



**HAL**  
open science

**La classification de propreté particulaire et la  
qualification des zones à atmosphères contrôlées :  
exemple d'un site de production de médicaments stériles  
injectables**

Régis Callewaert

► **To cite this version:**

Régis Callewaert. La classification de propreté particulaire et la qualification des zones à atmosphères contrôlées : exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01232245

**HAL Id: dumas-01232245**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01232245>**

Submitted on 23 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année

2015

N°

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 9 juillet 2015

par

*Callewaert Régis*

Né le 04/10/1987

à Mont Saint Aignan

***La classification de propreté particulière et la  
qualification des zones à atmosphères contrôlées :  
exemple d'un site de production de médicaments  
stériles injectables***

Président du jury : *Vérité, Philippe, Professeur de Chimie Analytique à  
l'Université de Rouen*

Membres du jury : *Favennec, Loïc, Professeur de Parasitologie à  
l'Université de Rouen*

*Escarra, Stéphane, Docteur en Pharmacie, Expert  
Assurance Qualité Stérilité chez Aspen Notre-Dame  
de Bondeville*

## Remerciements

Je remercie M. Philippe Vérité d'avoir accepté d'être président de cette thèse.

Je remercie également M. Loïc Favennec d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Je remercie M. Stéphane Escarra d'avoir été mon maître de stage et de m'avoir donné cette opportunité d'intégrer un site tel que celui de NdB. Merci pour tes conseils, ton implication, ta bonne humeur.

Je remercie Mme André pour ces conseils avisés et son soutien

Merci à mes amis d'avoir toujours été présents : Bertrand, Gautier, Alex, Constance, Pierre et bien d'autres, sans oublier Oliv et Kéké.

Merci à ma binôme de cours Alix, sans qui la 4<sup>ème</sup> année aurait été beaucoup moins fun. Que dire de Vincent, nous nous suivons depuis le collège, j'espère qu'on va continuer comme ça encore longtemps.

Un très grand merci à ma famille qui me soutient depuis toujours et plus particulièrement mes parents sans qui je ne serais pas arrivé jusque-là. Merci, merci, merci.

Et enfin mille mercis à Marlène qui m'accompagne et me soutient jour après jour et je l'espère pour encore longtemps.

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I. MEDECINE</b>
--------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
M. Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET- BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépat – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie-Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b>	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
M. Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
M. Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II. PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mlle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique



M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
M. Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

M. Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
M. François <b>HALLOUARD</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
M. Souleymane <b>ABDOUL-AZIZE</b>	Biochimie
Mme Maïté <b>NIEPCERON</b>	Microbiologie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
M. Jean-Louis <b>PONS</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III. MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M.. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

M.. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M.. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M. Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

M. Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (Groupe ADEN)
M. Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
M. Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

# Table des matières

Table des matières .....	1
<b>Table des figures</b> .....	4
<b>Table des tableaux</b> .....	5
Glossaire.....	6
Introduction .....	7
1. Fabrication de médicaments .....	9
1.1. Généralités.....	9
1.2. Fabrication de médicaments injectables stériles.....	10
1.2.1. Médicaments injectables .....	10
1.2.2. Stérilité .....	11
1.2.3. Médicaments fabriqués sur le site de Notre Dame de Bondeville.....	12
1.2.4. Stérilisation terminale .....	13
1.2.5. Répartition aseptique .....	13
1.2.6. Contamination .....	14
1.2.6.1. Source de contamination .....	14
1.2.6.2. Source de contamination rencontrée en ZAC .....	16
1.2.6.3. Maîtrise de la contamination.....	19
1.3. Locaux de fabrication : les Zones à Atmosphère Contrôlée .....	21
1.3.1. Objectifs visés par les ZAC.....	21
1.3.2. Généralités sur les ZAC .....	23
1.3.2.1. Les différentes classes rencontrées .....	23
1.3.2.2. Conception et fonctionnement des ZAC .....	24
1.3.2.3. Accès aux ZAC .....	25
1.3.2.4. Traitement de l'air en ZAC.....	26

1.3.2.5.	Surveillance .....	27
1.3.2.6.	La place de l'isotechnie .....	28
2.	Qualification & validation.....	30
2.1.	Définitions .....	30
2.2.	Champ d'application de la qualification .....	31
2.3.	Pourquoi qualifier ? .....	31
2.4.	Les différentes qualifications .....	32
2.4.1.	Qualification de Conception.....	32
2.4.2.	Qualification d'Installation .....	32
2.4.3.	Qualification Opérationnelle .....	33
2.4.4.	Qualification de Performance.....	33
2.5.	Qualification des ZAC .....	34
2.5.1.	Les différentes normes .....	34
2.5.2.	Essais de qualification des ZAC.....	35
2.5.2.1.	Surveillance microbiologique .....	35
2.5.2.2.	La classification de propreté particulaire .....	36
2.5.2.2.1.	Numéro de classification.....	38
2.5.2.2.2.	Préparation de l'essai .....	38
2.5.2.2.3.	Nombre de point d'échantillon.....	39
2.5.2.2.4.	Positionnement des sondes.....	39
2.5.2.2.5.	Nombre de particules autorisées.....	39
2.5.2.2.6.	Volume de prélèvement .....	41
2.5.2.2.7.	Exploitation statistique des résultats.....	42
2.5.2.2.8.	Interprétation des résultats .....	44
2.5.2.2.9.	Rapport d'essai .....	45
3.	Application de la norme sur le site de Notre Dame de Bondeville .....	46

3.1.1.	Généralités.....	46
3.1.2.	Rôle des différents services.....	48
3.1.3.	Pré requis aux comptages.....	49
3.1.4.	Volume de prélèvement .....	50
3.1.5.	Nombre de particules autorisées.....	51
3.1.6.	Plan de prélèvement.....	52
3.1.7.	Programmation des compteurs .....	52
3.1.8.	Réalisation des comptages .....	53
3.1.9.	Exploitation des résultats .....	57
3.1.10.	Re-classification périodique .....	59
	Conclusion.....	61
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>62</b>



## Table des figures

Figure 1 - Seringue de FRAXIPARINE®.....	12
Figure 2 - Seringue d'ARIXTRA® .....	12
Figure 3 - Exemples de tailles de contaminants fréquemment rencontrés <sup>(4)</sup> .....	15
Figure 4 - Nombre de particules émises par une personne en fonction de son activité <sup>(5)</sup> .....	17
Figure 5 - Flore microbienne de l'homme <sup>(11)</sup> .....	18
Figure 6 - Nombre de particules émises par une personne en fonction de son habillage	20
Figure 7 - Tenue du personnel en fonction de son activité .....	21
Figure 8 - Représentation des 5 piliers de la maîtrise de la qualité .....	22
Figure 9 - Schéma type de fonctionnement d'une ZAC .....	26
Figure 10 - Schéma de principe de la circulation de l'air en ZAC.....	27
Figure 11 - Isolateur de répartition .....	29
Figure 12 - Les différentes étapes de qualification.....	32
Figure 13 – Représentation de particules dans un mètre cube d'air.....	36

## Table des tableaux

Tableau 1 - Tableaux d'exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes pour la stérilisation terminale. <sup>(2)</sup> .....	13
Tableau 2 - Tableaux d'exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes pour la répartition aseptique. <sup>(2)</sup> .....	14
Tableau 3 - Classes types de propreté particulaire de l'air des salles propres <sup>(10)</sup> .....	34
Tableau 4 - Correspondance entre les classes ISO et les classes BPF .....	38
Tableau 5 - Classes types de propreté particulaire de l'air des salles propres et zones propres (ISO 14644-1) .....	40
Tableau 6 - Classification des zones à atmosphère contrôlée et concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air .....	41
Tableau 7 - Variable de Student au niveau de confiance à 95% .....	44
Tableau 8 - Volumes minimums de prélèvement par classe et par état d'occupation ....	50
Tableau 9 - Concentrations moyennes de particules par classe au repos.....	51
Tableau 10 - Concentrations moyennes de particules par classe en activité.....	51
Tableau 11 - Intervalles de temps maximaux admissibles entre les essais de maintien de conformité .....	59

## Glossaire

---

UFC : unité formant colonie

---

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

---

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

---

DCI : Dénomination Commune Internationale

---

LD : Ligne Directrice

---

ISO : Organisation International de Normalisation

---

ft<sup>3</sup>: feet cube (pied cube)

---

m<sup>3</sup>: mètre cube

---

IPC : In Process Control (contrôle en cours de production)

---

Filtre HEPA (High Efficiency Particle Air) : filtre à haute capacité pour les particules d'air

---

# Introduction

L'industrie pharmaceutique a toujours comme premier objectif de mettre à disposition des médicaments fiables à cent pour cent pour le patient, en respectant les exigences réglementaires en vigueur. Ceci dans un contexte économique où elle doit rester compétitive et rentable, par la maîtrise de ses coûts. C'est pourquoi elle se dote de systèmes de plus en plus performants et notamment dans le domaine de la qualité.

Hérité des entreprises japonaises après la seconde guerre mondiale, le système de qualité total s'inscrit parfaitement dans ce contexte économique et stratégique actuel et permet une gestion globale de la qualité en vue de diminuer les défauts et d'améliorer en continu les procédés.

Ce système montre ainsi que la garantie de fournir un médicament de bonne qualité ne repose pas uniquement sur le contrôle qualité, celui-ci regroupant les contrôles en cours de production (CCP ou *in process control* IPC) et les contrôles sur le produit fini, mais également sur les moyens mis en œuvre en amont pour assurer la maîtrise de la fabrication du produit : ce qu'on appelle l'assurance qualité.

Un des enjeux majeur de l'industrie pharmaceutique est donc la maîtrise du procédé dans sa globalité, ceci est d'autant plus vrai pour la production d'unités stériles dont la qualité est fortement influencée par l'environnement dans lequel elles sont fabriquées. Pour cela on utilise des salles dédiées à la fabrication des médicaments dans lesquelles un niveau de propreté particulière et microbiologique approprié est maintenu : ce sont les zones à atmosphères contrôlées (ZAC).

Les locaux d'une ZAC sont différenciés en quatre classes selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (A, B, C et D). Ces classes sont déterminées à l'origine et correspondent à la criticité de l'activité présente dans ces salles. Le niveau de contamination ne pouvant être vérifié à 100% sur le produit fini, les ZAC faisant partie des équipements de fabrication qui peuvent avoir un impact sur la qualité du produit et l'appartenance d'une salle à une classe devant être démontré, il est nécessaire et obligatoire de réaliser une qualification de ces zones.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons aux locaux de fabrication des médicaments injectables stériles et aux exigences liées à leur production spécifique. Puis nous étudierons la qualification de ces zones de production en particulier, notamment la notion de classification de propreté particulière. Enfin nous verrons comment doit être démontrée et appliquée cette classification.

# **1. Fabrication de médicaments**

## **1.1. Généralités**

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique souhaite fabriquer un médicament, celui-ci doit obtenir une autorisation de fabrication délivrée par une autorité compétente. Il en est de même pour la commercialisation qui nécessite une autorisation de mise sur le marché (AMM). En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui est chargée de délivrer ces autorisations.

Une fois ces autorisations obtenues, il est nécessaire de respecter les référentiels ou normes en vigueur. Ainsi les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) s'appliquent « aux procédés de fabrication pharmaceutique, tels ceux, par exemple, mis en œuvre dans les établissements pharmaceutiques »<sup>(1)</sup> des Etats membres de l'Union Européenne (UE). D'autres référentiels existent dans le monde tel que l'*United States Pharmacopeia* (USP) et ceux-ci doivent être appliqués lorsque le médicament que l'on fabrique est délivré dans ces pays.

Depuis une vingtaine d'année, nous nous orientons petit à petit vers une harmonisation mondiale en termes de réglementation pharmaceutique avec la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH). Cependant dans le cadre de cette thèse, nous resterons focalisés sur les référentiels français et de l'UE.

Ainsi conformément aux BPF, un médicament se doit d'être de qualité, efficace, fonctionnel et d'une utilisation sûre :

- Produit de qualité

Exempt de défaut pouvant conduire à une réclamation client et surtout à un risque pour le patient.

- Produit efficace

Ayant l'effet thérapeutique attendu après l'administration et qui possède des résultats et des analyses physico-chimiques, microbiologiques et biologiques, conformes aux spécifications, que ce soit à la libération du produit ou à chaque échéance de stabilité.

➤ **Produit fonctionnel**

Le terme « médicament » regroupe le produit thérapeutique (comprimé, pommade, solution, etc.) ainsi que son conditionnement (flacon, tube, étui, blister, notice, etc.). Ce conditionnement peut être primaire ou secondaire et doit permettre la bonne administration du produit aux quantités requises.

Ce qu'on nomme le conditionnement primaire est ce qui est en contact direct avec le produit, le contenant immédiat. Celui-ci se retrouve dans le conditionnement secondaire qui regroupe aussi bien l'étui que la notice d'utilisation.

➤ **Produit sûr**

Il faut pouvoir identifier facilement le produit que ce soit sur le conditionnement primaire ou le conditionnement secondaire. Le nom du produit avec sa dénomination commune internationale (DCI) et son dosage figure donc sur ces articles. En plus de ces informations, il est nécessaire de disposer du numéro de lot et de la date de péremption. Toutes ces mentions doivent être correctes, lisibles et intelligibles.

## **1.2. Fabrication de médicaments injectables stériles**

### **1.2.1. Médicaments injectables**

La fabrication de médicaments injectables nécessite de prendre un grand nombre de précautions car ceux-ci sont administrés au patient directement par effraction de la barrière cutanée. C'est pourquoi les systèmes de qualité mis en place lors de la fabrication doivent assurer un état stérile maintenu jusqu'à l'utilisation du médicament.

Un médicament injectable se doit de réunir un certain nombre de caractéristiques, notamment un pH neutre, isotonique, exempt de microorganismes, apyrogène et apyrogène. Si les deux premiers critères relèvent de la formulation, les trois suivants sont obtenus par une maîtrise permanente du procédé de remplissage et de l'environnement de répartition : c'est un des enjeux de l'utilisation des locaux de

fabrication et plus précisément des zones à atmosphères contrôlés qui seront développés au paragraphe 1.3.

Pour les médicaments injectables, le risque pyrogène est majoritairement lié à la présence d'endotoxines dans le produit. Ce sont des toxines insérées dans la membrane externe de certaines bactéries et libérées lors de la destruction de celle-ci.

Pour toutes les raisons évoquées précédemment un médicament injectable est stérile.

### **1.2.2. Stérilité**

La stérilité est définie comme l'absence de tout microorganisme, qu'il soit vivant ou revivifiable, sur la surface ou dans le milieu considéré. Cet état s'obtient, dans le cas de la fabrication de médicament, soit par répartition aseptique, soit par répartition suivie d'une stérilisation du produit dans son conditionnement fermé (communément appelé stérilisation terminale).

L'état stérile d'un produit se traduit par la probabilité de survie d'un seul microorganisme vivant dans un contenant sur un million de contenants du produit stérilisé. La conservation de l'état stérile se fait par un conditionnement dans un emballage imperméable à l'air externe dans les conditions de conservation définies par l'AMM.

Lorsque l'on parle de médicament stérile on parle de la stérilité de la solution mais également de la stérilité des éléments en contact direct avec le produit.

Les notions de stérilisation et de désinfection ne doivent pas être confondues :

La stérilisation vise tous les types de germes et l'état stérile est durable (dans la limite de la péremption) si l'on respecte les conditions de stockage, de transport et que le conditionnement primaire conserve son intégrité.

La désinfection permet d'obtenir un état réduit de contamination immédiatement après l'utilisation du désinfectant mais ne dure pas dans le temps. Elle vise une population de microorganismes jugés indésirables dans une application particulière.



Dans le cadre de cette thèse, nous prenons comme exemple les médicaments fabriqués sur le site industriel de Notre Dame de Bondeville (France). Ceux-ci ont un conditionnement primaire comprenant une seringue bouchée par un joint de piston avec un protège aiguille. Cet ensemble constitue une barrière infranchissable pour les microorganismes extérieurs.

### **1.2.3. Médicaments fabriqués sur le site de Notre Dame de Bondeville**

Le site de fabrication de Notre Dame de Bondeville est spécialisé dans les médicaments injectables stériles depuis plusieurs décennies. Aujourd'hui, les trois produits phares sont des spécialités anti thrombotique : ARIXTRA®, FRAXIPARINE®, FRAXODI®.

#### ✓ FRAXIPARINE®

Lancé en 1985, le principe actif est la Nadroparine calcique d'origine biologique.



**Figure 1 - Seringue de FRAXIPARINE®**

#### ✓ FRAXODI®

Commercialisé pour la première fois en 1998, ce médicament possède le même principe actif que la FRAXIPARINE®, la Nadroparine, mais à des doses deux fois plus importantes.

#### ✓ ARIXTRA®

Lancé en 2002, produit à partir de Fondaparinux, d'origine synthétique.



**Figure 2 - Seringue d'ARIXTRA®**

Il est intéressant de voir que les deux principales spécialités du site ont des méthodes de stérilisation différentes en fonction de leur sensibilité respective à la chaleur :

- Stérilisation terminale (ARIXTRA®)
- Répartition aseptique (FRAXIPARINE®, FRAXODI®)

#### **1.2.4. Stérilisation terminale**

On parle de stérilisation terminale lorsque que le produit est stérilisé dans son récipient final. Le produit et son conditionnement sont adaptés à ce procédé.

Il existe un certain nombre de méthodes de stérilisation terminale comme la stérilisation par irradiation ou à l'oxyde d'éthylène mais selon les BPF, « lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix. »<sup>(2)</sup>. Pour le produit ARIXTRA® c'est la stérilisation par autoclavage qui est utilisée (vapeur).

Une maîtrise du procédé de fabrication est nécessaire cependant les exigences pour un tel procédé sont moindres par rapport à la répartition aseptique.

**Tableau 1 - Tableaux d'exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes pour la stérilisation terminale.**<sup>(2)</sup>

Classe	Opérations sur des produits stérilisés dans leur récipient final
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage.

#### **1.2.5. Répartition aseptique**

Les médicaments sous forme de solution ou de liquide qui ne peuvent pas supporter de stérilisation dans leur récipient final « peuvent être filtrés sur un filtre stérile à pores de diamètre nominal de 0,22 micron (au moins) ou sur un filtre possédant des propriétés de

rétenion microbienne au moins équivalentes, puis, recueillis dans un récipient stérilisé. » <sup>(2)</sup> : c'est la filtration stérilisante. Pour cette méthode, le produit doit être filtré au plus près du point de remplissage il est donc essentiel de réduire au maximum le risque microbiologique pendant l'étape de remplissage pour garantir l'asepsie. Ces étapes critiques sont effectuées à un poste de travail de classe A. Cette classe est elle-même protégée par un environnement de classe inférieure B (remplisseuse protégée par de simples carters) ou C/D (isotechnie).

**Tableau 2 - Tableaux d'exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes pour la répartition aseptique.** <sup>(2)</sup>

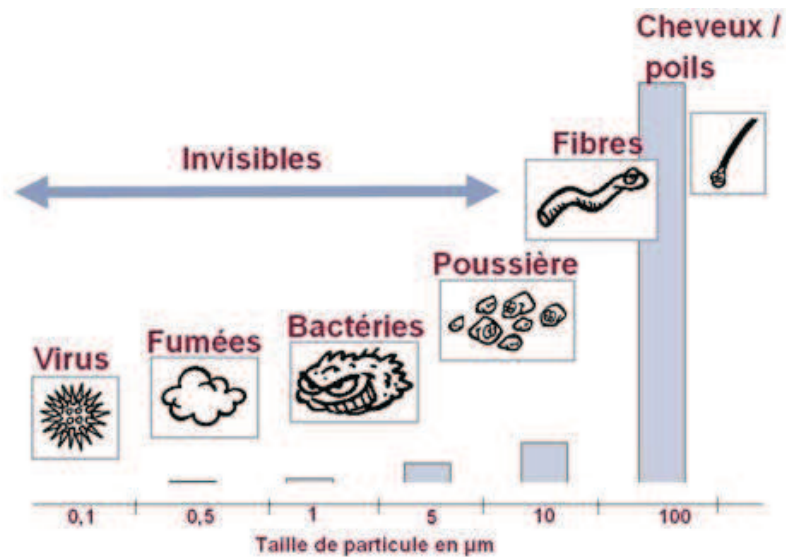
Classe	Opérations sur des préparations aseptiques
A	Préparation et remplissage aseptiques.
C	Préparation de solutions destinées à être filtrées.
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

### **1.2.6. Contamination**

Une contamination dans le cadre de cette thèse est définie comme l'envahissement de l'environnement par un agent externe indésirable de type particulaire et/ou microbien.

#### **1.2.6.1. Source de contamination**

Le plus difficile dans la lutte contre les particules est qu'elles sont en grande partie invisibles à l'œil nu. En effet leur détection requiert un appareillage sophistiqué et une gestion complexe à l'échelle industrielle. La figure suivante montre les contaminants types par taille.



**Figure 3 - Exemples de tailles de contaminants fréquemment rencontrés <sup>(4)</sup>**

Dans l'air extérieur, ces particules sont de différentes tailles et leur comportement varie en fonction de celle-ci :

**Tableau 3 - Comportement des particules en fonction de leur taille**

Taille de particule	> 50µm	Entre 1 et 50 µm	Entre 0,1 et 1 µm	< 0,1 µm
Comportement dans l'air	Sédimentation rapide	Particules maintenues en suspension dans l'air sauf dans un flux laminaire	En suspension dans l'air	Particules se comportant comme des molécules gazeuses (mouvement brownien)

Les sources de contamination dans l'air extérieur sont nombreuses et variées ; certaines sont d'origines naturelles ou environnementales :

- ✓ Minéraux :
  - ✓ Sels marins
  - ✓ Phénomènes naturels : éruptions volcaniques, tremblements de terre
  - ✓ Sols
- ✓ Organiques :
  - ✓ Végétaux : pollen, spores
- ✓ Stellaire :
  - ✓ Poussière cosmique

D'autres proviennent de l'activité humaine

- ✓ Produits de combustions
- ✓ Gaz d'échappements
- ✓ Tabac
- ✓ Poussières d'exploitation

Il est admis que l'air extérieur non traité contient un taux de particules supérieures à 0,1  $\mu\text{m}$  de diamètre compris entre  $5 \cdot 10^8$  à  $1 \cdot 10^{10}$  par  $\text{m}^3$ , soit un niveau inacceptable pour la fabrication de stériles.

Ces particules sont des aérosols atmosphériques contre lesquels nous luttons en travaillant dans des locaux de production appropriés, isolés de l'extérieur. Les systèmes de ventilation permettent de s'affranchir de ces contaminants externes par l'utilisation de filtres.

Mais d'autres types de contaminants sont présents dans ces ZAC. Quels sont ces contaminants ? Le paragraphe suivant permet de répondre à cette question.

#### **1.2.6.2. Source de contamination rencontrée en ZAC**

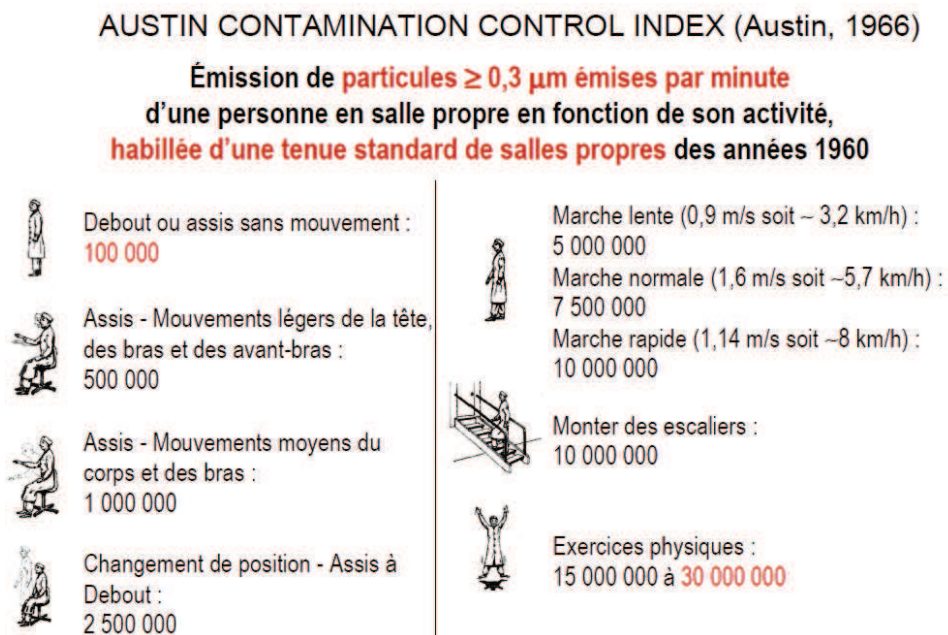
Les contaminants que l'on peut retrouver en ZAC sont majoritairement invisibles à l'œil nu.

Ils sont de deux types :

- ✓ Particules viables
- ✓ Particules non-viables

Les particules non viables ou « poussières » ne sont pas composées d'organismes vivants, elles sont inertes. Elles peuvent servir de véhicules aux particules viables ou corps vivants.

Dans une ZAC, l'homme est la principale source de contamination particulaire. La figure suivante permet de se rendre compte de la quantité de particule que l'homme peut émettre en fonction de son activité :



**Figure 4 - Nombre de particules émises par une personne en fonction de son activité <sup>(5)</sup>**

Cette figure illustre parfaitement comment le comportement et la gestuelle du personnel peut influencer sur l'émission de particules viables ou non viables. Il est donc possible de réduire significativement la génération de particules avec une gestuelle adaptée au travail en ZAC.

Les particules viables rencontrées en ZAC, bactéries, levures ou champignons, proviennent en partie de l'environnement mais principalement de l'homme. Ce dernier possède en effet une flore microbienne commensale importante. A titre informatif, l'organisme humain présente dix fois plus de bactéries au niveau des espaces extérieurs (peau, poumons, tubes digestifs) que de cellules qui le constituent.

La figure suivante permet de se rendre compte de l'importance de cette flore microbienne chez l'homme

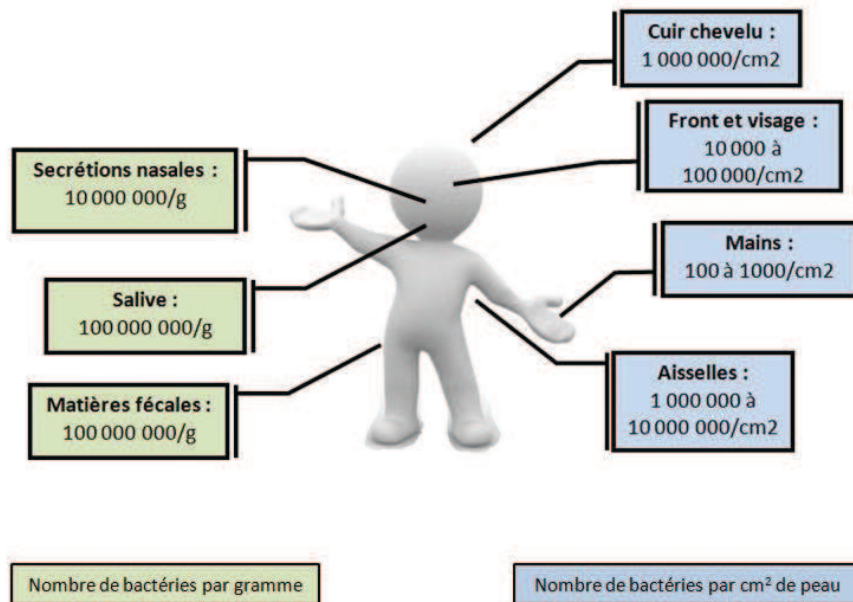


Figure 5 - Flore microbienne de l'homme<sup>(11)</sup>

Il existe deux types de contaminants microbiens provenant de l'homme, non pathogène, hors procédures invasives dans le corps :

- ✓ Flore résidante : elle est permanente, se reproduit sur la peau et est peu transférable.
- ✓ Flore transportée : elle peut être pathogène, doit être éliminée par la toilette et est très facilement transférable.

Ces contaminants, qu'ils soient particuliers ou microbiens, résidants ou transportés, sont émis en permanence.

D'autres sources de contaminations sont à prendre en compte dans le travail en ZAC :

- ✓ Les équipements : avec l'usure des matériaux, les mouvements mécaniques et les défauts de nettoyage ou de désinfection possible.
- ✓ La production antérieure : notamment avec le risque de contamination croisée (mélange entre deux productions).
- ✓ Le matériel introduit en ZAC : documents, pièces mécaniques, outils.

- ✓ L'air de la ZAC : en permanence sollicité par les autres sources de contamination.

Pour réduire le risque de contamination par des microorganismes il est donc nécessaire de lutter contre tous les types de contaminants en général. Comment maîtriser ces contaminations ? C'est ce qui sera développé dans le paragraphe suivant.

### **1.2.6.3. Maîtrise de la contamination**

La maîtrise de la contamination passe d'abord par l'élimination des sources inutiles de contaminant, c'est-à-dire que le matériel et le personnel rentré en ZAC sont le minimum requis aux activités.

De plus, tout le matériel doit être conçu de manière à ce qu'il relargue le moins de particules possible et qu'il soit facilement nettoyé et désinfecté.

Le paragraphe précédent expliquant que la source principale de contamination en ZAC est l'homme, « une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. »<sup>(2)</sup>. Il est demandé aux personnes travaillant en ZAC d'avertir un responsable pour toutes affections afin d'évaluer le risque de dissémination de contaminant. Le responsable évaluera l'impact potentiel de l'affection en fonction de l'activité à réaliser et autorisera ou non l'entrée en ZAC. Dans le bénéfice du doute, l'entrée en ZAC sera refusée.

Egalement, comme vu précédemment, une gestuelle adaptée permet de limiter les particules émises par les opérateurs.

La figure suivante montre qu'un habillement spécifique peut également être un facteur de réduction d'émission de particules :



<i>Austin Contamination Index</i>			
<i>Particles <math>\geq 0.3\mu\text{m}</math> emitted per minute in garment indicated</i>			
<i>Personnel Activity</i>	<i>Snap Smock</i>	<i>Standard Coverall</i>	<i>Tyvek<sup>®</sup> Coverall</i>
<i>No Movement</i>	<i>100,000</i>	<i>10,000</i>	<i>1,000</i>
<i>Light Movement</i>	<i>500,000</i>	<i>50,000</i>	<i>5,000</i>
<i>Heavy Movement</i>	<i>1,000,000</i>	<i>100,000</i>	<i>10,000</i>
<i>Change Positions</i>	<i>2,500,000</i>	<i>250,000</i>	<i>25,000</i>
<i>Slow Walk</i>	<i>5,000,000</i>	<i>500,000</i>	<i>50,000</i>
<i>Fast Walk</i>	<i>10,000,000</i>	<i>1,000,000</i>	<i>100,000</i>
<i>Note: Light/heavy movement refer to partial body movements (motioning with arm, tapping toes, etc.). Change of position refers to whole body motion (standing up, sitting down, etc.).</i>			

**Figure 6 - Nombre de particules émises par une personne en fonction de son habillement**

Ce tableau souligne qu'un individu en blouse de travail (de type laboratoire) avec une activité intense produit 10 000 000 de particules  $\geq$  à 0,3  $\mu\text{m}$  par minute alors qu'avec une combinaison de travail adaptée (de type Tyvek<sup>®</sup>) et la même activité, il ne produit plus que 100 000 particules  $\geq$  à 0,3  $\mu\text{m}$  par minute. Il est donc possible de réduire de manière très importante le nombre de particules émises avec un comportement, une gestuelle et des vêtements adaptés.

Voici quelques exemples d'habillement rencontrés sur un site de production stérile, classés du moins protecteur au plus protecteur pour l'environnement :

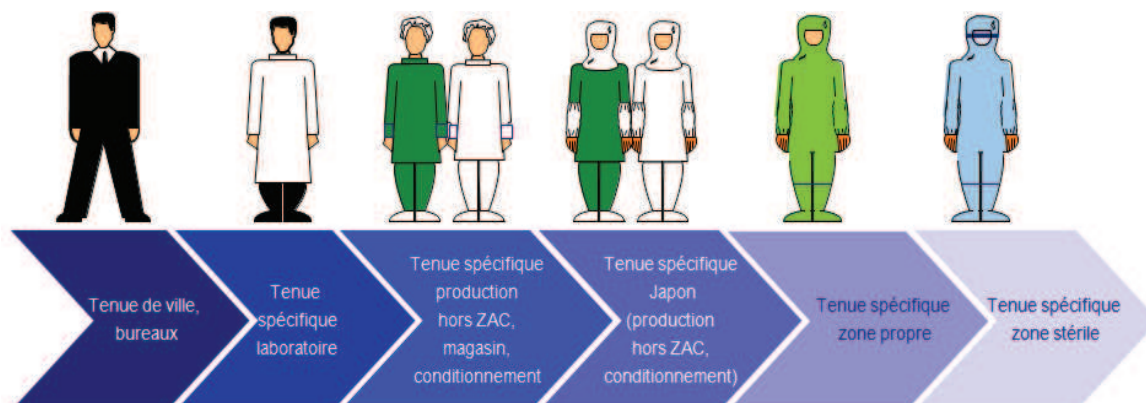


Figure 7 - Tenue du personnel en fonction de son activité

D'autres éléments d'habillement doivent être pris en compte tels que l'exclusion de montres-bracelets, bijoux et maquillages de ces zones de travail (BPF).

Comment fonctionnent ces ZAC et quels sont leurs objectifs ? Ces points sont développés dans les paragraphes suivants.

### **1.3. Locaux de fabrication : les Zones à Atmosphère Contrôlée**

#### **1.3.1. Objectifs visés par les ZAC**

Au lendemain de la seconde guerre mondiale et à la veille de la conquête spatiale, la notion d'éviter la poussière émerge aux Etats-Unis. La nécessité de créer de nouvelles méthodes de production « sans poussières » se fait ressentir pour la production des composants d'armes nucléaires. En effet, ces composants deviennent de plus en plus petits et cette production est perturbée par les particules de poussières. C'est l'US Air Force qui est chargé de trouver une solution en collaboration avec la Sandia Corporation, compagnie de recherche et de développement dans l'énergie, le climat et la sécurité intérieure du pays. En 1960, la première salle blanche voit le jour. Son principe

de fonctionnement est basé sur un renouvellement d'air important et constamment filtré. Cette invention n'aura de cesse d'évoluer jusqu'à aujourd'hui.

Nos ZAC ou salles propres actuelles sont directement issus de ces salles blanches et sont utilisées dans bon nombre de domaine : aérospatial, électronique, agro-alimentaire et bien d'autres.

Dans le domaine pharmaceutique, tout le processus de fabrication des médicaments est jalonné de contrôles afin de s'assurer de la bonne qualité du produit fini. Cependant cette recherche de défaut par les contrôles, sur le produit en vrac ou sur le produit fini, présente des inconvénients. En effet, elle ne porte que sur un échantillon. Elle intervient souvent trop tard et ceci coûte cher car il y a un risque de retraitement ou de mise en déchet. C'est pourquoi les industriels cherchent à ne plus produire de défaut en maîtrisant les 5 sources possibles de contamination :

- ✓ Milieu
- ✓ Main d'œuvre
- ✓ Matière
- ✓ Méthode
- ✓ Matériel



**Figure 8 - Représentation des 5 piliers de la maîtrise de la qualité**

La maîtrise du milieu passe par l'utilisation des ZAC qui « doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. »<sup>(2)</sup> Ainsi, on cherche par l'intermédiaire de ces ZAC à maintenir la maîtrise de l'environnement, en protégeant celui-ci soit de :

- ✓ La contamination particulaire
- ✓ La contamination microbienne

La maîtrise de l'environnement passe également par la conception et le fonctionnement des ZAC en tenant compte :

- ✓ De la contamination croisée : lorsque plusieurs produits sont fabriqués dans les mêmes locaux il est indispensable de s'assurer que ces produits ne se mélangent pas.
- ✓ Du confinement : pour éviter la contamination de l'environnement par le produit.

### **1.3.2. Généralités sur les ZAC**

Un grand nombre de paramètres rentrent en compte dans la gestion d'une ZAC. Selon les BPF, elle « est construite et utilisée de façon à **réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance** de substance contaminante. »<sup>(1)</sup>

Les moyens mis en œuvre pour atteindre ces objectifs vont de la conception à la surveillance appliquée à ces zones en passant par le mode de fonctionnement, l'accès et le traitement de l'air.

Les différentes salles d'une ZAC sont catégorisées selon l'activité prévue en leur sein.

Il existe 4 classes différentes, à quoi correspondent-elles ? C'est ce qui est développé dans le paragraphe qui suit.

#### **1.3.2.1. Les différentes classes rencontrées**

« Pour la fabrication de médicaments stériles, on distingue quatre classes de zones à atmosphère contrôlée, notées de A à D :

**Classe A :** Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ; les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) dans les systèmes non clos. Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé.

Un flux d'air uni-directionnel et des vitesses inférieures peuvent être utilisés dans les isolateurs clos et dans les systèmes clos type « boîte à gants ».

**Classe B :** Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

**Classes C et D :** Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles. »<sup>(2)</sup>

#### **1.3.2.2. Conception et fonctionnement des ZAC**

Selon les BPF, les locaux de fabrication de produits stériles doivent respecter un certain nombre de prédispositions lors de leur construction pour permettre un fonctionnement de la zone simple avec une organisation logique et un nettoyage facile.

Voici en guise d'exemples concrets des exigences qui doivent être respectées :

- ✓ « 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 »<sup>(2)</sup>
- ✓ « Pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les saillies, les étagères, les placards et le matériel doivent être réduits au minimum. »<sup>(2)</sup>
- ✓ Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations par l'environnement extérieur aux salles.
- ✓ Les éviers doivent être exclus des zones de classe A et B et pour les autres classes, des systèmes anti reflux doivent être installés.

Les ZAC sont des systèmes clos fonctionnant avec des sas. Nous développerons l'accès aux ZAC au paragraphe suivant.

Le traitement de l'air doit permettre de « maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et doit ventiler efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeurs guides). »<sup>(2)</sup>

La conception et le fonctionnement sont imbriqués : leur construction dépend de l'utilisation que l'on en fait. Les ZAC regroupent aussi bien les activités de formulation, que de remplissage ou de préparation du matériel. Un de leur principal objectif est de limiter les contaminations croisées. Et pour cela il est nécessaire de mettre en place des flux de matière/matériel ainsi que des flux de personnel. Ces flux sont définis dans les procédures et régissent le fonctionnement de ces zones.

Un autre paramètre qui rentre en compte dans le fonctionnement des ZAC et dans la limitation des contaminations est l'entretien sanitaire, on parle alors pour les ZAC de nettoyage et de désinfection. Il est important de procéder à ces deux étapes complémentaires, les ZAC « doivent être minutieusement nettoyées, conformément à un programme écrit. Lorsque des désinfectants sont utilisés, il convient d'en employer plusieurs et de différents types. Une surveillance microbiologique régulière est nécessaire en vue de détecter tout développement de souches résistantes. »<sup>(2)</sup>

Le paragraphe suivant aborde comment fonctionne l'entrée en ZAC.

### **1.3.2.3. Accès aux ZAC**

L'accès aux ZAC est réglementé. Il commence par un passage obligatoire dans des sas (entrée et sortie) ayant deux fonctions principales :

- ✓ Fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. De même pour le matériel qui est décontaminé avant son entrée en zone.

- ✓ Permettre la circulation extérieure/intérieure sans détruire la cascade de pression.

On distingue les sas personnel et les sas matériel

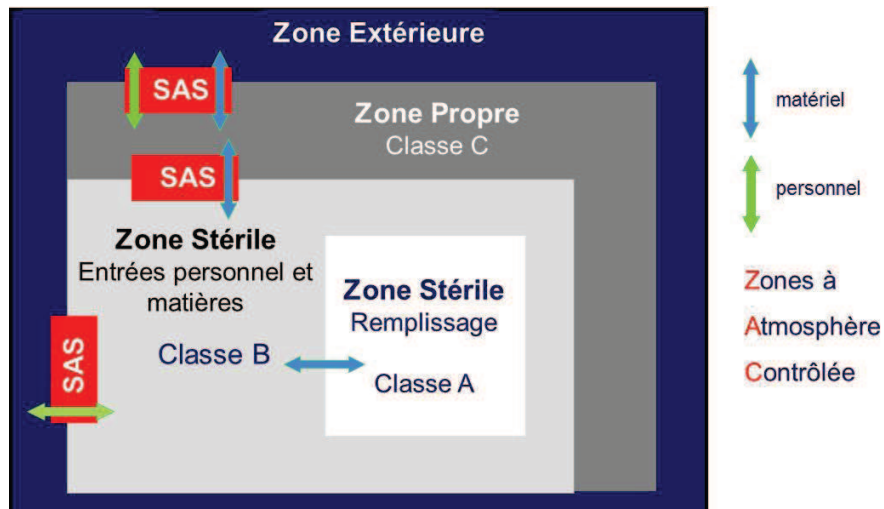


Figure 9 - Schéma type de fonctionnement d'une ZAC

Les ZAC sont ainsi des zones à accès limité, en effet le personnel doit être formé et habilité pour y rentrer. Ceci afin de respecter une gestuelle adaptée au travail en zone propre, indispensable pour limiter les risques de contamination et maintenir un état microbiologique satisfaisant.

#### 1.3.2.4. Traitement de l'air en ZAC

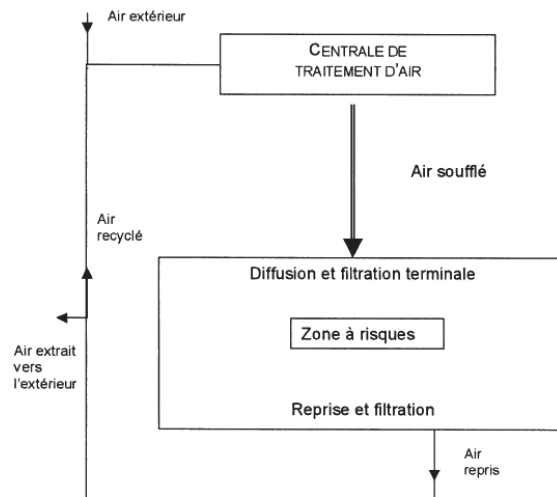
Le traitement de l'air rejoint les objectifs déjà cités pour les ZAC

- ✓ Empêcher l'entrée de la contamination extérieure

L'air soufflé en ZAC doit être un air filtré (ultra propre) grâce à l'utilisation de filtres HEPA (High Efficiency Particle Air). Ces filtres ont la capacité de retenir 99,97% des particules de diamètre supérieur ou égal à 0,3µm.

- ✓ Eliminer en continu la contamination produite

Les machines et les produits utilisés émettent des particules qu'il faut pouvoir éliminer ou contenir. Il en est de même pour l'homme. Nous avons vu que les opérateurs qui travaillent en zone sont la principale source de contamination.



**Figure 10 - Schéma de principe de la circulation de l'air en ZAC**

Ce schéma permet de voir comment l'air est filtré puis récupéré au niveau des reprises d'air, une partie de l'air est alors recyclée tandis que l'autre partie est éliminée vers l'extérieur.

### 1.3.2.5. Surveillance

Comment savoir si toutes ces actions (accès, traitement de l'air, nettoyage et désinfection) sont efficaces pour maîtriser l'apport des contaminants ? Pour cela on réalise une surveillance des zones en fonctionnement. Cette surveillance que l'on peut nommer « *monitoring* » s'appuie notamment sur des contrôles microbiologiques et particuliers qui permettent de mettre en évidence la présence ou non de microorganismes et de particules au niveau des points de contrôles. Le plan de prélèvement est basé sur un rationnel permettant de rendre ces contrôles représentatifs de l'ensemble de la ZAC surveillée. Ce rationnel est basé sur la cotation et la criticité des risques qui sont déterminées en fonction du contact produit, des flux personnel et matériel. Une méthode d'analyse de risque est développée au paragraphe 3.1.6.

Les contrôles microbiologiques couvrent aussi bien les bactéries que les levures ou les moisissures.

En ce qui concerne les contrôles particuliers, pour les classes A, les BPF exigent une surveillance particulière « pendant toute la durée des étapes critiques »<sup>(2)</sup> et d'appliquer



« des principes similaires de surveillance pour les zones de classe B »<sup>(2)</sup>. Il y a donc un monitoring particulière en continu dans ces zones de classes A et B sur le site de Notre Dame de Bondeville. Ces contrôles particuliers sont l'outil de base utilisé pour la classification particulière et seront vus en détail dans le paragraphe 2.5.2.2.

L'ensemble de ces contrôles représente des données « *supportives* » permettant d'une part de dire que l'on maîtrise notre zone de production et de libérer nos lots.

On a ainsi vu que l'utilisation de sas avec des règles d'entrée en ZAC et le traitement de l'air permettaient de réduire l'introduction de substances contaminantes et que la conception, le fonctionnement et la surveillance empêchaient la multiplication ou la persistance de ces substances.

Un autre moyen de réduire les risques de contamination est l'utilisation d'un isolateur, c'est ce qui est développé au paragraphe suivant.

#### **1.3.2.6. La place de l'isotechnie**

L'isotechnie peut être définie comme la technologie mettant en œuvre un isolateur c'est-à-dire un espace confiné dans une enceinte indépendante destinée à séparer ou protéger le produit fabriqué de son environnement extérieur et du personnel, de façon à réduire les possibilités de transfert d'une contamination de part et d'autre de cette barrière (à la différence d'une machine simplement cartérisée par exemple). On utilise l'isotechnie pour la fabrication aseptique. Les isoleurs sont des équipements conçus pour limiter au maximum le risque microbiologique, ceci en « cloisonnant » la production du reste de la ZAC. On a ainsi un espace limité dans lequel les interventions humaines sont réduites. Plusieurs paramètres importants sont à prendre en compte dans l'utilisation d'un isolateur car cet espace « cloisonné » doit :

- pouvoir subir des décontaminations
- être alimenté en air stérile
- avoir des systèmes de transfert sûr (matériels, composants, produit). Les phases de transfert sont critiques dans l'utilisation d'un isolateur car le transfert de substances vers l'intérieur et l'extérieur de l'isolateur est l'une des plus importantes sources potentielles de contamination.

Un isolateur, comme tout autre équipement, doit être qualifié.



**Figure 11 - Isolateur de répartition**

Un exercice de qualification est nécessaire pour démontrer que la zone appartient bien à la classe définie. Il en est de même pour un isolateur. Le résultat de cette qualification est la classification. Il faut savoir que le choix d'une classe est fonction de l'activité prévue dans la salle et ce choix se fait au moment de la conception.

Ce premier chapitre a mis en avant les exigences liées à la fabrication de médicaments stériles en ZAC et a permis de comprendre leur fonctionnement. Le chapitre suivant abordera la qualification dans ses différentes formes et son application.

## **2. Qualification & validation**

Cette partie se propose de faire tout d'abord un rappel sur les notions de qualification, validation et classification.

### **2.1. Définitions**

La **qualification** est définie par les BPF comme une « opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. »<sup>(1)</sup>

Quant à la **validation** c'est l'« établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. »<sup>(1)</sup>

« Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification »<sup>(1)</sup>

On constate que les deux termes ont une signification très proche. La validation possède un sens plus général que la qualification qui se limite aux équipements.

La **classification** n'est pas définie dans les référentiels en vigueur cependant elle pourrait être définie comme une hiérarchisation des salles propres rencontrés en ZAC. Le choix d'une classe pour une salle est déterminé à l'origine selon l'activité prévue dans cette salle. Suivant la classe choisie, un nombre maximal de particules en suspension est autorisé. Ce nombre est fonction de l'unité de volume d'air ambiant et la taille de particule retenue. Le choix d'une classe est donc déterminé à l'origine et doit être démontré avec un exercice de qualification.

## 2.2. Champ d'application de la qualification

Le paragraphe 1.3.1 a permis de mettre en avant que la réduction de la fabrication de défaut passait par la maîtrise des 5 sources de contamination possible, c'est-à-dire :

- |            |                |
|------------|----------------|
| ✓ Milieu   | ✓ Main d'œuvre |
| ✓ Matière  | ✓ Méthode      |
| ✓ Matériel |                |

C'est sur ces 5 piliers de la qualité que les exercices de qualification / validation se font. En ce qui concerne la main d'œuvre, le terme « habilitation » est couramment employé en lieu et place de celui de « qualification ».

## 2.3. Pourquoi qualifier ?

La qualification répond à trois impératifs :

C'est tout d'abord une **obligation réglementaire**. Il faut pour être conforme aux différentes législations procéder à la qualification des locaux. Selon les BPF « les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. »<sup>(3)</sup>

La qualification assure la **qualité du produit** car elle permet de fiabiliser le processus et d'assurer le résultat. En effet nous avons vu dans l'introduction que les contrôles en cours de production (IPC) et sur les produits finis ne sont pas suffisants. Apporter la preuve que le procédé est connu et sous contrôle est essentiel pour l'aspect qualité, ceci démontre la robustesse de celui-ci et instaure la confiance.

Elle répond également à des **exigences économiques** en s'assurant que l'équipement fonctionne selon les standards prédéfinis dans le cahier des charges et apporte un gain de productivité en anticipant les problèmes.

La qualification se compose de plusieurs étapes rappelées dans les paragraphes suivants.

## **2.4. Les différentes qualifications**

Dans la majorité des référentiels, la qualification est composée des étapes qualification de conception (QC), qualification d'installation (QI), qualification opérationnelle (QO) et qualification performance (QP). Ces étapes se suivent selon le schéma qui suit :



**Figure 12 - Les différentes étapes de qualification**

### **2.4.1. Qualification de Conception**

Selon les BPF c'est une « vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés. »<sup>(1)</sup>

Cette première qualification doit répondre aux exigences demandées par le client sur un équipement, un système (dans le cadre de cette thèse le client est le laboratoire pharmaceutique ayant acquis l'équipement ou le système) et ceci avant toute étape de mise en place, d'installation. Il est donc encore possible d'apporter des modifications ou aménagements avant de passer à l'étape suivante. Cependant cette qualification n'est pas réglementairement obligatoire.

### **2.4.2. Qualification d'Installation**

Cette étape est décrite par les BPF comme la « vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant. »<sup>(1)</sup>

Elle est réalisée lorsque les installations sont achevées et montées sur site. Un contrôle statique, sans mise en fonctionnement, est effectué : vérifications visuelles, mécaniques des systèmes et sous-systèmes et vérification de la présence des documents liés à l'équipement, au système. On s'assure ainsi que les installations sont installées correctement.

### **2.4.3. Qualification Opérationnelle**

La qualification opérationnelle est définie comme la « vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation. »<sup>(1)</sup>

Elle fait suite à la conformité de la QI et permet de tester chaque fonction critique du système en condition d'utilisation mais sans activité. On vérifie le bon fonctionnement de chaque élément individuellement puis de l'ensemble du système.

### **2.4.4. Qualification de Performance**

C'est la dernière étape de la qualification, elle permet la « vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit. »<sup>(1)</sup>. C'est donc la dernière étape de qualification, elle se fait dans les conditions réelles de production et valide l'entièreté du procédé en fonctionnement de routine.

C'est lors des étapes de qualification opérationnelle et de qualification de performance qu'est réalisée la classification particulière des ZAC.

## 2.5. Qualification des ZAC

### 2.5.1. Les différentes normes

La norme de référence aujourd'hui pour la qualification des ZAC est la norme ISO 14644. C'est l'Organisation Internationale de Normalisation ou *International Standardisation Organisation* (ISO) qui a publié la première partie de cette norme en 1999. Comme son nom l'indique, cette organisation a pour but d'harmoniser l'ensemble des pratiques et de définir l'état de l'art, c'est-à-dire faire un état des meilleures pratiques actuelles tout en laissant la liberté à l'amélioration et l'innovation. La norme ISO 14644 découle de différentes normes nationales telles que la norme française de l'Association Française de Normalisation (AFNOR) NF X 44-101 publiée en 1981 et remplacée dès la publication de l'ISO en 1999 par cette dernière.

Elle s'inspire également de la norme américaine United States Federal Standard 209 (US FS 209), mise en place aux Etats-Unis en 1963 par la Federal Agency. Il est possible de retrouver dans certains documents les classes d'empoussièrement correspondant à cette norme US FS 209 :

**Tableau 3 - Classes types de propreté particulière de l'air des salles propres <sup>(10)</sup>**

Nom de la classe		Nombre maximal de particules en suspension admissible par unité de volume d'air ambiant (pied cube) en fonction de leur taille en $\mu\text{m}$				
		0,1 $\mu\text{m}$	0,2 $\mu\text{m}$	0,3 $\mu\text{m}$	0,5 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$
SI	ANGLAISE	(ft) <sup>3</sup>	(ft) <sup>3</sup>	(ft) <sup>3</sup>	(ft) <sup>3</sup>	(ft) <sup>3</sup>
M 1.5	1	35	7,5	3	1	-
M 2.5	10	350	75	30	10	-
M 3.5	100	-	750	300	1000	-
M 4.5	1000	-	-	-	10000	7
M 5.5	10000	-	-	-	100000	70
M 6.5	100000	-	-	-	1000000	700

Au fur et à mesure des mises à jour, cette norme américaine a été la norme de référence jusqu'à la sortie de la norme ISO 14644-1 et jusqu'à son abrogation en novembre 2001.

## **2.5.2. Essais de qualification des ZAC**

Il est décrit dans la norme ISO 14644-3 un certains nombres d'essais pouvant être mis en œuvre dans le cadre d'une qualification de ZAC. Ces essais peuvent ne pas être suffisants pour couvrir l'ensemble des besoins de qualification mais ils peuvent également ne pas être requis, c'est pourquoi ces essais sont facultatifs d'après cette norme. Le choix de réaliser ou non ces essais est pris selon les termes d'un accord conclu entre le client et le fournisseur ou par l'équipe de réalisation du projet de construction de la ZAC.

Le seul essai exigé par la norme ISO 14644-3 est décrit dans la norme ISO 14644-1 et concerne le comptage des particules en suspension dans l'air afin de classer les salles, c'est la classification de propreté particulaire développée au paragraphe 2.5.2.2.

En ce qui concerne la recherche des microorganismes il n'y a pas d'essai de qualification mais une surveillance microbiologique doit être mise en place. Comme évoqué au paragraphe 1.2.6.2, la relation entre contamination microbiologique et contamination particulaire est étroite. Il est important de maîtriser l'une et l'autre pour maîtriser la stérilité du produit fini. C'est pourquoi la surveillance microbiologique des ZAC est développée dans le paragraphe suivant.

### **2.5.2.1. Surveillance microbiologique**

La surveillance microbiologique est demandée par les BPF et concerne la recherche de microorganismes sur les surfaces (biocontamination de surface) et dans l'air (aérobiocontamination). Ces contrôles se font pendant les étapes de production et ne doivent pas interférer avec la protection des zones. De plus, une surveillance supplémentaire doit être réalisée en dehors des phases de production comme par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection. Ci-dessous, le tableau des recommandations données par les BPF :



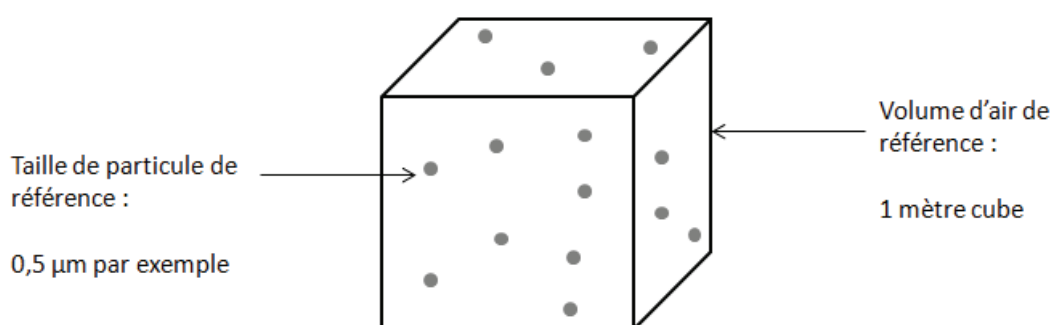
**Tableau 5 - Limites recommandées de contamination microbiologique**

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

Nous allons maintenant voir que la classe d'une salle est définie selon la classification de la propreté de l'air.

### **2.5.2.2. La classification de propreté particulaire**

Le principe de la classification particulaire est de calculer le nombre de particules d'un diamètre supérieur ou égal à une taille de référence, contenues dans un volume de référence.



**Figure 13 – Représentation de particules dans un mètre cube d'air**

Cette classification est exigée par les BPF dans lesquels il est fait référence à la norme de l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) 14644-1 spécifique à cette classification.

Aujourd'hui, les classifications particulières doivent se faire sur les ZAC dans différents états d'occupation. La norme ISO distingue 3 de ces états :

✓ Installation après construction :

L'état « après construction » concerne les ZAC récemment achevées ou modifiées. Lorsque les zones à classer ont déjà subi ce contrôle après construction, on lui applique les contrôles « au repos » et « en activité »

✓ Installation au repos

L'état « au repos » est l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place, sans que les opérateurs soient à leur poste.

✓ Installation en activité

L'état « en activité » est l'état où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs.

C'est lors de l'étape QO qu'est réalisée la classification à l'état d'occupation « après construction ». A ce moment, la zone est en condition d'utilisation mais sans activité. D'autres essais sont réalisés lors de cette étape QO comme la vérification des vitesses de flux ou encore la mesure de la pression différentielle de l'air mais ces essais ne sont pas développés dans le cadre de cette thèse.

Les états d'occupation « au repos » et « en activité », qui seront développés au paragraphe 3.1.1, sont réalisés lors de l'étape QP car il est nécessaire que la zone soit en situation de production.

Selon les BPF, la classification des ZAC « doit être clairement distincte de la surveillance de l'environnement « en activité ». » C'est-à-dire qu'en plus des contrôles réalisés au cours de la production pour la surveillance des ZAC (cf. paragraphe 1.3.2.5), il est nécessaire de réaliser des contrôles spécifiques pour la classification particulière.

Ces contrôles sont basés sur des comptages du nombre de particules, d'une taille définie, par unité de volume d'air prélevé (exemple : particules  $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{p}3$ ). Ils sont réalisés dans la ZAC selon des plans de prélèvements définis et un échantillonnage précis. C'est l'exploitation des résultats de ces contrôles qui permettent de statuer la conformité de la salle à la norme.

#### **2.5.2.2.1. Numéro de classification**

Lorsque l'on procède à l'essai de classification d'une salle, nous lui attribuons un numéro de classification qui correspond à la classe BPF, elle même sélectionnée en fonction de l'activité prévue en salle.

Les numéros de classification de la norme ISO 14644-1 correspondants aux différentes classes BPF sont décrits dans le tableau suivant :

**Tableau 4 - Correspondance entre les classes ISO et les classes BPF**

Classes BPF	Classe ISO	
	Au repos	En activité
Classe A	ISO 4.8	ISO 4.8
Classe B	ISO 5	ISO 7
Classe C	ISO 7	ISO 8
Classe D	ISO 8	NA

A ce numéro de classification correspond des concentrations maximales admissibles pour les tailles de particules considérées. Ces concentrations seront présentées dans le paragraphe 2.5.2.2.5.

#### **2.5.2.2.2. Préparation de l'essai**

Il est nécessaire de vérifier avant la réalisation des comptages particulières un certain nombre de paramètres tels que les vitesses et débit d'air, le respect des pressions

différentielles, les fuites de confinement et les fuites sur filtres. Si un de ces paramètres n'est pas dans un état standard conforme, le résultat du test risque d'être faussé ou invalidé car il ne serait pas représentatif.

#### **2.5.2.2.3. Nombre de point d'échantillon**

Dans la norme ISO 14644-1 le nombre de point d'échantillonnage est défini par l'équation suivante :

$$N_L = \sqrt{A}$$

Où

$N_L$  est le nombre minimal des points d'échantillonnage (arrondi au nombre entier supérieur)

A est l'aire de la salle propre ou de la zone propre à contrôler, en mètres carrés

#### **2.5.2.2.4. Positionnement des sondes**

Il est nécessaire de vérifier que les points sont uniformément répartis sur l'ensemble de la zone. Il peut être envisagé d'ajouter des points supplémentaires si l'activité de la zone est considérée comme critique.

La hauteur où s'effectue le prélèvement correspond à la hauteur où s'effectue l'activité.

#### **2.5.2.2.5. Nombre de particules autorisées**

La concentration maximale admissible pour les tailles de particules considérées est donnée par l'équation suivante :

$$C_n = 10^N * \left(\frac{0,1}{D}\right)^{2,08}$$

Avec

$C_n$  : concentration maximale admissible (en particules par mètre cube d'air) des particules en suspension dont le diamètre est égal ou supérieur à la taille D.  $C_n$  est arrondi au chiffre entier le plus proche, en se limitant à 3 chiffres significatifs.

N : le numéro de classification ISO ; il doit être inférieur ou égal à 9 ; des numéros de classification ISO intermédiaires peuvent être utilisés, le plus petit incrément étant 0,1.

D : la taille considérée en micromètres.

0,1 : une constante exprimée en micromètres.

Ainsi la norme ISO nous donne ces concentrations en fonction du numéro de classification dans le tableau suivant :

**Tableau 5 - Classes types de propreté particulaire de l'air des salles propres (ISO 14644-1)**

Numéro de classification ISO (N)	Concentration maximales admissibles (particules / m <sup>3</sup> d'air) en particules de taille égale ou supérieur à celle donnée ci-dessous					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
Classe ISO 1	10	2	-	-	-	-
Classe ISO 2	100	24	10	4	-	-
Classe ISO 3	1 000	237	102	35	8	-
Classe ISO 4	10 000	2370	1 020	352	83	-
Classe ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
Classe ISO 6	1 000 000	237 00	102 000	35 200	8 320	293
Classe ISO 7	-	-	-	352 000	83 200	2 930
Classe ISO 8	-	-	-	3 520 000	832 000	29 300
Classe ISO 9	-	-	-	35 200 000	8 320 000	293 000

NOTE : A cause des incertitudes dues au mesurage, les concentrations sont données avec, au plus, 3 chiffres significatifs

Les BPF retiennent quant à elle deux seuils de tailles de particules : 0,5µm et 5 µm. Pour chaque seuil, la concentration maximale de particules en suspension dans l'air est donnée dans les tableaux suivants :

**Tableau 6 - Classification des zones à atmosphère contrôlée et concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air**

Classe	Au repos		En activité	
	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m<sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

#### 2.5.2.2.6. Volume de prélèvement

Pour le volume de prélèvement, il est précisé dans les BPF que pour les classes A, « un volume minimal d'échantillon de 1m<sup>3</sup> doit être prélevé à chaque point d'échantillonnage. » En ce qui concerne les autres classes, il n'y a pas de précision quant au volume de prélèvement.

En se référant à la norme ISO 14644-1, il est dit que :

« Le volume élémentaire  $V_s$  par point de prélèvement est donné par l'équation suivante :

$$V_s = \frac{20}{C_{n,m}} * 1000$$

$V_s$  est le volume élémentaire minimal, en litres, prélevé en chaque point (sous réserve de prélever au minimum 1 minute).

$C_{n,m}$  est la limite de classe (en nombre de particules par mètre cube) pour la plus grande taille particulaire prise en compte dans la classification visée (dans le cadre de cette procédure, la plus grande taille particulaire est 5 µm).

20 est le nombre de particules qui pourrait être compté si la concentration particulaire était celle de la limite de classe. »

Ce volume d'air élémentaire est le volume minimum à prélever pour chaque point d'échantillonnage.

Pour les zones propres qui n'ont qu'un seul point d'échantillonnage, il est demandé de prélever un minimum de trois volumes élémentaires en ce point.

#### **2.5.2.2.7. Exploitation statistique des résultats**

Plusieurs cas de figure existent dans le traitement des résultats :

Dans le cas où deux volumes élémentaires ou plus sont prélevés en un point de prélèvement, il est nécessaire de calculer la moyenne des résultats pour chaque taille de particule considérée.

Quand il n'y a qu'un seul point de prélèvement ou plus de neuf, le calcul de la limite supérieure de confiance à 95% n'est pas requis.

Pour les salles propres qui ont entre deux et neuf points de prélèvement inclus, les calculs à réaliser sont la moyenne générale, l'écart type et la limite de confiance à 95% des moyennes de concentrations particulières.

Le calcul statistique des données permet de pallier aux fluctuations des mesures, c'est-à-dire qu'il permet de prendre en compte les erreurs aléatoires.

Le détail des calculs effectués est le suivant :

- ✓ Calcul de la moyenne de la concentration particulière en un point de prélèvement :

$$\bar{x}_i = \frac{x_{i,1} + x_{i,2} + \dots + x_{i,n}}{n}$$

$\bar{x}_i$  est la concentration particulière moyenne au point  $i$ , représentant chaque point

$x_{i,1}$  à  $x_{i,n}$  sont les concentrations particulières des prélèvements individuels

$n$  est le nombre de prélèvements effectués au point  $i$

- ✓ Calcul de la moyenne générale des concentrations particulières moyennes  $\bar{x}$  :

$$\bar{x} = \frac{\bar{x}_{i,1} + \bar{x}_{i,2} + \dots + \bar{x}_{i,m}}{m}$$

$\bar{x}$  est la moyenne générale des moyennes des points de prélèvement

$\bar{x}_{i,1}$  à  $\bar{x}_{i,m}$  sont les moyennes des points de prélèvements individuels

$m$  est le nombre de points de prélèvements individuels

- ✓ Calcul de l'écart-type  $s$  :

$$s = \sqrt{\frac{(\bar{x}_{i,1} - \bar{x})^2 + (\bar{x}_{i,2} - \bar{x})^2 + \dots + (\bar{x}_{i,m} - \bar{x})^2}{(m - 1)}}$$

$s$  est l'écart-type des moyennes aux points de prélèvement

- ✓ Calcul de la limite de confiance supérieure à 95% (LSC) pour la moyenne générale :

$$95\%LSC = \bar{x} + t_{0,95} \left( \frac{s}{\sqrt{m}} \right)$$

$t_{0,95}$  est le 95<sup>ème</sup> percentile (quantile) de la distribution  $t$ , avec  $m-1$  degrés de liberté



Les valeurs de la distribution  $t$  sont données dans le tableau suivant :

**Tableau 7 - Variable de Student au niveau de confiance à 95%**

Nombre de moyennes individuelles ( $m$ )	2	3	4	5	6	7 à 9
$T$	<b>6.3</b>	<b>2.9</b>	<b>2.4</b>	<b>2.1</b>	<b>2.0</b>	<b>1.9</b>

#### **2.5.2.2.8. Interprétation des résultats**

La conformité est établie lorsque les moyennes de concentration particulaire en chaque point de prélèvement et la limite supérieure de confiance à 95% (le cas échéant) calculée selon le paragraphe 2.5.2.2.7, ne sont pas supérieures aux limites de concentration présentées au Tableau 6 - Classification des zones à atmosphère contrôlée et concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air Tableau 5 - Classes types de propreté particulaire de l'air des salles propres et zones propres (ISO 14644-1).

Dans le cas où les résultats ne sont pas conformes aux spécifications, il est possible de réaliser des prélèvements supplémentaires sur de nouveaux points de prélèvements répartis de façon homogène. Il n'y a pas de précision quant au nombre de contrôles supplémentaire à réaliser mais ces contrôles supplémentaires sont intégrés aux prélèvements déjà effectués et les résultats issus de ce nouveau calcul doivent être considérés comme définitifs. Dans ce cas, le terme anglais de « retest » est souvent employé.

Il est possible de rencontrer des valeurs dites aberrantes, qui proviennent d'une erreur de manipulation, d'une défaillance de l'appareil de mesure ou même d'une erreur humaine. Dans ce cas cette valeur aberrante peut ne pas être prise en compte dans le calcul, à condition que le calcul soit fait avec les points de prélèvements restants, qu'il reste trois résultats de mesurage dans le calcul, qu'un seul résultat ait été éliminé, que la cause de l'erreur de mesure soit documentée et approuvée par le service Assurance Qualité.

#### **2.5.2.2.9. Rapport d'essai**

Les résultats de ces classifications doivent être reportés dans un rapport contenant :

- ✓ Le nom et l'adresse de l'organisme responsable des essais et la date d'exécution de ceux-ci
- ✓ Le numéro et l'année de publication de la partie de l'ISO 14644 utilisée, c'est-à-dire « ISO 14644-1 : 199X (année de publication de l'édition la plus récente)
- ✓ Une identification claire de l'emplacement de la salle/zone propre examinée et l'emplacement précis de tous les points d'échantillonnage.
- ✓ Les critères de désignation de la salle/zone propre considérée comprenant la classification ISO, l'état d'occupation pertinent et les tailles de particules prises en compte.
- ✓ La description détaillée de la méthode d'essai incluant les conditions particulières d'essai ou les écarts par rapport à la méthode d'essai et l'identification des appareils de mesure et leur certificat d'étalonnage en cours de validité.
- ✓ Les résultats des essais avec les données de concentration particulière pour tous les points échantillonnés.

Ce rapport doit établir la conformité (ou non) de l'exercice de classification.

## **3. Application de la norme sur le site de Notre Dame de Bondeville**

### **3.1. Procédure en place**

Sur le site pharmaceutique industriel de Notre Dame de Bondeville, l'ensemble des ZAC ont été classées une première fois lors de la qualification initiale. Cette première classification s'est déroulée sur les deux étapes de qualification opérationnelle et de qualification performance comme évoqué aux paragraphes 2.4.4 et 2.4.44.

Aujourd'hui elles sont re-classées périodiquement selon une procédure en place. Cette procédure a été écrite à partir de la norme ISO 14644, conformément aux BPF et définit la politique de classification particulière de toutes les ZAC du site. C'est-à-dire qu'elle est adaptée aux besoins du site et permet l'application des exigences réglementaires de manière opérationnelle.

#### **3.1.1. Généralités**

Les prélèvements réalisés lors de la reclassification concernent les états d'occupation « au repos » et « en activité ». Ces deux états sont obtenus lorsque la ZAC est en phase opérationnelle de production, c'est-à-dire que la zone est rangée, nettoyée et que les opérations de production peuvent être réalisées ou simulées :

- ✓ Au repos : Les comptages particuliers sont effectués en l'absence de personnel dans la salle pendant la mesure, les équipements à l'arrêt, les hottes et les plafonds soufflants (le cas échéant) et les centrales de traitement d'air (CTA) en fonctionnement.
  - Les limites particulières indiquées « au repos » doivent être atteintes après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes en l'absence du personnel et après la fin des opérations de production. Par conséquent, un temps d'épuration de 15 minutes minimum sera

respecté lors de l'exécution des comptages particuliers. Ce délai de 15 minutes étant l'état le plus défavorable.

- ✓ En activité : Les comptages particuliers sont effectués en présence du nombre maximum prévu d'opérateurs dans la salle pendant la mesure, les équipements, les hottes (le cas échéant) et les CTA en fonctionnement.
  - La classification particulière en activité est réalisée soit lors d'une production, soit par simulation d'activité (lors d'un media-fill test ou autres). Une action au minimum est à réaliser lors de l'exécution des comptages particuliers. Elle sera précisée sur la fiche de test (annexe 1) et retranscrite sur la fiche de calcul (annexe 3) ; elle concerne des activités de routine.

Pour les classes A, il est imposé d'effectuer une surveillance particulière « pendant toute la durée des étapes critiques » et d'appliquer « des principes similaires de surveillance pour les zones de classe B ». Il y a donc un monitoring particulier en continu dans ces zones de classes A et B sur le site de Notre Dame de Bondeville.

Il existe également des zones de classe C dans lesquelles nous effectuons un contrôle particulier en continu ; ce sont les zones entourant les isolateurs classe A de remplissage.

Dans l'ensemble de ces zones où nous avons un enregistrement de données en continu (dans le cadre de la surveillance de routine), les compteurs fixes sont pris en compte comme point de prélèvement pour la classification. Comme le nombre de compteur fixe est insuffisant par rapport au nombre de points exigés par la procédure, des compteurs portatifs sont mis en place le temps de réaliser les prélèvements. Il est ainsi possible dans une même pièce de mesurer la contamination particulière de l'air à l'aide de compteurs de particules portables (CP) et de « compteurs monitoring » (CM).

Dans ce cas, la corrélation des résultats sera réalisée en se plaçant dans les mêmes plages horaires d'exécution des comptages particuliers ou en s'assurant que les comptages ont été réalisés dans des conditions analogues représentatives de la condition « au repos » ou « en activité » de la zone classée.

Dans le cas où le nombre points de prélèvement demandé correspond au nombre de compteurs fixes présents dans la salle, il est possible de se reposer sur les résultats issus de ces compteurs uniquement (sans utilisation de compteurs portatifs). Sur le site de Notre Dame de Bondeville, seules les salles de classe A possèdent suffisamment de compteurs fixes.

### **3.1.2. Rôle des différents services**

L'application de la procédure est sous la responsabilité de différents services qui doivent être coordonnés entre eux. Il est important de souligner que le service propriétaire de la ZAC est différent de celui délivrant le résultat, ceci dans un souci d'indépendance:

- ✓ Service de Métrologie : il met à disposition les compteurs de particules étalonnés et s'assure de leur bon fonctionnement.
- ✓ Service Production : il met à disposition les locaux et équipements afin de réaliser les comptages. Il doit également participer à la réalisation des contrôles (en activité et au repos si besoin) et fournit les données relatives aux enregistrements par les CM.
- ✓ Laboratoire de Microbiologie : le Laboratoire de Microbiologie est le service qui réalise les comptages.
- ✓ Service Assurance de stérilité : ce service est garant de la bonne application de la procédure sur le site. Il s'assure de la conformité des contrôles réalisés et exploite les résultats pour rédiger le rapport d'essai.

### **3.1.3. Pré requis aux comptages**

Chaque classification particulière doit être réalisée dans des conditions environnementales de production conformes (température, delta de pression, hygrométrie, débit et/ou vitesse d'air).

En ce qui concerne les compteurs de particules :

- ✓ Chaque compteur doit être préalablement étalonné.
- ✓ S'assurer que les CM sont en fonctionnement lors des mesures.
- ✓ S'assurer que les CP possèdent les programmes de prélèvement nécessaires.

Toute personne participant à la réalisation des comptages particuliers doit être habilitée :

- ✓ à entrer en zones propres (classes C et D) et/ou à entrer en zones stériles (classes A et B), et au comportement et gestuelle en ZAC : l'habilitation d'entrée en zone propre/zone stérile démontre que l'opérateur a suivi une formation théorique sur les règles générales à appliquer lorsque l'on travaille en ZAC. Ceci va de la méthodologie d'habillage à la gestuelle à adopter pour limiter la contamination de l'environnement (cf paragraphe 1.2.6.2).
- ✓ aux postes de travail et équipements en activité contrôlés.

### 3.1.4. Volume de prélèvement

En appliquant l'équation du paragraphe 2.5.2.2.6 et en prenant en compte les concentrations maximales admissibles du Tableau 6 - Classification des zones à atmosphère contrôlée et concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air –) nous obtenons les volumes minimums suivants :

**Tableau 8 - Volumes minimums de prélèvement par classe et par état d'occupation**

Classe BPF	Volumes minimums					
	Au repos			En activité		
	L	m <sup>3</sup>	ft <sup>3</sup>	L	m <sup>3</sup>	ft <sup>3</sup>
A	1000	1	35,3	1000	1	35,3
B	690	0,69	24,4	6,9	0,007	0,24
C	6,9	0,007	0,24	0,69	0,001	0,02
D	0,69	0,001	0,02	N/A	N/A	N/A
$1\text{m}^3 = 35.314666721489 \text{ft}^3$ , on considère donc que $1\text{m}^3$ est égal à $35,3 \text{ft}^3$						
<u>Légende :</u> L = litre                          m <sup>3</sup> = mètre cube                          ft <sup>3</sup> = pied cube						

Ainsi les volumes de prélèvement retenus pour les différentes classes sont :

- ✓ 1m<sup>3</sup> pour les classes A (au repos, en activité), B (au repos)
- ✓ 3x1 ft<sup>3</sup> pour les classes B (en activité), C (au repos, en activité) et D (au repos).

Pour information, la classification particulière « en activité » n'est pas réalisée pour les salles classées D; les BPF n'imposant pas de spécification.

Ce prélèvement de 3x1ft<sup>3</sup> s'explique par l'obligation de prélever en chaque point de prélèvement au moins 2 litres avec un temps de prélèvement d'au moins 1 minute.

De plus, un ft<sup>3</sup> est nécessaire et suffisant pour obtenir une précision suffisante. En effet, ceci permet d'avoir de l'ordre de 20 particules pour chaque mesure s'approchant de la limite de la classe et cela pour la plus grande taille de particules considérée.

### 3.1.5. Nombre de particules autorisées

Les tailles de particules considérées dans la classification de nos ZAC sont celles retenues dans les BPF, c'est-à-dire 0,5µm et 5 µm.

En prenant en compte les volumes de prélèvements retenus au paragraphe précédent, nous obtenons les concentrations moyennes suivantes :

**Tableau 9 - Concentrations moyennes de particules par classe au repos**

<b>Au repos</b>	<b>CLASSE</b>		<b>Concentration moyenne (/m<sup>3</sup>)</b>	
	ISO 14644-1	BPF	≥ 0.5µm	≥ 5µm
	ISO 4.8	A	< 3 520	< 20
	ISO 5	B	< 3 520	< 29
	<b>CLASSE</b>		<b>Concentration moyenne (/ft<sup>3</sup>)</b>	
	ISO 14644-1	BPF	≥ 0.5µm	≥ 5µm
	ISO 7	C	< 10 000	< 82
	ISO 8	D	< 100 000	< 823

**Tableau 10 - Concentrations moyennes de particules par classe en activité**

<b>En activité</b>	<b>CLASSE</b>		<b>Concentration moyenne (/m<sup>3</sup>)</b>	
	ISO 14644-1	BPF	≥ 0.5µm	≥ 5µm
	ISO 4.8	A	< 3 520	< 20
	<b>CLASSE</b>		<b>Concentration moyenne (/ft<sup>3</sup>)</b>	
	ISO 14644-1	BPF	≥ 0.5µm	≥ 5µm
	ISO 7	B	< 10 000	< 82
	ISO 8	C	< 100 000	< 823



### **3.1.6. Plan de prélèvement**

Pour appliquer le plan de prélèvement il faut tout d'abord calculer le nombre de point à répartir dans la salle en fonction de sa surface comme énoncé au paragraphe 2.5.2.2.3. Le positionnement des compteurs et de leurs sondes de prélèvement doit se faire de manière homogène sur l'ensemble de la surface et tient compte de l'emplacement des équipements, des flux (personnels et matières) et des points critiques de la pièce.

C'est-à-dire que les points de prélèvement retenus sont ceux qui, après analyse de risques, présentent la cotation maximum. Cette cotation s'appuie par exemple sur des activités sous plénum pour la préparation de composants en contact direct avec le produit.

La méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) est un outil adapté pour ce type de cotation et est basée sur les critères suivants :

- ✓ GRAVITE : Cotation de type 1 ; 4 ; 7 et 10,
- ✓ OCCURENCE : Cotation de type 1 ; 4 ; 7 et 10,
- ✓ DETECTION : Cotation de type 1 ; 4 ; 7 et 10.

Où 10 représente le score la plus élevée et 1 la moins élevée.

Le résultat final ou cotation du risque de 1 à 1000 est obtenu et permet de classer des risques entre eux pour une situation donnée.

En fonction des points critiques retenus, le reste des points de prélèvement est réparti de manière homogène sur l'ensemble de la surface.

Les points seront alors reportés sur un plan précis transmis au préleveur pour la réalisation des comptages particulières.

### **3.1.7. Programmation des compteurs**

Les compteurs de particules sont gérés par le service Métrologie qui doit s'assurer que les compteurs mis à disposition pour les classifications sont étalonnés et possèdent les bons programmes de prélèvement.

Les programmes identifiés sont au nombre de 4 et diffèrent par le volume de prélèvement vu au paragraphe 2.5.2.2.36 et le temps d'épuration mentionné dans le paragraphe *Généralités 3.1.1.*

<b>Etat d'occupation</b>	<b>Classe</b>	<b>Volume de prélèvement</b>	<b>Temps d'épuration (minutes)</b>	<b>Numéro de programme</b>
Repos	Classe A et B	<b>1 m<sup>3</sup></b>	<b>20</b>	<b>1</b>
	Classe C et D	<b>3 x 1 ft<sup>3</sup></b>	<b>20</b>	<b>2</b>
Activité	Classe A	<b>1 m<sup>3</sup></b>	<b>NA</b>	<b>3</b>
	Classe B et C	<b>3 x 1 ft<sup>3</sup></b>	<b>NA</b>	<b>4</b>

Le temps d'épuration de 20 minutes est choisi conformément aux BPF.

En cas de non-conformité avéré des compteurs en post classification, une évaluation de la validité de cet exercice devra être faite.

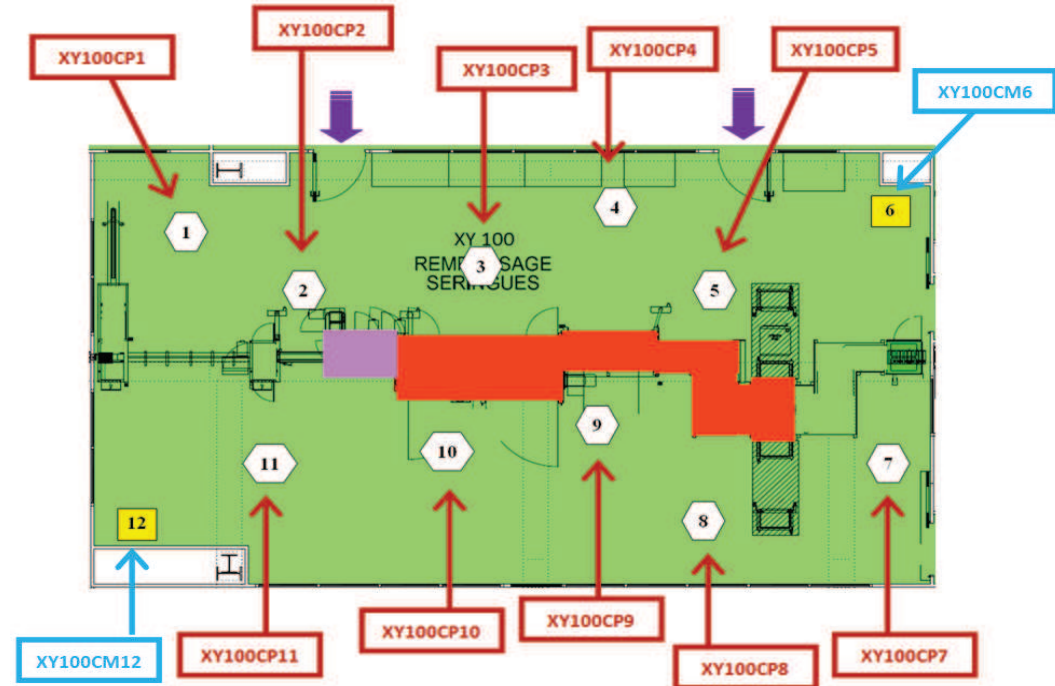
### **3.1.8. Réalisation des comptages**

La procédure de classification permet de couvrir l'ensemble de l'exercice de classification de sa préparation à son approbation en passant par sa réalisation. C'est ainsi que des documents d'accompagnements y sont intégrés.

- ✓ Standard de travail : ce document, présenté en page suivante, est un outil d'aide décrivant le mode opératoire à appliquer lorsque l'on réalise les comptages particuliers d'une salle. Il fait le lien avec le mode opératoire d'utilisation des compteurs et la fiche de test et rassemble les informations relatives à la zone ou la salle à classer.

Salle XY100

Statut	Repos	Activité
Classe BPF	C	C
Classe ISO	7	8
Normes $\geq 0,5 \mu\text{m}$	$< 10\ 000 \text{ part/ft}^3$	$< 100\ 000 \text{ part/ft}^3$
Normes $\geq 5 \mu\text{m}$	$< 82 \text{ part/ft}^3$	$< 823 \text{ part/ft}^3$
Nb de personne	0	8
Description activité	<b>En routine : 5 opérateurs de production.</b> <b>Cas particulier de fin de campagne : 5 personnes incluant la maintenance</b> <b>+ possibilité de présence simultanée de personnel de métrologie, automatisme, qualité</b>	
Volume de prélèvement	$3 \times 1 \text{ ft}^3$	$3 \times 1 \text{ ft}^3$
Coeff. de Student	NA	NA
Réalisation du comptage	Documenter la fiche de test (annexe 1) et utiliser la programmation suivante :	
	<b>Programmation 2</b> et suivre les instructions de cette programmation.	<b>Programmation 4</b> et suivre les instructions de cette programmation
	A la fin du comptage, la fiche de test est à transmettre avec les tickets des compteurs.	



- Légende :**
- Entrée de la zone
  - Compteur de particules portable « Climet »
  - Positionnement du compteur de particules portable
  - Positionnement du compteur de particules monitoring
  - Référence du compteur de particules portable
  - Référence du compteur de particules monitoring
  - Compteur de particules monitoring

- ✓ Fiche de test : lorsque les contrôles de comptage sont réalisés dans les salles ou ZAC, un ticket de comptage est édité par l'appareil de mesure. Ce ticket représente les données brutes du comptage telles que l'heure et la date du prélèvement, le temps de comptage, les mesures. La traçabilité de ces tickets est assurée avec la fiche de test présentée en page suivante. Cette fiche doit être dûment remplie et transmise avec les tickets auprès du service qui exploite l'ensemble des résultats.

DATE, NOM ET VISA DU PERSONNEL REALISANT LES COMPTAGES PARTICULAIRES					
DATE		NOM		VISA	
N° BAT.	<input type="checkbox"/> Bâtiment 1 <input type="checkbox"/> Bâtiment 2 <input type="checkbox"/> Bâtiment 3	CLASSE BPF	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D	REF. PLAN	
N° SALLE		APPELLATION SALLE		NOMBRE DE POINT	
NOMBRE DE PERSONNES MAXIMUM		ETAT D'OCCUPATION	<input type="checkbox"/> Activité <input type="checkbox"/> Repos	DESCRIPTION D'ACTIVITE (SI APPLICABLE, SINON INDIQUER NA)	
Pour les comptages AU REPOS		Heure de sortie de la pièce (après lancement programme)		Heure de rentrée dans la pièce (après le comptage)	
Commentaires					

### **3.1.9. Exploitation des résultats**

Une fois que l'ensemble des contrôles est réalisé dans la salle à qualifier, les données sont exploitées pour statuer sur la conformité ou non à la norme. Pour cela, il est nécessaire de procéder aux calculs décrits dans le paragraphe 2.5.2.2.7. Dans la procédure mise en place, un outil d'aide aux calculs a été créé :

- ✓ Fiche de calcul : Elle regroupe l'ensemble des informations sur la salle/zone classée et les résultats obtenus après l'application des calculs statistiques. Les tickets de comptage sont joints à cette fiche, ce qui permet d'avoir les données brutes disponibles avec les résultats.

Cette fiche est présentée en page suivante et existe en format Excel®. Elle a été développée et validée conjointement par les services Métrologie et AQ Stérilité afin de réaliser les calculs automatiquement en y ajoutant les résultats des différents tickets de mesure.

La salle est estimée conforme selon les termes mentionnés au paragraphe 2.5.2.2.8

- Fiche de calcul statistique -

Bâtiment		Annexes correspondantes		Type de contrôle	Classe BPF	Classe ISO correspondante
<input type="checkbox"/> Bâtiment 1				<input type="checkbox"/> Activité	<input type="checkbox"/> Classe A	ISO 4.8
					<input type="checkbox"/> Classe B	ISO 7
					<input type="checkbox"/> Classe C	ISO 8
<input type="checkbox"/> Bâtiment 2				<input type="checkbox"/> Repos	<input type="checkbox"/> Classe A	ISO 4.8
					<input type="checkbox"/> Classe B	ISO 5
<input type="checkbox"/> Bâtiment 3					<input type="checkbox"/> Classe C	ISO 7
					<input type="checkbox"/> Classe D	ISO 8
N° Salle		Appellation de la salle			Nb de personnes max (NA au repos)	
Description d'activité (NA pour le repos)						
Nombre de points de prélèvement				Volume de prélèvement :		<input type="checkbox"/> 1 m3 <input type="checkbox"/> 3 x 1 ft3
Compteur utilisé (N° MERPS ou Monitoring)		n° point de prélèvement	Particules ≥ 0.5 µm		Particules ≥ 5 µm	
			<input type="checkbox"/> part./ m3 <input type="checkbox"/> part./ft3		<input type="checkbox"/> part./ m3 <input type="checkbox"/> part./ft3	
Moyenne des moyennes :						
Ecart type des moyennes :						
Coefficient de Student :						
Limite de confiance à 95% :						
Norme :			LC95% <		LC95% <	
Conformité :						
<b>Commentaires :</b>						

### 3.1.10. Re-classification périodique

La fréquence à laquelle doit être effectué la re-classification de propreté particulière des ZAC est décrite dans la norme ISO 14644-2.

Elle est fonction du numéro de classification et de l'état d'occupation de la zone ou de la salle concernée comme décrit dans le tableau suivant :

**Tableau 11 - Intervalles de temps maximaux admissibles entre les essais de maintien de conformité**

Classe ISO	Classe BPF		Intervalle maximal de temps
	Au repos	En activité	
≤ ISO 5	A, B	A	<b>6 mois</b>
> ISO 5	C, D	B, C	<b>12 mois</b>

L'application de ces intervalles permet de démontrer le maintien de la conformité avec la norme ISO 14644-1.

Pour les locaux équipés de compteurs enregistrant en continu, il est possible de prolonger le temps indiqué dans le tableau 11, « à condition que les résultats de la surveillance continue ou fréquente restent en deçà de la limite ou des limites spécifiée(s). »<sup>(8)</sup>

Cette 3ème partie a permis de voir concrètement comment la norme ISO 14644-1 pouvait être appliquée mais cette application reste jalonnée de difficultés dans la mise en œuvre. Dans un environnement industriel de production où les enjeux économiques sont importants, l'application de cette norme n'est pas toujours aisée. En effet, les contraintes rencontrées peuvent être nombreuses notamment en termes de planning et de disponibilité des locaux. Il peut être nécessaire de stopper l'activité d'une zone afin de réaliser des comptages particuliers au repos par exemple. De même, le nombre d'appareil disponible pour la classification d'une salle peut devenir un point bloquant. Il faut pouvoir gérer l'étalonnage, la disponibilité et la bonne localisation des compteurs. De même, la classification particulière génère énormément de données brutes qui doivent être traitées afin des statuer sur la conformité de celle-ci.



Son application nécessite donc d'adopter une organisation simple et précise entre les différents services.

## Conclusion

La fabrication de médicaments stériles injectables est pour l'industrie pharmaceutique un challenge permanent.

Les exigences liées à ce type de production sont nombreuses et les risques pour la sécurité du patient sont importants. C'est pourquoi, se doter d'outil de fabrication tel que les Zones à Atmosphère Contrôlées est indispensable. La qualité de l'environnement d'une ZAC impacte directement la qualité du produit. De plus, ces ZAC sont considérées comme des équipements, il est donc nécessaire de s'assurer qu'elles remplissent pleinement leur rôle.

Cette thèse a permis de comprendre comment fonctionnent ces ZAC et comment doivent être appliquées les BPF et la norme ISO 14644 relatives à la classification de propreté particulière. A partir de ces exigences, la définition d'une politique et sa mise en œuvre opérationnelle sur le site de Notre-Dame de Bondeville, dans le cadre de cette thèse, devient un atout majeur pour ce site pharmaceutique de production.

D'autres éléments rentrent en jeu, tels que l'assurance qualité déployée tout au long du processus de fabrication et l'énergie positive mise en œuvre par les hommes qui composent l'entreprise. Ce sont des facteurs essentiels qui contribuent à la mise à disposition de médicaments sûrs pour le patient chaque jour et soutiennent l'image de confiance recherchée par l'industrie pharmaceutique.

# Bibliographie

1. ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication*. Bulletin officiel n°2014/1 bis. 2014.
2. ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication*, Ligne Directrice 1 : Fabrication de Médicaments stériles. Bulletin officiel n°2014/1 bis. 2014.
3. ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication*, Ligne Directrice 15 : Qualification et Validation. Bulletin officiel n°2014/1 bis. 2014.
4. DuPont. Les personnes, principal risque de contamination.  
<http://contaminationcontrol.dpp-europe.com/spip.php?rubrique150&lang=fr>, consulté le 7 mai 2014.
5. Adjidé C.C. Gestion des risques sanitaires liés à l'air dans un établissement de santé (ES) et démarche d'assurance qualité.  
[http://www.nosopicard.com/iso\\_album/adjide\\_cc\\_du\\_hh\\_amiens\\_gri\\_sanitaires\\_lies\\_a\\_l\\_air\\_5.pdf](http://www.nosopicard.com/iso_album/adjide_cc_du_hh_amiens_gri_sanitaires_lies_a_l_air_5.pdf), consulté le 25 septembre 2014.
6. Austin P.R. *Encyclopedia of Cleanrooms, Bio-cleanrooms and Aseptic Areas*. 3ème édition, Interpharm Pr. 2000.
7. AFNOR. NF EN ISO 14644-1: Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 1 : Classification de la propreté de l'air, Juillet 1999.
8. AFNOR. NF EN ISO 14644-2: Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 2 : Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1, 2000.
9. AFNOR. NF EN ISO 14644-4: Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 4 : Conception, construction et mise en fonctionnement, Avril 2001.
10. Federal Standard 209 E: Airborne Particulate Cleanliness Classes In Cleanrooms and Clean Zones. September 11, 1992.
11. Rodney D. Berg, The indigenous gastrointestinal, Trends in microbiology 4. Elsevier. 1996.
12. **Les salles propres (salles blanches), du Federal Standard aux normes ISO**  
Par JC Guichard [http://www.aspec.fr/espace\\_technique/salle\\_blanche.php](http://www.aspec.fr/espace_technique/salle_blanche.php), consulté le 9 octobre 2014
13. Sandia National Laboratories. **Modern-day cleanroom invented by Sandia physicist still used 50 years later.**  
[https://share.sandia.gov/news/resources/news\\_releases/cleanroom\\_50th/#.VDqP4FfySo](https://share.sandia.gov/news/resources/news_releases/cleanroom_50th/#.VDqP4FfySo), consulté le 18 octobre 2014
14. Michael Wilson. *Microbial Inhabitants of Humans: Their Ecology and Role in Health and Disease*. Cambridge. 2005.

15. Skiba M. Cours section industrie de 4<sup>ème</sup> année. Bonnes Pratiques de Fabrication. 2012.
16. Skiba M. Cours section industrie de 4<sup>ème</sup> année. Validation des centrales de traitement d'air desservant les zones de production classées d'un laboratoire pharmaceutique. 2012.
17. Duhem P. Cours section industrie de 4<sup>ème</sup> année. Les zones à contamination contrôlée. 2012.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **CALLEWAERT Régis**

La classification de propreté particulaire et la qualification des zones à atmosphères contrôlées : exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 77 p.

---

### **RESUME**

L'industrie pharmaceutique a toujours comme premier objectif de mettre à disposition des médicaments fiables à cent pour cent pour le patient, en respectant les exigences réglementaires en vigueur. Ceci dans un contexte économique où l'on doit rester compétitif et rentable, par la maîtrise de ses coûts. C'est pourquoi elle se dote de systèmes de plus en plus performants et notamment dans le domaine de la qualité.

Un des enjeux majeur de l'industrie pharmaceutique est la maîtrise du procédé dans sa globalité, ceci est d'autant plus vrai pour la production d'unités stériles dont la qualité est fortement influencée par l'environnement dans lequel elles sont fabriquées. Pour cela on utilise des salles dédiées à la fabrication des médicaments dans lesquelles un niveau de propreté particulaire et microbiologique approprié est maintenu : ce sont les zones à atmosphères contrôlées (ZAC).

Les locaux d'une ZAC sont différenciés en quatre classes (A, B, C et D). Ces classes sont déterminées à l'origine et correspondent à la criticité de l'activité présente dans ces salles. Le niveau de contamination ne pouvant être vérifié à 100% sur le produit fini, les ZAC faisant partie des équipements de fabrication qui peuvent avoir un impact sur la qualité du produit et l'appartenance d'une salle a une classe devant être démontré, il est nécessaire et obligatoire de réaliser une qualification de ces zones.

Cette thèse aborde le sujet des locaux de fabrication des médicaments injectables stériles et les exigences liées à leur production spécifique ainsi que la qualification de ces zones de production notamment la notion de classification de propreté particulaire. Elle aborde également comment doit être démontré et appliqué cette classification.

---

**MOTS CLES** : Zone à Atmosphère Contrôlée – Classification – Qualification – Particule

---

### **JURY**

Président : M. VERITE Philippe, Professeur

Membres : M. FAVENNEC Loïc, Professeur

M. ESCARRA Stéphane, Docteur en Pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 9 juillet 2015