieu de culture ou en milieu liquide	Modèle avec tête de prélèvement séparée (intérêt pour le contrôle microbiologique de l'air d'un isolateur) Temps et débit de prélèvement déterminés avec précision Utilisable pour des milieux faiblement contaminés
Barbotage en milieu liquide (impinger)		Peu utilisée en environnement maîtrisé

La méthode la plus utilisée est celle par impaction sur milieu de culture. Elle impose une durée courte d'échantillonnage et la méthode culturale d'analyse microbiologique (soit l'incubation puis le dénombrement et/ou identification des colonies). Au contraire, la méthode par filtration a recours à différentes méthodes d'analyse microbiologique : il faut reprendre la membrane filtrante en milieu liquide mais également faire des dilutions successives de l'échantillon. Les temps de prélèvements seront alors plus longs et il faudra garantir que la méthode n'a pas altéré la viabilité des micro-organismes.

Il existe également la méthode par barbotage en milieu liquide. Cette dernière permet d'éviter le risque de dessiccation de l'échantillon car les micro-organismes sont placés dans le milieu liquide.

Concernant la réglementation, les seuils d’alerte et d’action ont été évoqués dans la partie I, au tableau n°3.



***Figure 17** : Exemple de biocollecteur d'air (source : personnelle)*

La figure n°17 montre un exemple de biocollecteur utilisé en ZAC afin de réaliser un prélèvement d’air actif. Une gélose est alors posée sur le dessus de l’appareil et l’aspiration se fera au travers d’un crible. Ce type d’appareil a l’avantage d’être portable et programmable pour prélever un volume connu d’air.

5) Surveillance ou monitoring des salles en ZAC

Pour permettre de suivre les conditions environnementales des zones à atmosphère contrôlée, un système de monitoring environnemental, ou Environmental Monitoring System (EMS) peut être mis en place. En temps réel, le système recueille de manière continue les différents paramètres environnementaux tels que : la température, la pression, l’hygrométrie et bien entendu le comptage particulaire. Ainsi, si des potentielles dérives venaient à apparaître, ce type de système permet de détecter et d’éviter de futures possibles non-conformités (20). Il fonctionne de manière indépendante, sans lien avec les CTA ou les filtres HEPA par exemple.

Selon des seuils définis à l’avance (niveau alerte et niveau action), le système pourra générer des alarmes lorsqu’il recueillera un dépassement de ces derniers. Les alarmes peuvent être visuelles et/ou informatiques puis seront enregistrées sur le long terme. Ces alarmes doivent être accessibles via des bases de données à tout moment et peuvent être disponibles sous forme de rapports (hebdomadaire par exemple).

Cet outil est en constant progrès et présente des avantages indéniables. En effet, les défaillances d'un équipement peuvent être détectées mais également les pratiques ou conditions qui tendent à faire augmenter différents paramètres au-delà des seuils définis (comme un nettoyage déficient).

6) Réévaluation des contrôles et des seuils de manière annuelle

Les résultats de chaque échantillon de surveillance environnementale au sein de la zone critique de traitement pendant la période de fabrication doivent être comparés aux niveaux d'alerte et d'action établis avant la libération des lots (évoqués dans le paragraphe 2).

L'impact de chaque excursion sur la qualité des produits doit être évalué. Il existe des résultats hors spécifications ou OOS (out of specification) et des résultats hors des tendances ou OOT (out of trend).

Les données environnementales (tant le nombre que le type de souches microbiennes) doivent être analysées régulièrement afin de dégager des tendances. Un rapport de tendances présentant brièvement toutes les tendances et les observations environnementales doit être publié à intervalles fixes. Il convient d'inclure aux rapports de tendances les données générées en fonction de l'emplacement, de l'équipe, de la chambre, de l'opérateur ou d'autres paramètres. Lorsqu'elle s'avère nécessaire par les excursions et/ou par les données de tendances, une investigation doit être lancée.

B. Le personnel : l'élément clef à contrôler

1) La formation

Afin que le personnel évolue de manière consciencieuse au sein d'une ZAC, il est impératif de lui donner les connaissances nécessaires sur l'environnement. Le niveau de formation sera alors établi en fonction de la criticité de la fonction du personnel et de la zone dans laquelle il travaille en ZAC.

De ce fait, des formations quant aux comportements, à la gestuelle et à l'habillement sont à dispenser à ces derniers. De plus, de manière à donner du sens à ces pratiques, il est important d'apporter un minimum de connaissances sur la microbiologie et son impact dans la fabrication de médicaments stériles. L'annexe 1 des BPF cite des formations comprenant « des éléments de base de la microbiologie et de l'hygiène, les pratiques en salle propre, la maîtrise de la contamination, les techniques aseptiques, la protection des produits stériles (..) les impacts potentiels pour la santé ».

La mise en place de modules de formations théoriques ainsi que des modules pratiques sont à appliquer : il est primordial d'évaluer les compétences acquises suite à ces formations, mais aussi de contrôler de manière régulière et continue les connaissances et pratiques sur le terrain. Des audits internes ou des prélèvements à fréquences régulières sur les tenues de ZAC, peuvent être déployés.

Bien entendu, l'ensemble des données doit être inscrit dans des procédures et consultable à tout moment.

2) Le comportement et la gestuelle

Le point 7.18 de l'annexe 1 des BPF (1) explique que la gestuelle doit être lente, mesurée et méthodique. Aussi, pour réduire au maximum l'entrée des contaminants en ZAC, le personnel se doit d'avoir une hygiène irréprochable. Cela passe bien évidemment par l'hygiène personnelle, mais aussi par la manifestation auprès des supérieurs hiérarchiques d'une quelconque maladie ou infection. A cela, s'ajoute l'interdiction du port de bijoux ou de maquillage. Cependant, la tenue vestimentaire et l'habillement sont des éléments essentiels que l'on expliquera plus bas.

En complément de ces dispositions, des consignes spécifiques au comportement et à la gestuelle sont à respecter pour limiter l'arrivée de contaminants extérieurs (24):

- Ne pas courir, toucher les murs ou les autres membres du personnel, s'allonger sur le sol ou disposer du matériel à même le sol ; manger, boire, mâcher est interdit.
- Le maintien des pressions des salles passe par le fait de garder les portes fermées et de s'assurer de ne pas être trop nombreux au sein d'une même salle. Des voyants lumineux sont présents au niveau des portes permettant d'autoriser l'accès ou non aux salles.
- Si une activité salissante est à réaliser, une combinaison supplémentaire jetable doit être mise. De même si un gant venait à se trouer suite à une intervention maintenance par exemple, il sera à changer immédiatement.
- L'entrée de matériel comme le bois ou le carton sont interdits : ces matériaux sont propices au développement de microorganismes.

Également, il faut éviter les déplacements inutiles et la communication entre le personnel.

3) L'entrée en ZAC : les différents éléments de tenues

La tenue vestimentaire utilisée en ZAC est un élément primordial. L'homme étant le contaminant principal, la tenue vestimentaire est un moyen de protection de l'environnement et du produit, mais également du personnel lui-même. Un des critères importants est que cette tenue ne doit pas générer d'elle-même des fibres ou particules (25). Pour cela, la conception doit être documentée et le choix des matières sera essentiel.

Il existe des entreprises spécialisées, qui sont employées par des industries pharmaceutiques et qui ont la charge de la gestion et l'approvisionnement des tenues. Ces entreprises sont amenées à respecter les directives imposées par les BPF ainsi que par la norme ISO 14644-5. Ainsi, les principales caractéristiques et propriétés d'une tenue vestimentaire sont (25):

- Le niveau de performance en ZAC : le textile doit être résistant à l'activité et au milieu dans lequel il évolue. Ainsi, il ne doit pas générer de particules ou de fibres, mais aussi résister à la colonisation des bactéries ou champignons par exemple.
- La matière : elle doit être stable dans le temps car les tenues sont réutilisables. De ce fait, elles seront nettoyées et stérilisées (par autoclavage à la chaleur ou aux rayonnements ionisants) avant chaque utilisation.
- L'adaptabilité : les tenues doivent être modulables selon les morphologies du personnel mais également confortables.

A l'heure actuelle, les fibres synthétiques comme le polyester, sont les plus utilisées car elles répondent aux précédents différents critères. (25)

La gestion des tenues par des entreprises spécialisées permettra aux industries pharmaceutiques (25) :

- De posséder un stock à disposition : de multiples tailles de tenues, de surbottes, de gants.
- D'assurer les livraisons et approvisionnements : un cahier des charges est prédéfini pour répondre aux besoins. La figure n°18 est un exemple de chariot de transport pour les tenues de ZAC.

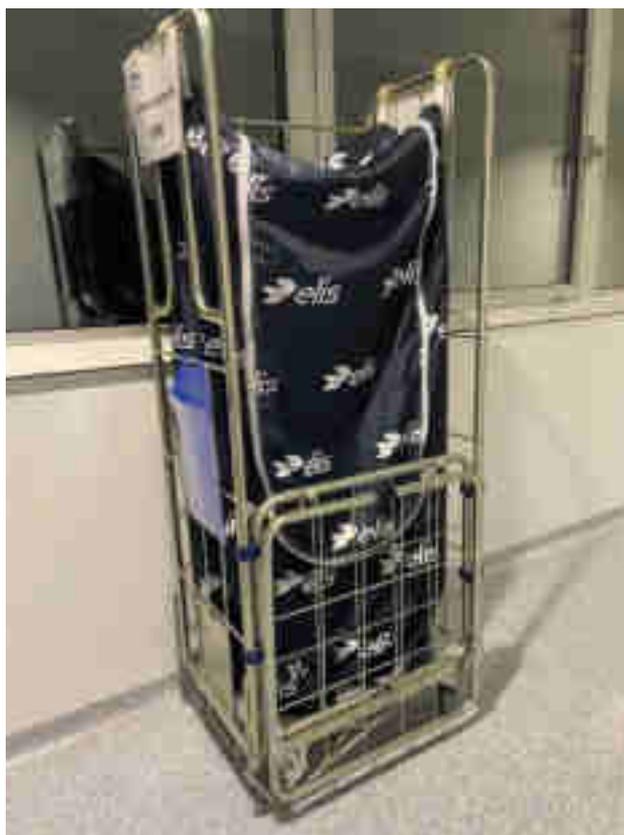


Figure 18 : Exemple de chariot de transport des tenues de ZAC (sources : personnelles)

- Le nettoyage et autoclavage des tenues : selon la matière de la tenue utilisée, des études seront réalisées et communiquées aux industriels pharmaceutiques. Celles-ci apporteront les

informations nécessaires quant aux procédés de nettoyages, d'autoclavages et de contrôles réalisés afin d'assurer la conformité des tenues.

- Le conditionnement des vêtements, la traçabilité et l'identification : chaque élément doit être identifié par un numéro/code si besoin, d'une date de péremption et bien entendu emballé pour assurer la stérilité. Le nombre de sachet d'emballage dépendra de la ZAC où les vêtements seront utilisés.



Figure 20 : Exemple d'emballage d'une tenue ZAC (sources : personnelles)



Figure 19 : Exemple d'identification de date de péremption et de témoin de stérilisation (source : personnelle)

Les exemples des figures n°20 et 19 permettent d'illustrer un emballage d'une tenue avant son utilisation. Il s'agit d'une double sachet pelable où figurent les étiquettes d'identification et la date de péremption. Un témoin de stérilisation est également présent sur la droite : ce dernier a changé de couleur et permet d'attester du fait que la tenue a été autoclavée.

4) L'entrée en ZAC : l'habillement et les SAS

Pour accéder à la ZAC, il faut tout d'abord en avoir l'autorisation. En effet, l'accès est contrôlé et seul le personnel habilité pourra avoir accès via les SAS en ZAC. Selon les classes de ZAC et les activités, les exigences ne sont pas les mêmes.

Les vêtements personnels sont interdits.

Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous selon les BPF (1) :

Tableau 8 : Exemples de règles d'habillages en ZAC (sources : BPF)

Classe	Cheveux	Visage	Mains	Vêtements	Chaussures
A/B	Cagoule enfermant totalement la chevelure, reprise dans le col de la veste	Masque Couvre-barbe s'il y a lieu	Gants stériles non poudrés, en caoutchouc ou plastique, passant par-dessus les manches	Vêtement protecteur propre et stérile Tissu ne libérant pratiquement ni fibres ni particules, et ne retenant pas les particules émises par l'opérateur	Bottes stériles recouvrant le bas du pantalon.
C	Charlotte	Couvre-barbe s'il y a lieu		Vêtement protecteur adapté, serré aux poignets et à col montant Tissu ne libérant pratiquement ni fibres ni particules	Chaussures ou couvre-chaussures adaptés
D	Charlotte	Couvre-barbe s'il y a lieu		Vêtement protecteur normal	Chaussures ou couvre-chaussures adaptés

- Classe D : Les cheveux et le cas échéant, la barbe, sont couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont à porter. Des mesures appropriées sont prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la ZAC.

- Classe C : Les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache, sont couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures adaptés sont à porter. Le tissu ne libère virtuellement pas de fibre ou de particule.

- Classe A/B : Une cagoule enferme totalement les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule est reprise dans le col de la veste ; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes. Des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées sont à porter. Le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère virtuellement ni fibre ni particule, et retient les particules émises par l'opérateur.

Toutes ces règles sont à appliquer à n'importe quelle personne souhaitant entrer en ZAC : le personnel travaillant en ZAC de manière permanente, régulière ou ponctuelle mais aussi pour les personnes non habilitées à entrer de manière autonome, comme dans le cas de visites ou d'audit.



Figure 22 : Exemple de tenue vestimentaire au sein d'une ZAC A/B (sources : personnelles)



Figure 21 : Exemple de gants utilisés en ZAC (sources : personnelles)



Figure 23 : Exemple de surbottes utilisées en ZAC A/B (sources : personnelles)

Ci-dessus, différents exemples permettant d'illustrer les tenues vestimentaires pouvant être utilisées dans une ZAC A ou B (26).

En plus de l'exigence qualité, la sécurité du personnel est un autre point important. Ci-dessous, un exemple de chaussures de sécurité portées en ZAC. Les surbottes de la figure n°21 seront au-dessus de ces chaussures (illustrée en figure n°22).



Figure 24 : Exemple de chaussures de sécurité
(sources : personnelles)



Figure 25 : Exemple de lunettes utilisées en ZAC
(sources : personnelles)

Pour finir, la figure n°23 est un exemple de lunettes pouvant être utilisées en ZAC. D'autres modèles existent et peuvent être également adaptées à la vue du personnel.

5) Le contrôle de l'habillement

Prenons l'exemple de l'habillement du personnel de ZAC de classe C. Il s'agit de poser le contexte pour évaluer au mieux tous les critères :

- La tenue se compose : d'une charlotte, d'une casaque, de chaussettes, d'une combinaison, de surbottes stériles adaptées, de gants stériles et de lunettes de protection non stériles.
- L'activité de ce personnel : localisée au niveau de machine de remplissage. Le risque de contamination du produit par l'opérateur est principalement lié aux zones du haut du corps.

Le monitoring du personnel doit être basé sur une évaluation des risques liés au produit et aux surfaces en contact avec le produit, selon le process de fabrication.

Le contrôle du personnel permet de réaliser un suivi du respect des procédures d'habillement et de bons comportements en ZAC. Il sera demandé lors de la qualification initiale à l'habillement ainsi que de manière périodique.

Pour chaque étape d'habillement, les zones à risque de contamination sont identifiées afin de définir les emplacements à prélever lors de la qualification des opérateurs à l'habillement.

ETAPE 1 :

L'opérateur est vêtu d'une charlotte, d'une casaque de ZAC, de chaussettes disponibles en ZAC et de chaussures de sécurité dédiées au travail en ZAC. La combinaison est mise autour du cou grâce à une sangle. Il aura également mis des gants stériles avant manipulation de la combinaison. Il est à noter que pour les besoins des photos un pantalon a été porté. Selon les entreprises, les opérateurs sont en mesure de ne rien porter ou bien porter un pantalon de même type que la casaque.



Le revers stérile de la combinaison sera en contact avec la peau.

ETAPE 2 :

L'opérateur met ses bras dans les manches de la combinaison.



Pour éviter que la combinaison ne touche le sol, le bas de la combinaison est fixé aux poignées grâce à des boutons

ETAPE 3 :

L'opérateur remonte l'ensemble de la combinaison vers le haut du corps et sort les mains, au préalable gantées, des manches. Ensuite, les gants seront ajustés sur la combinaison.



Le côté extérieur de la combinaison reste protégé de potentielles contaminations.

Les 2 avant-bras : l'opérateur doit remonter les manches pour faire sortir les mains gantées.

ETAPE 4 :

L'opérateur passe la combinaison par-dessus la tête. Ainsi, il doit prendre en main une partie de la combinaison qui sera à l'extérieur (haut du dos).



Haut du dos : zone de contamination potentielle lorsque l'opérateur passe la combinaison par-dessus la tête.

ETAPE 5 :

La combinaison tombe le long du corps. L'opérateur peut ajuster la cagoule pour ramener l'ouverture au niveau des yeux en tirant doucement au niveau du cou.



Cou : zone de contamination éventuelle si l'opérateur doit ajuster la cagoule.

Le bas de la combinaison reste fixé aux poignées.

ETAPE 6 :

L'opérateur sépare les jambes en tirant de chaque côté les boutons pression.



Ventre : Zone de contamination potentielle lorsque l'opérateur sépare les deux jambes.

Bas des jambes : Zone de contamination potentielle lorsque l'opérateur prend en main le bas de la combinaison.

➔ Impact limité : cette zone se trouve dans les surbottes.

ETAPE 7 :

L'opérateur sépare les jambes des avant-bras en ouvrant les boutons pressions.



Les 2 avant-bras : Zone de contamination potentielle car l'opérateur doit séparer les boutons pressions. Il peut y avoir contact avec les avant-bras.

ETAPE 8 :

L'opérateur ferme le bas de la combinaison avec la fermeture éclair.



Aine : Zone de contamination potentielle car la fermeture est plus difficile à cet endroit.

ETAPE 9 :

L'opérateur met des surbottes et les ajuste.



Bas des jambes : Zone de contamination potentielle lorsque l'opérateur prend en main le bas de la combinaison.

→ Impact limité : cette zone se trouve dans les surbottes.

Après analyse des différentes étapes d'habillage, des potentielles zones de contaminations ont été mises en avant :

- Les 2 avant-bras
- Le ventre
- L'aine
- Le haut du dos.
- Le cou
- Les 2 gants

Ces zones seront à prélever lors d'une qualification à l'habillage. Elles permettront de s'assurer que la personne s'habille de manière conforme.

Afin de s'assurer que les bonnes pratiques d'habillage soient respectées dans le temps par le personnel déjà habilité, des prélèvements seront aussi à réaliser de manière périodique. En reprenant le profil énoncé précédemment, les zones à haut risque de contamination sont localisées en haut du corps. Par rapport aux zones critiques citées précédemment, nous pouvons établir comme prélèvements de routine :

- Les gants
- Avant-bras
- Ventre

La fréquence des prélèvements de routine peut être établie de manière mensuelle : ici les opérateurs ne sont pas en contact direct avec le produit ce qui permet de justifier que les prélèvements puissent être

réalisés de manière mensuelle. Cette fréquence peut bien entendu être amenée à changer si les tendances dérivait.

Cette analyse est appuyée par le point 7.4 de la nouvelle annexe 1 des BPF qui stipule qu'une surveillance des points tels que les gants, les avant-bras, la poitrine ou bien encore la capuche doit être réalisée de manière visuelle et microbienne à fréquence annuelle.

Une analyse de risque permet de justifier que l'ensemble des critères sont sous contrôle. En effet, la fréquence de prélèvement est complétée par des recyclages des formations par exemple. De manière annuelle, les modules de formation théoriques sont redispensés au même titre qu'une poursuite d'habilitation pratique où le personnel sera observé pour évaluer que les pratiques d'habillement soient toujours respectées. Aussi, dans le point 8.19 de la nouvelle annexe 1 des BPF, les opérations aseptiques réalisées dans le cadre des simulations de procédés aseptiques (APS) sont des opportunités d'observer les bonnes pratiques de comportement et de gestuelle du personnel.

C. Les missions du pharmacien pour assurer le maintien environnemental de la ZAC

1) Le pharmacien dans l'industrie pharmaceutique

Le pharmacien est au centre du cycle de la vie du médicament : en effet, l'ensemble des actes pharmaceutiques de sa conception, sa fabrication jusqu'à sa libération est sous la responsabilité pharmaceutique. Particulièrement en France, il est établi par le code de la santé publique (27), qu'un pharmacien responsable soit nommé pour avoir la charge du contrôle des activités du site sur lequel il exerce (28).

2) L'assurance qualité et ses missions

L'assurance qualité se définit comme « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité » (29).

Le cadre du système qualité au sein d'une entreprise sera donné par le pharmacien responsable, qui se chargera de transmettre sa politique au service de l'assurance qualité. Ce service est composé en majeure partie de pharmaciens assurance qualité, présents sur les sites de production, et qui vont permettre de garantir la bonne mise en place des procédés de fabrication selon les réglementations en vigueur.

Ce sont les pharmaciens au plus proche du terrain de production et qui vont transmettre la culture qualité au personnel sur place, et notamment en ZAC. Le pharmacien assurance qualité assure de manière directe et indirecte un rôle sur la surveillance environnementale des ZAC.

Son premier rôle est celui de formateur. Il est à noter que selon les entreprises, ce rôle peut être plus ou moins important car des services de formation spécifiques existent.

D'après les BPF, la formation est un point essentiel. Tout le personnel qui pénètre dans les zones de production doit recevoir une formation adéquate. Dans un premier temps, il s'agit de formation théorique et pratique du système de gestion de la qualité :

- La présentation des BPF
- Les bonnes pratiques de documentation

Les formations peuvent être exposées de façon théorique via des formations en salles à l'aide de diaporama ou de vidéo par exemple. Elles sont dispensées à l'arrivée du personnel mais doit être réabordées de manière continue pour s'assurer de leur efficacité.

Chaque personne possède un plan de formation qui sera en lien avec sa fiche de fonction. A partir de cela, des formations plus spécifiques sont dispensées. Le personnel qui est amené à travailler de manière plus ou moins éloignée de la ZAC aura alors une formation sur les différents points abordés dans la partie B :

- L'hygiène personnelle
- L'entrée et l'habillage en ZAC
- Le comportement et gestuelle à adopter en ZAC

Les modules de formation peuvent être considérés comme plus ou moins critiques impliquant alors des phases de formations théoriques mais également pratiques qui seront évaluées par des questionnaires notés.

Ces types de modules sont des exemples précis de ce que le pharmacien assurance qualité peut dispenser de manière initiale mais aussi en renouvellement puisque les modules doivent être réévalués pour s'assurer de leur pertinence et ainsi être redispenser au personnel.

Les missions du pharmacien en lien avec la surveillance de la ZAC se passe également au travers de :

- L'analyse des données du système de monitoring environnemental. Des rapports émis à fréquence régulière rassemblent l'ensemble des données collectées par le système de monitoring, ainsi il est possible de passer en revue l'intégralité des données pour analyser les tendances de la ZAC et détecter de potentielles dérives.

- La participation à la réalisation d'analyse de risque comme l'exemple de la partie B.
- La présence sur le terrain de production pour assurer le maintien des bonnes pratiques qualité auprès du personnel. La formation initiale n'est pas suffisante pour assurer le maintien des compétences sur le terrain. De plus, les rythmes de travail postés peuvent être sources de perturbation. C'est en cela que la présence d'un pharmacien peut assurer un cadre sur lequel les opérateurs de production peuvent s'appuyer.
- La gestion d'écart ou de non-conformité par rapport aux procédures internes : le pharmacien assurance qualité est celui qui a également la charge d'investiguer et de mettre des actions correctives en place lors de la détection de déviations.

Les missions d'un pharmacien assurance qualité sont riches, variées et résident dans la collaboration étroite avec le service de production. Les missions citées précédemment ne sont pas les seules réalisées par le pharmacien puisqu'il a la responsabilité de libérer les lots.

3) Les autres services qualité

Le service qualité d'une industrie pharmaceutique est composé de plusieurs segments où d'autres pharmaciens sont présents et peuvent être en lien direct avec la ZAC :

- Le laboratoire de microbiologie : ce service est responsable de planifier et piloter les prélèvements à réaliser en ZAC mais aussi d'analyser et interpréter les résultats obtenus. De plus, ils sont également responsables de la formation du personnel qui réalise les prélèvements de surface et d'air par exemple.
- Le service de validation : ce service a pour objectif de réaliser les différentes qualifications (initiales, opérationnelles, performances...) et les simulations des procédés aseptiques. Ils sont en lien avec le personnel de production puisque ce sont avec eux que ces missions sont réalisées.

IV. Conclusion

La fabrication de médicaments et la maîtrise de l'environnement est un véritable défi pour les industriels.

A l'heure actuelle, les autorités sont de plus en plus exigeantes en termes de qualité comme cela s'est traduit par la publication de la nouvelle annexe 1 des BPF. De plus, les industriels sont amenés à témoigner d'une maîtrise de l'environnement des zones à atmosphère contrôlée de part de multiples analyses de risques. Comme évoqué, ces dernières permettent de justifier les différentes stratégies en se basant sur le risque.

La place du pharmacien est centrale et essentielle pour les industries pharmaceutiques. Il contribue à la maîtrise de l'environnement et cela se passe également au travers de la maîtrise des principaux contaminants comme l'homme. Sa formation est un point majeur car il est aujourd'hui un acteur principal dans la vie de la ZAC.

A terme, les nouvelles technologies comme les isolateurs s'imposeront pour limiter la présence et l'intervention de l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. 2023.
2. ISO - International Organization for Standardisation. Les normes dans le monde d'aujourd'hui [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: https://www.iso.org/sites/ConsumersStandards/fr/1_standards.html
3. Organisation internationale de normalisation. NF EN ISO 17141 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Maîtrise de la biocontamination. 2020.
4. OMS. Bonnes Pratiques de Fabrication des Produits Pharmaceutiques : Grands Principes Annex 2, Technical Report Series 986. 2014.
5. Martin D. Journal officiel de la république française. 29 janv 2016;
6. European Commission. Guidelines - Annex 1 - Manufactur of Sterile Medicinal Products [Internet]. 2022 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf
7. Caduceum. Les enjeux de la mise à jour de l'annexe 1 des BPF [Internet]. 2022 [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.caduceum.fr/2022/06/22/les-enjeux-de-la-mise-a-jour-de-lannexe-1-des-bpf/>
8. Mallet JD, VERGE M. La Vague n°75 - Annexe 1, Inspection visuelle, procédés aseptiques, production responsable. oct 2022;17,18.
9. Sierakowski D. « Répartition aseptique sous Isolateur ou open RABS ? ». La vague n°33. févr 2012;1 à 5.
10. Organisation internationale de normalisation. NF EN ISO 14644-2 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 2: Surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulaire de l'air. 2015.
11. Technologies Barrières - STERIGENE [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://sterigene.com/expertises-normes-et-referentiels-pharmaceutiques/technologies-barrieres/>
12. Kaptitude. Le poste de sécurité microbiologique (PSM) [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.kaptitude.com/le-poste-de-securite-microbiologique/>
13. Organisation internationale de normalisation. NF EN ISO 14644-1 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1 : Classification de la propreté particulaire de l'air. 2016.
14. AFNOR. NF EN 1822-1 : Filtres à air à haute efficacité (EPA, HEPA et ULPA) - Partie 1 : classification, essais de performance et marquage. 2019.
15. Aubert ASG, Neri R, Chancel O. Eau pour préparations injectables en vrac, Ses productions, ses coûts. Une étude de cas axée sur la qualité microbiologique. 2019;

16. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2018 [cité 6 août 2022]. La mesure en continu dans l'eau à usage pharmaceutique (EUP). Disponible sur: <https://www.a3p.org/la-mesure-en-continu-dans-leau-a-usage-pharmaceutique-eup/>
17. Jean-Pierre H. Bactéries pathogènes et environnement [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI10/IDE/JNI2010-IDE-Jean_Pierre.pdf
18. Boutant E. Zones à Atmosphère Contrôlée & Habillage (ses tenues). 2022.
19. OURGAUD P. Maîtrise des conditions aseptiques des opérations de remplissage en ZAC conventionnelle : Application à la fabrication de vaccins [Internet]. Toulouse; 2016. Disponible sur: <https://docplayer.fr/72189163-Universite-toulouse-iii-paul-sabatier-faculte-des-sciences-pharmaceutiques-these-pour-le-diplome-d-etat-de-docteur-en-pharmacie.html>
20. ASPEC. Le livre blanc de la maîtrise de la contamination et des salles propres. Avril 2021.
21. Delcourt [Internet]. 2023 [cité 30 avr 2023]. Qu'est-ce que le bionettoyage ? Disponible sur: <https://www.delcourt.fr/blog/qu-est-ce-que-le-bionettoyage-n15>
22. MERLEN C. Gestion et maîtrise des risques des procédés de fabrication : le cas de l'industrie pharmaceutique [Internet]. Lille 2; 2017 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Mem_ILIS/2017/LIL2_SMIS_2017_029.pdf
23. ASPEC. ASPEC, La biocontamination : Salles propres, environnements maîtrisés & zones de confinement,. 2008.
24. Nande P. Approche formative des comportements et de la gestuelle en ZAC [Internet]. 2012 [cité 15 août 2022]. Disponible sur: https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2012/02/article_scientifique_vague33_0pdf_articles_33pdf3.pdf
25. ASPEC. Les tenues : vêtements et accessoires. 2010. (Salles propres & environnements maîtrisés).
26. Elis. Vêtements Cleanroom, combinaisons ZAC [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.elis.com/fr/elis-cleanroom/combinaison-alaskar-solution-avec-une-fermeture-glissiere-de-jambe-jambe-modele>
27. Fiche Métier : Pharmacien Responsable • CDG Conseil [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cdgconseil.com/fiche-metier-pharmacien-responsable/>
28. Ordre national des pharmaciens. Pharmacien responsable & pharmacien responsable intérimaire. Essent Sect B. juill 2017;(Numéro 1).
29. Organisation internationale de normalisation. ISO 9000-2015 : Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire. 2015.



Université de Strasbourg

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : DORSCHNER

Prénom : Sarah

Née le 17/01/1996 à SAVERNE

LE ROLE DU PHARMACIEN ASSURANCE QUALITE DANS LA MAITRISE DE L'ENVIRONNEMENT DES ZONES A ATMOSPHERE CONTROLEE

Date et lieu de la soutenance : 20 juin 2024 à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

RÉSUMÉ

La production de produits pharmaceutiques est aujourd'hui encadrée par différentes exigences réglementaires, décrites dans de multiples ouvrages comme les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Concernant les médicaments stériles, il est important de prendre en considération l'environnement de production. En effet, ce dernier est appelé zone à atmosphère contrôlée (ZAC) et doit être conçu pour protéger la fabrication des produits pharmaceutiques contre de potentielles contaminations. Aussi, de multiples acteurs interviennent dans la fabrication des produits de santé mais aussi dans la gestion et la maîtrise de l'environnement de production : il s'agit des pharmaciens. Ils sont présents dès l'origine du médicament et son développement, jusqu'à sa commercialisation.

Today, the production of pharmaceutical products is governed by a range of regulatory requirements, described in numerous publications such as Good Manufacturing Practices (GMP). In the case of sterile drugs, it is important to consider the production environment. This is known as a controlled atmosphere zone and must be designed to protect the manufacture of pharmaceutical products from potential contamination. Many players are involved in the manufacture of healthcare products, but also in the management and control of the production environment: pharmacists. They are involved from the very beginning of a drug's development, right through to marketing.

MOTS CLÉS

INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE – ZONES A ATMOSPHERE CONTROLEE – ENVIRONNEMENT – GESTION - PHARMACIEN – FORMATION

Directeur de Thèse : Dr. BOUTANT Emmanuel