



HAL
open science

La décontamination par voie aérienne des locaux dans l'industrie pharmaceutique : installation du Dry Fog®

Mickael Jaffar

► **To cite this version:**

Mickael Jaffar. La décontamination par voie aérienne des locaux dans l'industrie pharmaceutique : installation du Dry Fog®. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01803631

HAL Id: dumas-01803631

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01803631>

Submitted on 30 May 2018

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.

La décontamination par voie aérienne des locaux dans l'industrie pharmaceutique : installation du Dry Fog®

Mickael Jaffar

► **To cite this version:**

Mickael Jaffar. La décontamination par voie aérienne des locaux dans l'industrie pharmaceutique : installation du Dry Fog®. Sciences pharmaceutiques. 2018. <dumas-01803631>

HAL Id: dumas-01803631

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01803631>

Submitted on 30 May 2018

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.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

2018

FACULTÉ DE PHARMACIE

LA DÉCONTAMINATION PAR VOIE AÉRIENNE DES LOCAUX DANS
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : INSTALLATION DU DRY FOG®

THÈSE n°42

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 mai 2018 pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par Mickael JAFFAR

né le 04 août 1991 à Tyr (Liban)

université
de **BORDEAUX**

Membres du Jury

Directeur de thèse : M^{me}. Catherine HEUREUDE, Ph.D. Enseignant Chercheur

Président : M^{me}. Céline OHAYON, Professeur en Pharmacie

Juge : M. Thomas KOHLER, Docteur en Pharmacie, Sanofi

Juge : M^{me}. Jocelyne GONTIER, Agent de maîtrise en Microbiologie, Sanofi

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :



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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« De par l'étendue de leurs connaissances, les pharmaciens sont parmi les rares personnes à pouvoir appréhender le monde réel ».

Pierre-Gilles de Gennes (Prix Nobel de physique 1991)

Remerciements

Aux membres du Jury :

Madame Céline OHAYON

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Bordeaux.
Vous avez accepté la Présidence de ce jury et j'en suis grandement honoré.

Madame Catherine HEUREUDE

Ph.D. Enseignant Chercheur à la Faculté de Pharmacie de Bordeaux.
Vous m'avez fait confiance et conseillé, en prenant la Direction de cette thèse.

Monsieur Thomas KOHLER

Docteur en Pharmacie Pharmacien Assurance Qualité Produits à Sanofi Ambarès.
Tu as accepté de juger cette thèse avec la spontanéité et la sympathie. Soit assuré de ma reconnaissance, merci, mille fois merci !

Madame Jocelyne GONTIER

Agent de maîtrise au laboratoire de contrôles microbiologiques à Sanofi Ambarès.
Tu m'as transmis tes connaissances avec passion et ta grande expérience.

À ma famille :

Maman, il est naturel que ma pensée la plus forte aille vers toi, à qui je dois la vie.
Merci pour ton soutien à toute épreuve durant mes études.

Papa, merci d'y avoir cru à ma place dans les moments de doute.

Hassan, merci pour ta présence à Bordeaux pendant mes sept années d'études.

Maria, merci de m'avoir remonté le moral pendant les périodes d'examens.

Jad, merci pour tes encouragements et tes sourires malgré ton éloignement géographique.

Je tiens à remercier également ma famille autour du monde, pour leurs encouragements et leurs accueils pendant mes vacances scolaires.

Je dédicace cette thèse à mes grands-parents qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur.

À mes amis :

Florian, je te suis profondément reconnaissant pour ce que tu as fait pour moi. Une chose est sûre : je n'oublierai jamais.

Constance, être là, présente et m'écouter. Une petite chose pour toi mais crois-moi tu m'as énormément aidé et j'apprécie de tout mon cœur ton soutien.

Candice, Vincent, Charlène, Laurent, Anne-Laure, Ehab, Laura et Maëva ... Merci.

En arrivant en France, je ne pensais pas rencontrer des personnes formidables comme vous. Vous avez toujours été auprès de moi quand j'en avais besoin. Merci pour votre aide.

Une chose est sûre, je n'aurais rien pu faire sans vous tous ! Tout ce que vous avez fait signifie beaucoup pour moi !

À mes collègues :

Sabine, Fabienne, Christine, Dominique, Annick, Sylvie, Karine, Cécile, Armelle, David, Martine, Nathalie, Emma, Séverine, Anne, Guillaume, Isabelle et Claire.

Un grand merci du fond de cœur à toute l'équipe Sanofi sur le site d'Ambarès ainsi que sur le site de Lisieux pour leurs apprentissages et échanges enrichissants.

Mes remerciements vont aussi à toutes les personnes qui ont cru en moi.

Ceux que j'oublie de citer : Pardonnez-moi.

Sommaire Thèse

Résumé	9
Abstract	10
Introduction	11
Partie 1 : UNITÉ DE FABRICATION INJECTABLES	13
I. Généralités	14
1.1. Normes et réglementation	14
1.2. Etablissement pharmaceutique	15
1.3. Surveillance de la qualité	16
1.4. Pharmacien Responsable	16
1.5. Fabrication	17
II. Contamination	18
2.1. Contaminants	19
2.1.1. Contamination particulaire.....	19
2.1.2. Contamination microbiologique	21
2.1.3. Contamination chimique	22
2.1.4. Contamination croisée	23
2.2. Maîtrise des contaminations	24
3.2.1. Matières.....	25
3.2.2. Mains d'œuvre.....	25
3.2.3. Matériel.....	29
3.2.4. Milieu	30
3.2.5. Méthode.....	38
Partie 2 : DÉCONTAMINATION PAR VOIE AÉRIENNE	45
I. Généralités	46
1.1. Normes et réglementation	46
1.2. Techniques	47
1.3. Paramètres et règles HSE	48
II. Procédé et appareil	49
2.1. Historique et évolution	49
2.2. Etapes de la DVA	50
2.3. Produits désinfectants	53
2.4. Appareils de répartition du produit biocide	54
III. Dry Fog®	55
3.1. Présentation du système	55
3.2. Qualification de l'appareil	62
3.3. Validation du procédé	63
IV. Alternatifs	70
Conclusion	74
Bibliographie/Webographie	89

Table des figures

Figure 1 : Exemples de tailles de contaminants fréquemment rencontrés (Figure originale).....	19
Figure 2 : Diagramme d'Ishikawa présentant les facteurs contaminants une ZAC (19)...	24
Figure 3 : Les 7 étapes de lavage des mains (24)	27
Figure 4 : Les éléments constituant une CTA (27).....	33
Figure 5 : L'efficacité des filtres en fonction du diamètre des particules (27).....	34
Figure 6 : ZAC pour la fabrication de PSF (Figure originale)	37
Figure 7 : Comparaison d'un flux laminaire d'un flux turbulent (Figure originale)	37
Figure 8 : Pyramide documentaire du système qualité (Figure originale).....	39
Figure 9 : Les phases principales d'un cycle du procédé automatique de DVA (Figure originale).....	52
Figure 10 : Machine Dry Fog® à trois buses (44)	55
Figure 11 : Réactions chimiques après mélange et action du Minncare® et d'eau purifiée (Figure originale)	56
Figure 12 : Boîte noire du système Dry Fog® (Figure originale)	57
Figure 13 : Boîte blanche du système Dry Fog® (Figure originale)	58
Figure 14 : Fonctionnement interne du système Dry Fog® (Figure originale).....	59
Figure 15 : Calcul du nombre de buses en fonction de la capacité du compresseur (Figure originale).....	60
Figure 16 : 2 capteurs Dräger détectant la concentration de peroxyde d'hydrogène (47)	61
Figure 17 : Positionnement des porte-germes dans le local à traiter (Figure originale)..	66
Figure 18 : Balance des avantages Bioquell vs Dry Fog® (Figure originale).....	73

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre maximal autorisé de particules (3)	20
Tableau 2 : Équivalence ISO des classes BPF (15)	21
Tableau 3 : Limites recommandées de contamination microbiologique par classe (3)....	22
Tableau 4 : Les règles d'habillage en fonction des classes BPF en ZAC (3).....	27
Tableau 5 : Les règles d'habillage des visiteurs entrant en ZAC (3)	28
Tableau 6 : Equivalence classification des filtres normes NF EN 779 versus ISO 16890 (60)	35
Tableau 7 : Taux de réduction logarithmique requis pour démontrer une efficacité microbiologique par activité (2)	47
Tableau 8 : Systèmes existants sur le marché en fonction du type de diffusion et la taille des particules générées (Tableau original).....	47
Tableau 9 : Comparaison des différentes données quantitatives des différents systèmes (Tableau original).....	70
Tableau 10 : Avantages et inconvénients des trois systèmes (Tableau original)	71
Tableau 11 : Comparaison technique des systèmes : Bioquell vs Stéris (Tableau original)	72

Résumé

L'industrie pharmaceutique est un secteur regroupant les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments à usage humain et vétérinaire.

Un site de production peut fabriquer des médicaments en formes sèches (comprimés, gélules, etc.), semi-solides (crème, pommade, etc.) et liquides (sirop) dont font parties les formes injectables (ampoules, seringues auto-injectables, etc.) entres autres.

La fabrication d'un médicament stérile impose des exigences particulières de production visant à réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et par des substances pyrogènes (bactérienne ou chimique). Pour maîtriser ces risques de contamination, la fabrication doit se faire obligatoirement dans une ZAC¹.

Travailler dans une salle propre consiste en une maîtrise de la contamination du milieu, matériel, mains d'œuvre, matières premières et méthodes tout au long du cycle de production d'un médicament. La conception, le nettoyage et la désinfection sont des critères permettant l'obtention d'une salle propre (BPF² 2015, LD1 et glossaire).

On peut également parler de zone propre, qui selon la norme ISO³ 14644 se définit comme un «espace dédié dans lequel la concentration des particules en suspension dans l'air est maîtrisée et qui est construit et utilisé de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce, et dans laquelle d'autres paramètres pertinents, tels que la température, l'humidité et la pression sont maîtrisés comme il convient». Le terme de zone propre englobe donc d'autres caractéristiques par rapport aux ZAC. Un moyen d'optimisation de la désinfection est la mise en place d'un procédé de décontamination par voie aérienne. Ces procédés sont encadrés par un contexte réglementaire, dans le respect des règles HSE⁴.

¹ ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée.

² BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

³ ISO : Organisation internationale de normalisation.

⁴ HSE : Hygiène, Sécurité, Environnement.

Les industries pharmaceutiques ont le choix entre deux procédés de décontamination, l'un utilisant le peroxyde d'hydrogène seul et l'autre en association avec l'acide peracétique.

Mots clés : Salle propre, médicaments stériles, contamination, désinfection, DVA, ZAC.

Abstract

The pharmaceutical industry is a sector including research activities, manufacturing and marketing of medicines for human and veterinary uses. A production site may manufacture medicines in dry form (tablets, capsules, etc.), semi-solid form (cream, gel...) and liquid (syrup) or injectable form (ampoules, auto-injectable syringes, etc.).

The manufacture of sterile drug requires specific production requirements to minimize the risk of microbial contamination, particulate and pyrogenic. Manufacturing must be done in a controlled atmosphere area to reduce contamination risks.

Working in a clean room is a contamination control throughout the production cycle of a drug. Design, cleaning and disinfection are the criteria for obtaining a clean room. (BPF 2015, LD1 and glossary).

We can also talk about clean area, which according to the ISO 14644 standard is defined as "a dedicated space in which the concentration of suspended particles in the air is contained and which is constructed and operated to minimize the introduction, production and retention of particles within the room, and in which other relevant parameters, such as temperature, humidity and pressure are controlled as required". The term clean area therefore includes other features compared to controlled atmosphere area.

A mean of optimization of the disinfection is the establishment of an aerial decontamination process. These processes are supervised by a regulatory context, in compliance with HSE rules. The pharmaceutical industries have the choice between two decontamination processes, one using hydrogen peroxide alone and the other in combination with acetic acid per.

Introduction

Dans la fabrication de médicaments stériles, les micro-organismes capables d'induire une contamination du produit peuvent être présents sur l'opérateur, dans son environnement, sur le matériel, dans les matières premières et/ou dans les méthodes. La décontamination par voie aérienne (DVA) est un des moyens utilisés pour maîtriser le risque de contamination lié à l'environnement.

Le recours à une étape de DVA doit toujours succéder à une étape de nettoyage. Ces procédés de DVA ont pour objectif de désinfecter les surfaces et non l'air.

La DVA est une technique de diffusion d'un agent désinfectant. Il existe deux types :

- la DVA sèche (ou l'ultra diffusion),
- la DVA humide (ou la nébulisation).

La désinfection par voie aérienne devient alors incontournable pour une désinfection terminale des locaux après la phase de nettoyage de routine ou après un arrêt des centrales de traitement de l'air (CTA). Elle permet d'atteindre les zones inaccessibles comme les surfaces très hautes ou masquées. A noter que cette méthode s'opère hors présence humaine et donc sans risque direct pour l'utilisateur.

Les procédés de décontamination par voie aérienne dans l'industrie pharmaceutique sont encadrés par un contexte réglementaire. Ils doivent respecter les règles d'hygiène, de sécurité et d'environnement (HSE) en fonction des fiches de données de sécurité des substances ou des mélanges utilisés dans ces procédés. Ces exigences réglementaires sont imposées par les règlements REACH⁵ et CLP⁶. (1)

Quelle norme régit la DVA ? La norme AFNOR NF-T 72 281 version 2014 (2) fournit la méthode de validation de l'efficacité bactéricide⁷, fongicide⁸ et sporicide⁹ de la désinfection des surfaces par voie aérienne.

⁵ REACH : règlement CE n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concerne l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques et leurs restrictions d'application.

⁶ CLP : règlement CE n°1272/2008 établissant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges.

⁷ Bactéricide : destruction des bactéries par une substance possédant la capacité de les détruire.

⁸ Fongicide : destruction des champignons parasites.

⁹ Sporicide : substance ayant la capacité de tuer les spores (cellules donnant naissance à des bactéries, des champignons entres autres).

Pour bien comprendre les enjeux de notre travail et dans une première partie nous procéderons à quelques rappels théoriques sur la maîtrise de la contamination dans l'industrie pharmaceutique, et sur la DVA. Ensuite, nous traiterons la partie « installation » d'un système de DVA dans une unité de fabrication stérile dans la seconde partie de cette thèse.

Partie 1 : UNITÉ DE FABRICATION INJECTABLES

I. Généralités

1.1. Normes et réglementation

D'un point de vue réglementaire, il existe des documents opposables et non opposables. Les documents opposables sont des textes que notre entreprise se doit d'appliquer (les BPF font parties de cette catégorie). Au contraire, les documents non opposables peuvent être appliqués au bon vouloir des entreprises telles que les normes ISO¹⁰. Cependant, on peut trouver des références à des documents non opposables dans des documents opposables comme par exemple les BPF qui citent la norme ISO 14644. Dès lors, ils deviennent opposables. C'est pourquoi sur un site de production pharmaceutique répondant aux exigences des BPF (3), nous allons parler de ZAC et prendre en compte la norme ISO 14644 (4).

Les BPF (ou en anglais GMP pour Good Manufacturing Practices) sont établies par exemple, par les commissions européenne, américaine et/ou japonaise entre autres dans un but de démarche qualité, et s'appliquent à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire.

En France, l'activité des industries pharmaceutiques s'exerce dans un cadre très strict, fixé par le CSP (Code de la Santé Publique). Le CSP comporte des textes législatifs et réglementaires qui régissent les questions de la santé publique en France. Il est le garant de la déontologie médicale. (5)

Selon le CSP, la fabrication des médicaments à usage humain ne peut être effectuée que par des établissements pharmaceutiques (CSP, partie législative, cinquième partie, livre premier, titre II, chapitre IV : article L5124-1¹¹). (6)

¹⁰ ISO : International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation).

¹¹ L5124-1 : L (partie législative), 5 (partie cinq), 1 (livre premier), 2 (titre II), 4 (chapitre IV), 1 (numéro du paragraphe).

1.2. Etablissement pharmaceutique

L'ouverture d'un établissement pharmaceutique en France est soumise à une autorisation délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) qu'est l'autorité sanitaire française selon le CSP article L. 5124-3. (7) Cet établissement de fabrication doit être conçu dans des locaux adaptés et spécifiques aux activités qui s'y exercent. Ces obligations sont fixées par les BPF (chapitre 3). (3) Les autorités de santé renouvellent leurs autorisations de fabrication suite à des inspections (contrôle et revue des processus qualité en se référant aux BPF et aux réglementations en vigueur).

Un médicament ne peut être commercialisé que s'il a reçu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) des autorités sanitaires dans lequel le produit y est dédié (exemple d'un médicament commercialisé uniquement en France, il doit avoir une AMM auprès de l'ANSM). Cette autorisation est délivrée une fois que les études sont contrôlées et vérifiées, prouvant la qualité, la sécurité ainsi que l'efficacité du médicament. (8)

Les autorités sanitaires veillent à la qualité des pratiques et peuvent à tout moment décider la fermeture définitive ou temporaire d'un établissement pharmaceutique suite à des inspections ou des écarts majeurs vis à vis des BPF et/ou des AMM. (9) De ce fait, une autorisation d'ouverture n'est pas définitive, bien au contraire fait l'objet d'un renouvellement tous les cinq ans (selon le CSP, article R5141-66) sauf dans des cas exceptionnels qui nécessitent un suivi annuel (risque produit élevé par exemple). (10)

Un établissement pharmaceutique ayant une activité de fabrication de médicaments stériles comme les produits injectables, les collyres ou les formes pâteuses stériles, doit respecter des règles de zoning avec une classification et une cascade de pressions permettant de définir une zone de production de « zone propre ». Nous détaillerons ce zoning dans la partie 3.2.4.

1.3. Surveillance de la qualité

Les autorités sanitaires veillent à la qualité des pratiques régies par les BPF conduisant à la mise sur le marché des produits de santé. Elles s'assurent, par des inspections sur le terrain, que les cadres réglementaires opposables sont bien définis et bien mis en œuvre. Ces inspections permettent de surveiller le niveau de qualité de l'établissement pharmaceutique ainsi que la sécurité des produits pour les patients. Elles visent à apprécier la conformité des pratiques aux référentiels en vigueur, à mener des investigations techniques et recueillir des faits nécessaires à la conduite d'actions administratives comme des décisions de police sanitaire.

L'inspection peut être à l'origine du déclenchement de suites administratives, pénales ou ordinaires. Un rapport d'inspection est établi et est un élément clef du processus d'inspection. Il contient les anomalies relevées lors de l'inspection et a pour but de les tracer. Les écarts constatés seront scindés en : (9)

- Ecart critique : étapes du processus ou du système entraînant un risque important lors de la fabrication du produit et ayant une répercussion potentiellement nocive pour le patient traité.
- Ecart majeur : écarts susceptibles d'entraîner la fabrication d'un produit non conforme à l'AMM ou aux BPF ou même aux procédures propres à chaque entreprise.
- Une récurrence sur un même écart mineur peut donner lieu à un écart majeur par regroupement.

1.4. Pharmacien Responsable

Une entreprise qui comporte un ou plusieurs établissements pharmaceutiques de fabrication doit avoir un Pharmacien Responsable qui est personnellement responsable du respect des dispositions en vigueur à leur activité. Ce pharmacien responsable peut être assisté de pharmaciens délégués qui assurent eux cette même responsabilité au sein de chacun des sites de fabrication.

Le Pharmacien Responsable est spécifique à la France et est encadré par le CSP (Articles R5124-34 et R5124-36). Il partage la responsabilité civile et pénale avec le dirigeant de l'entreprise. En cas d'absence du pharmacien responsable, un pharmacien responsable intérimaire sera nommé et aura les mêmes responsabilités que le Pharmacien Responsable. Lorsqu'une entreprise comporte plusieurs établissements pharmaceutiques, chaque établissement ou site fait l'objet d'une responsabilité distincte. (11) (12)

1.5. Fabrication

La production doit suivre les instructions et les procédures prédéfinies par l'entreprise pharmaceutique répondant aux principes de BPF (chapitre 1) ainsi que les autorisations de fabrication et de mise sur le marché. Les principes de BPF reposent sur les 5M : (3)

- **Mains d'œuvre** : personnel formé et habilité au poste de travail.
- **Milieu** : locaux de production adaptés par exemple.
- **Matières premières** : matières identifiées et contrôlées entre autres.
- **Matériel** : matériel nettoyé, identifié, qualifié, etc.
- **Méthodes** : méthodes détaillées, contrôlées et approuvées.

Selon l'article R5124-2 du CSP (13), un fabricant est une entreprise produisant le médicament à proprement dit. La fabrication comprend les opérations allant de l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de fabrication et de conditionnement, de contrôle qualité, d'assurance qualité produit libérant des lots, ainsi que les opérations de stockage de tous ces produits. Les matières premières peuvent être l'eau ou les principes actifs par exemple. Quant aux articles de conditionnement, il s'agit des matières rentrant dans la conception du produit fini, à savoir : blister, notice, étui, vignette, cartons, etc.

La fabrication d'un médicament stérile impose des exigences particulières de production visant à réduire au minimum les risques de contamination microbienne,

particulaire et pyrogène¹². Cette production doit obligatoirement se faire dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC). On entend par ZAC un atelier de fabrication dont « le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construit et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes » (BPF 2015, LD1 et glossaire). (3)

Selon la norme ISO 14644, une zone propre se définit comme un « un espace dédié dans lequel la concentration des particules en suspension dans l'air est maîtrisée et qui est construit et utilisé de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce, et dans laquelle d'autres paramètres pertinents, tels que la température, l'humidité et la pression sont maîtrisés comme il convient ». Cependant le terme de zone propre englobe d'autres caractéristiques par rapport aux ZAC. (4)

La maîtrise de la contamination est indispensable pour la protection du produit et du procédé. Nous détaillerons dans la partie suivante la contamination dans un atelier de fabrication et ses contaminants.

II. Contamination

La contamination (du latin « contaminatio ») peut être définie comme la présence de contaminants sur une personne, sur une surface, sur un matériel, dans un produit entre autres. Par extension, ce terme est aussi utilisé pour désigner la souillure. (14) (15)

Selon la norme ISO 14644-13, un contaminant est une « entité particulaire, moléculaire, non particulaire ou biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou le procédé ». (4) (14)

¹² Pyrogène : protéine libérée par les bactéries entraînant une élévation de la température du corps.

2.1. Contaminants

Une grande partie des contaminants sont non visibles à l'œil nu. Le schéma suivant illustre les contaminants fréquemment rencontrés :

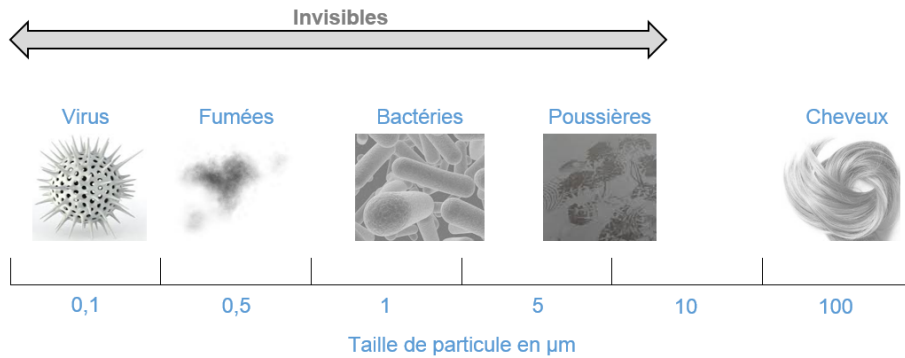


Figure 1 : Exemples de tailles de contaminants fréquemment rencontrés (Figure originale)

Les contaminants que l'on peut retrouver en ZAC sont de deux types : particules viables et particules non viables. Les particules non viables ou poussières ne sont pas composés 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. (15)

2.1.1. Contamination particulaire

Les locaux de production sont basés sur les BPF (Lignes Directrices 1 : fabrication des médicaments stériles) définissant des classes de qualité de l'air avec les activités associées. Un niveau de classe est défini par la quantité limite présente de particules rencontrées dans l'air. (3)

Le tableau 1 ci-dessous montre les concentrations maximales autorisées en ZAC de particules en suspensions dans l'air (selon les BPF, LD1). (3) Nous différencions une zone au repos d'une zone en activité :

- Zone au repos : elle est obtenue en l'absence du personnel (15 à 20 minutes après son passage ou après la fin de production). Il s'agit d'une zone sans

équipement ni matières de production mais les utilités sont connectées et en fonctionnement.

- Zone en activité : installation fonctionnant avec une activité de production en présence du personnel (le nombre d'opérateurs doit être restreint afin de limiter les sources de contamination).

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille ≥ aux tailles précisées			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	35200	2900
C	352000	2900	352000	29000
D	3520000	29000	-	-

Tableau 1 : Nombre maximal autorisé de particules (3)

Pour fabriquer un médicament stérile, l'industriel dispose de plusieurs options : soit un remplissage en milieu stérile dans un local de classe A dans lequel l'air soufflé doit être laminaire¹³ soit le produit peut être stérilisé après remplissage via un autoclave par exemple. Si le produit en question est thermosensible, l'industriel devra envisager d'autres moyens de stérilisation comme la gamma radiation.

Techniquement nous ne pouvons pas passer d'un local de classe C à un autre de classe A. De ce fait, la classe A devrait être entourée d'un local de classe B. Dans ce dernier sont effectuées les mises en barquette des contenants (flacons, ampoules, etc.) qui seront déposés sur une rampe afin d'être récupérés en classe D. Un local de classe C comprend toutes les parties non stériles du procédé de fabrication (à noter : laveuse, autoclave, zone intermédiaire pour effectuer les contrôles, etc.).

Pour assurer cette maîtrise particulière, l'air est contrôlé en continu via des compteurs particuliers. (3 - partie2) Un compteur particulier est installé dans chaque zone classée des locaux de production (Classes A et B) afin de comptabiliser le nombre de particules présents dans l'air. Ce suivi est capital pour le dossier de lot

¹³ Air laminaire : air unidirectionnel avec une vitesse homogène comprise entre 0,36 et 0,54 m.s⁻¹.

afin que le pharmacien libérateur de lot ait un contrôle conforme sinon une création d'une déviation qualité¹⁴ serait nécessaire. Cela s'explique par le fait que les particules pouvant être présents dans le produit peuvent être des vecteurs de microorganismes, ce qui casse la stérilité de notre produit et donc un risque pour le patient.

Il existe un tableau équivalent entre les zones classées selon les BPF et la norme ISO 14644 (cf. tableau 2). Ce qui nous facilite le renseignement auprès de fournisseurs utilisant les référentiels ISO.

Classe BPF	Au repos	En activité
A	ISO 4,8	ISO 5
B	ISO 5	ISO 7
C	ISO 7	ISO 8
D	ISO 8	-

Tableau 2 : Équivalence ISO des classes BPF (15)

La propreté particulière doit être désignée par un numéro de classification ISO *N*. La concentration maximale admissible *C* (en particules par mètre cube d'air) pour chaque particule de taille *D* prise en compte, est donnée par l'équation : (15)

$$C = 10^N x \left(\frac{10^{-7}}{D} \right)^{2.08}$$

2.1.2. Contamination microbiologique

Une contamination microbiologique est une prolifération de microorganismes au niveau des locaux et/ou des produits. Les microorganismes ont besoin des conditions d'humidité et de température particulières afin de se développer. Ceci dit, les contrôles et le suivi en continu de ces deux paramètres sont indispensables. La maîtrise de la contamination microbiologique est un point important dans une unité de production, qui permettrait d'éviter la biocontamination des équipements et du produit. L'air, le personnel, le matériel mal stérilisé et l'eau sont d'éventuelles

¹⁴ Déviation qualité : anomalie qualité qui est un écart imprévu d'une procédure pendant une étape de production et/ou de contrôle.

sources de contamination microbiologique d'où l'importance d'analyser ces risques et de les minimiser. (3) (15)

L'annexe 1 des BPF donne les exigences à respecter selon la classe en zone de fabrication, comme le montre le tableau 3 ci-après : (3)

Classe	Échantillon d'air UFC/m³	Boîtes de Pétri (90 mm) UFC/4h	Géloses de contact (55 mm) UFC/plaque	Empreintes de gants (5 doigts) UFC/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 3 : Limites recommandées de contamination microbiologique par classe (3)

UFC : Unité Formant Colonie (Il s'agit de l'unité permettant de dénombrer les bactéries vivantes. Une UFC correspond à une colonie). Les seuils en classe A sont tellement bas et ne tolèrent pas de contaminants, ceci explique l'intérêt de bien maîtriser la contamination microbienne, en réduisant par exemple les interventions dans cette classe et de suivre les paramètres critiques de plus près.

Des prélèvements microbiologiques sont réalisés en cours de production afin de prouver l'absence de biocontamination. Ces prélèvements concernent les empreintes de gants portés par le personnel en classe A et B par exemple. Pour les classes C et D, nous n'avons pas d'empreintes de gants à faire selon les exigences réglementaires. Cela s'explique par le fait qu'il n'y a pas une obligation réglementaire de port de gants en classe C et D. (3)

Nous allons aborder les contaminations chimique et croisée qui concernent principalement les matières premières.

2.1.3. Contamination chimique

Une contamination chimique est définie comme la contamination due à des contaminants chimiques comme des produits ou substances chimiques connus, par opposition avec le vivant. Ces produits ayant une activité chimique sont susceptibles

d'intégrer le circuit du médicament via les matières premières (principes actif et/ou excipients) ainsi que les agents de nettoyage (eau, détergent, désinfectants, etc.). (14) (16)

La contamination chimique recouvre plusieurs formes (moléculaires, organiques, etc.) et plusieurs états (liquide, solide et gazeux) en fonction des conditions de température et de pression. Cette contamination possède l'aptitude à réagir et à former des sous-produits de réaction avec des conséquences nocives sur les produits ou le personnel.

2.1.4. Contamination croisée

Ce type de contamination est défini par les BPF (3) comme étant la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou un autre produit. Elle peut être directe ou indirecte, c'est à dire une contamination générée par un vecteur (le personnel ou l'air par exemple). La contamination croisée peut survenir à toutes les étapes de fabrication du médicament allant de la pesée au conditionnement et même dans les zones de stockage.

La contamination croisée concerne aussi les dossiers de lot où nous parlons de « mix-up » (terme anglais couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique). Il s'agit de la présence d'un document constituant le dossier de lot adressé au médicament A dans celui du médicament B. Cette contamination concerne donc des éléments variés tout au long du processus de fabrication du médicament. (17)

Elle peut survenir selon deux procédés : la contamination simultanée (fabrication de deux médicaments se déroulant en même temps et à proximité) et la contamination successive (les deux médicaments sont fabriqués sur le même équipement). La première peut être évitée en définissant et en identifiant bien les locaux et les équipements. Tandis que la seconde peut être maîtrisée par un vide de ligne conforme (c'est à dire l'élimination de tout article dédié à la fabrication du médicament précédent). (18)

2.2. Maîtrise des contaminations

La maîtrise de la contamination commence par l'identification des paramètres entrant dans le processus de contamination, et la mise en place de mesures préventives et/ou correctives. Pour cela, il est important d'utiliser la méthode des 5M connue dans l'industrie pharmaceutique regroupant les facteurs en 5 groupes sur lesquels nous pourrions agir que sont : méthode, milieu, matières premières, mains d'œuvre et matériels. Cette méthode à laquelle certains qualitiens rajoutent un sixième M qui est le management, même si nous le comprenons dans le M de méthodes. Le management passe par l'élaboration des procédures ainsi que la formation du personnel et la gestion de la maîtrise du risque. (15) (19)

Comme évoqué auparavant, un médicament stérile est fabriqué en ZAC. De ce fait, j'analyserai la maîtrise de la contamination en ZAC plus spécifiquement.

La figure 2 illustre le diagramme d'Ishikawa (diagramme de causes à effet) présentant l'analyse 5M des facteurs ayant un potentiel impact sur le niveau de propreté requis dans une ZAC afin de fabriquer un médicament stérile. Chaque « M » sera associé à des règles préventives du risque de contamination présentes dans les BPF et/ou correctives par l'intermédiaire de la mise en place de CAPA suite à des déviations (écart aux BPF et/ou aux procédures internes de l'établissement pharmaceutique en question). (19)

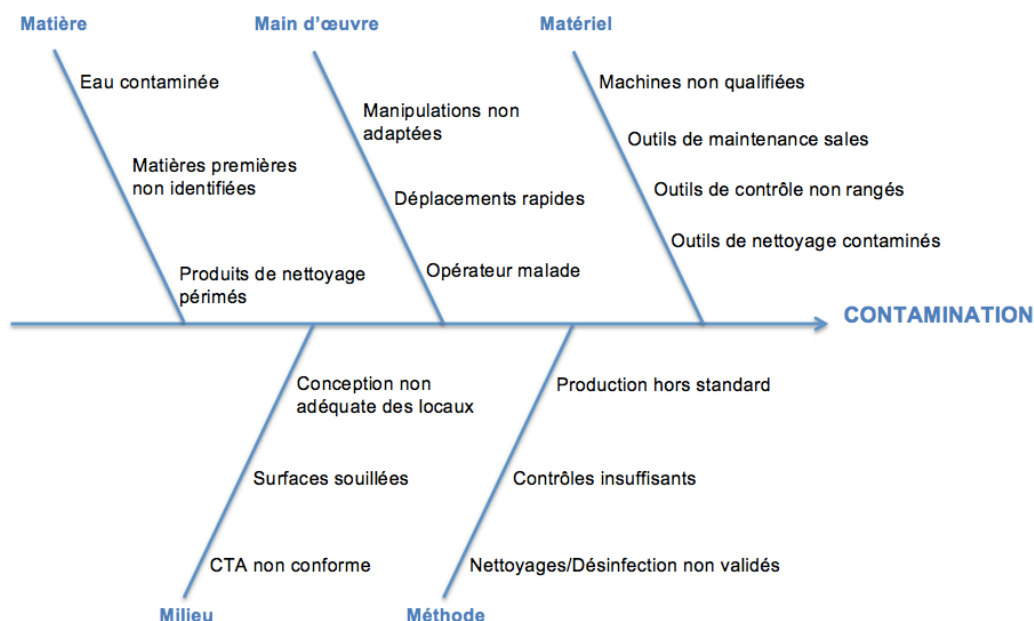


Figure 2 : Diagramme d'Ishikawa présentant les facteurs contaminants une ZAC (19)

3.2.1. Matières

Les conditions de stockage des matières, leurs identifications ainsi que leurs traçabilités permettent d'éviter toute contamination. Le fait d'écartier physiquement une palette de produits endommagés ou contaminés, ainsi qu'en l'identifiant via une étiquette présentant son statut (bloqué, quarantaine, en attente AQ, refusé, etc.) tout en traçant tout ce que nous avons effectué dans le cahier de route¹⁵ (ou communément appelé Log Book) permet d'éviter les erreurs et donc les contaminations. (15)

Nous sommes dans le cas de production de médicaments injectables, l'EPPI (Eau Pour Préparation Injectable) doit être produite, stockée et distribuée dans des conditions optimales, c'est à dire dans des conditions inhibant la croissance de micro-organismes. Une circulation permanente à une température supérieure à 70°C, des dispositifs anti-retour comme les clapets peuvent permettre de limiter ce risque de contamination. Des analyses microbiologiques seront réalisées et leurs fréquences seront définies en fonction de l'analyse de risque effectuée prenant en considération la boucle d'eau sur chacun des sites de production par exemple.

3.2.2. Mains d'œuvre

La main d'œuvre ou communément appelée « opérateurs » est la source de contamination la plus importante de par sa flore microbienne et ses émissions physiologiques. Ces émissions peuvent être cutanées (desquamation de la peau, sueur, chute de phanères comme des cheveux ou des poils) et rhinopharyngées (éternuements ou secousses de toux). Dans ce dernier type d'émission, l'aérosol pourra être dispersé dans l'environnement et transporté par les mouvements d'air.

Prenons l'exemple des mains, il existe 100 à 1000 germes/cm² ou le cuir chevelu 1 million de germes/cm². (15) Il est donc indispensable que chaque opérateur rentrant en ZAC ait une formation sur les règles d'hygiène et d'habillement tout en expliquant l'intérêt de ces protections vis-à-vis de l'opérateur mais aussi vis-à-vis du produit. (3)

¹⁵ Cahier de route : document procéduré contenant la date, le détail des réalisations et la signature de la personne effectuant la ou les tâche(s). Il sert de traçabilité et en règle générale il suit la même durée de stockage des dossiers de lot.

De ce fait, le port de gants par exemple en milieu stérile est primordial avec une fréquence prédéfinie de passage de l'alcool isopropylique sur les gants ainsi qu'une fréquence de changement de paire de gants. (3)

La formation et la sensibilisation des opérateurs au sujet de la contamination rentrent dans un processus de formation continue mais aussi un moyen d'éviter les écarts qualité afin de mieux maîtriser le risque industriel. D'une part, chaque opérateur a une formation initiale à son poste de travail le rendant autonome et donc habilité aux tâches attribuées. D'autre part, une formation approfondie est dispensée sur une ZAC, les risques de contamination et les moyens préventifs. De même, sur les médicaments stériles avec les règles de nettoyage, d'hygiènes et de microbiologie liées.

J'étayerai les règles d'hygiène (20) et d'habillement qui sont des moyens de prévention et de maîtrise des contaminations. (21)

➤ **Règles d'hygiène :**

▪ Pratiques :

En zone de production, il est formellement interdit de manger, boire, fumer, de mâcher et de faire rentrer ses médicaments personnels. (3) Les personnes ayant des restrictions médicales doivent prévenir leurs hiérarchies pour prendre les mesures de précautions nécessaires. Ainsi qu'une personne malade avec un état infectieux doit éviter de rentrer en zone (idem pour une personne ayant une plaie ouverte et/ou non couverte). En zone de production aseptique, le port de bijoux, de maquillage et de parfum est proscrit.

▪ Lavage des mains :

Les mains sont un vecteur de contamination direct via lequel un contaminant peut être transmis d'une personne à l'autre et/ou d'une personne au matériel ou même au produit. (22) (23)

Le lavage des mains est donc essentiel avant toute pénétration en zone de production stérile ou non stérile. Il nécessite de l'eau, une solution antiseptique moussante et un temps de friction d'une minute environ. Cette mécanique est plus efficace qu'un simple lavage des mains qui réduit la flore microbienne transitoire, élimine les souillures et limite les transmissions croisées. Ce lavage s'effectue en 7 étapes (cf. figure 3 ci-après) :



Figure 3 : Les 7 étapes de lavage des mains (24)

➤ **Règles d’habillage :**

Toute personne entrant en ZAC doit porter une tenue respectant la procédure d’habillage dont elle a fait l’objet d’une analyse de risque qualité et sécurité. (3) Cette procédure doit être aussi respectée par les visiteurs, malgré le fait que ceux-ci n’auront pas forcément la même tenue que le personnel titulaire en production. Ces mesures de protection du personnel et du produit sont plus strictes concernant la production de produits aseptiques (selon la classe de la ZAC).

Il existe 4 classes en ZAC allant de A à D (A étant la plus propre avec le plus haut degré d’exigences). La préparation et le remplissage aseptiques sont des opérations devant être réalisés dans une classe A par exemple. Quant à la préparation d’accessoires destinés au remplissage, cette opération peut être réalisée en classe D.

Les règles d’habillage s’appliquent à toutes les classes de la ZAC comme le figure le tableau 4 suivant :

Classe BPF	Ordre d’habillage
A, B	Cagoule couvrant totalement le corps, masque, cache barbe si nécessaire, combinaison protectrice stérile, bottes stériles par dessus du bas du pantalon. Lavage des mains gants stériles par dessus les manches, alcool isopropylique.
C	Charlotte, cache barbe si nécessaire, combinaison protecteur serré aux poignets à col montant (tissu ne libérant pas de fibres et des particules), chaussures de sécurité et surchaussures. Lavage des mains et gel hydro-alcoolique.
D	Charlotte, cache barbe si nécessaire, tunique blanche antistatique, pantalon blanc antistatique, chaussures de sécurité. Lavage des mains et gel hydro-alcoolique si besoin.

Tableau 4 : Les règles d’habillage en fonction des classes BPF en ZAC (3)

Un affichage de la procédure d’habillage s’avère nécessaire en cas de doute ou d’un nouvel arrivant. Le tableau ci-dessus présente les règles d’habillage d’un titulaire en production. Les règles d’habillage s’appliquant aux visiteurs sont présentées dans le tableau 5 ci-dessous :

Classe BPF	Ordre d’habillage
A, B	Toute personne n’ayant pas reçu l’habilitation pour accéder en zone stérile (formations sur les contaminations, la ZAC stérile et les médicaments stériles) n’a pas le droit d’y rentrer. Cette habilitation se fera par un membre du service assurance qualité produit.
C	Charlotte, cache barbe si nécessaire, combinaison Tyvek ¹⁶ , chaussures de sécurité et sur-chaussures. Lavage des mains et gel hydro-alcoolique.
D	Charlotte, cache barbe si nécessaire, combinaison en polypropylène jetable à usage unique, chaussures de sécurité. Lavage des mains et gel hydro-alcoolique si besoin.

Tableau 5 : Les règles d’habillage des visiteurs entrant en ZAC (3)

Un visiteur doit être accompagné par une personne du site de fabrication ayant les connaissances des règles BPF, HSE et des procédures qualité du site.

➤ **Règles d’activité :**

Le comportement des personnes en ZAC a un impact direct sur le nombre de particules qu’ils peuvent potentiellement émettre. De ce fait, des règles de comportement et de mouvement sont à établir. Les tenues portées en ZAC permettent d’atténuer l’émission de particules, mais si les personnes pratiquent des mouvements calmes et ordonnés, cette émission sera encore plus limitée. Aussi, dans la procédure évoquant les règles de comportement en ZAC devrait déterminer le nombre de personnes présentes maximum à autoriser dans un même local. Ce nombre de personnes doit être réduit d’une telle sorte à mieux maîtriser les comportements et ainsi réduire les mouvements (moins d’émissions de particules, l’opérateur suera moins, respiration sous cagoule plus ordonnée, etc.). (3)

¹⁶ Tyvek : matériau synthétique non tissé formant une barrière de protection contre les particules fines et les fibres.

L'étude d'Austin en 1966 a comparé le nombre de particules émises par minute pour une personne en tenue adéquate de salle blanche en fonction de son activité. Dans le cas où l'opérateur marche lentement en ZAC, ce dernier émettra environ 5 millions de particules par minutes (particules > 0,3 µm). Tandis que si l'opérateur marche rapidement, il émettra le double de particules. D'où l'intérêt d'adopter des mouvements lents et ordonnés. (14)

Les règles d'hygiène seules ne sont cependant pas suffisantes. Ces règles associées aux règles d'habillement et de comportement permettent de maîtriser la contamination liée à la main d'œuvre. Cette association corrélée au plan de formation du personnel crée un atout majeur afin de protéger le personnel fabriquant un médicament stérile ainsi que le produit fabriqué en lui même.

3.2.3. Matériel

La conception du matériel de production stérile doit permettre un nettoyage facile. Ce matériel doit aussi avoir des surfaces qui n'interagissent pas avec le produit et qui ne larguent pas des particules. Tout matériel entrant en ZAC pour une production aseptique doit être stérilisé par un passage dans un autoclave ou en respectant une procédure de nettoyage validée (bac à ultrasons puis conditionné en double poches et passé à l'alcool via le SAS dédié aux matériels). Il existe un matériel dédié à l'usage unique, c'est à dire après usage le matériel est détruit.

Généralement, le matériel utilisé en production aseptique est en acier inoxydable. Il est communément appelé acier inox qui a la propriété d'être peu sensible à la corrosion ainsi qu'il ne se dégrade pas en rouille. L'inox a les surfaces lisses donc facilement nettoyables et le contrôle visuel sera ainsi facilité. De plus, il est résistant à des hautes températures notamment aux multiples passages à l'autoclave. (15)

Les conditions de stockage de ce matériel doivent être validées par une procédure de validation définissant la date de péremption avant et après ouverture des simples ou doubles poches. L'état de propreté est évalué par une inspection visuelle et/ou par des prélèvements microbiologiques. (3) (4)

3.2.4. Milieu

➤ Locaux :

Une cartographie des locaux inclut l'agencement, la conception des locaux ainsi que les pressions, températures et humidités à avoir dans chaque local. Sachant que ces derniers paramètres seront vérifiés et suivis à une fréquence journalière voire en continue. Ce qui permet de limiter les contaminants de pénétrer en ZAC. La conception des locaux permet aussi de mieux appréhender le nettoyage et la désinfection afin d'être le plus efficace mais aussi le plus sûr niveau qualité et sécurité. (3) (25)

Les surfaces doivent être lisses sans détérioration pour éviter l'accumulation de particules et faciliter aussi le nettoyage. Une surface lisse et imperméable permet de réduire la fréquence d'usage de produits désinfectants qui sont souvent corrosifs. De plus, des travaux annuels sont à prévoir afin de réparer les éventuels fissures et remettre à neuf les sols et murs ainsi qu'une maintenance sur les machines. Cette maintenance annuelle réduirait la fréquence d'intervention en cours de production au cours de l'année. A noter, ces travaux et interventions techniques sont à prévoir dans le plan directeur de production du fait que nous arrêtons la production pendant cette période. Une fois les travaux et interventions terminés, des tests de remise en conformité des locaux seront réalisés.

Une remise à blanc est indispensable avant la reprise de production comportant la reprise des centrales de traitement d'air (humidité, température et cascade de pression conformes), un nettoyage, une désinfection des locaux et du matériel, une décontamination par voie aérienne permettant la désinfection des recoins et des surfaces difficilement atteignables par le nettoyage mécanique ou physico-chimique et un réassort du matériel nécessaire à la production en passant par l'autoclave et/ou en double poche et alcool. (25)

Des matières sont interdites de pénétrer en classe A, B et C comme le carton et tout type de matière qui largue des particules et de la poussière. (3)

Lors du processus de fabrication, le principe de la marche en avant des matières et du personnel est à respecter. Le flux du matériel propre ne doit pas croiser celui du matériel sale, le flux du personnel entrant ne doit pas croiser celui du personnel

sortant, aussi le flux des matières ne doit pas croiser le flux du matériel et du personnel. Ce principe évite la contamination d'un matériel propre par un sale par exemple.

Des SAS d'entrée et de sortie du matériel, du personnel et des matières sont prévus dans la cartographie des locaux permettant d'établir les flux entrants et sortants et de mieux maîtriser les vecteurs potentiellement contaminants. De même, la conception des vestiaires est de telle sorte que les phases d'habillage sont séparées physiquement. Un banc ou une ligne séparant le côté en tenue civile et l'autre en tenue blanche par exemple. (3)

Des sondes et des capteurs remontent en continue les paramètres suivants : température, humidité et pression. Une alarme sera déclenchée dans le cas où ces paramètres seraient en dehors des fourchettes d'acceptation. En fonction de la fréquence, la durée et la sévérité de la valeur non conforme, nous ouvrirons ou pas une déviation puisqu'il s'agit d'un écart qualité ayant un impact potentiel sur notre production et donc sur notre produit. Une investigation sera mise en place afin de déterminer la cause racine de l'évènement, définir un plan d'action afin d'établir une CAPA et éventuellement faire une analyse de risque permettant au pharmacien en assurance qualité de notifier ou pas le lot (ce qui signifie d'accepter de mettre sur le marché ce lot, le bloquer ou le détruire). (19)

Un lot de médicaments bloqué génère des stocks au sein de l'entreprise et donc des coûts (prenons l'exemple d'un lot bloquée 1 mois pour des contrôles complémentaires, cette durée de 1 mois nous engendrerait un coût de stocks et un risque de rupture du produit sur le marché). Un lot détruit génère autant de pertes à l'entreprise (coûts des matières premières, la MOD, et tout ce qui est mis en œuvre afin de sortir le produit fini de l'usine). D'où l'intérêt de bien maîtriser les risques de contamination et de tout mettre en œuvre pour être efficace et sûr. Ces contraintes ne sont pas que réglementaires ou qualité mais aussi un risque industriel faisant intervenir les coûts ainsi que les délais de livraison prévus lors de l'établissement du contrat fournisseur-client. Des délais ou des coûts non respectés peuvent coûter à l'entreprise une perte de la confiance d'un client qui risque d'aller chez le concurrent et de ce fait perdre des parts du marché qui sont parfois assez conséquents.

➤ **Air :**

Le vecteur de tous les contaminants est l'air. De ce fait, la maîtrise de ce paramètre est important et permet d'éviter les contaminations.

Les centrales de traitement d'air (CTA) permettent de maîtriser en température et en hygrométrie la qualité de l'air soufflé dans les ZAC.

Une CTA est un organe technique de traitement d'air, système visant à modifier les caractéristiques d'un flux d'air entrant par rapport à une commande. Dans le cas des locaux où nous avons une CTA double flux : (15)

- Prend l'air extérieur, lui faisant subir un traitement puis l'insuffler via le réseau de gaines aérauliques dans les locaux ayant besoin d'un air neuf traité,
- Reprend l'air dans les pièces nécessitant une extraction d'air et l'expulse hors du bâtiment.

Dans une zone propre, le système aéraulique permet de maintenir l'air à empoussièremment contrôlé dans les conditions prédéfinies par les exigences. Cependant nous devons prendre en considération certains critères : filtration et diffusion de l'air, le taux de brassage¹⁷, maintien en surpression, contrôles particuliers de l'air. Les exigences qualités de certaines entreprises requièrent une centrale de traitement d'air en tout air neuf, c'est-à-dire aucun air n'est repris.

La filtration de l'air permet de maintenir une salle propre en évitant toute contamination extérieure apportée par l'air neuf, permettant d'éliminer la génération de contaminants intérieurs ainsi que préserver la qualité de l'air rejeté. Quant à la diffusion de l'air, cela permet de garantir l'évacuation des contaminants. (26)

Les locaux de mon étude ont été construits avec des flux d'air unidirectionnels pour les classes A, B et C. Un flux d'air unidirectionnel est un flux « maîtrisé » avec une vitesse de brassage d'air régulière et homogène en tout point de l'espace. Ce flux d'air est aussi vertical, il est soufflé au niveau du plafond et est repris par les bouches d'extraction installées en bas des cloisons. (15)

Le système de filtration de l'air permet de maintenir un bon fonctionnement d'une salle propre. Dans une ZAC, nous avons un système de chaîne de filtration

¹⁷ Taux de brassage : c'est un débit d'air de ventilation qui s'exprime en m³/h.

permettant un apport d'air aussi propre que ce qui est exigé en fonction de la classe A, B, C ou D. Ceci permet aussi un recyclage de l'air suffisant afin d'atteindre le niveau d'exigence réglementaire de la contamination particulaire. Pour rappel, un filtre est un système permettant la rétention des particules présentes dans le flux d'air. (26)

La chaîne de filtration possède une arrivée et une sortie d'air, des gaines de conduite d'air, des filtres à haute efficacité, une CTA, et un système d'évacuation de l'air repris. Une CTA en tout air neuf, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de recyclage de l'air repris, renouvelle le volume d'air total de la salle jusqu'à 60 fois par heure.

Une CTA peut être présentée schématiquement sur la figure 4 ci-dessous :

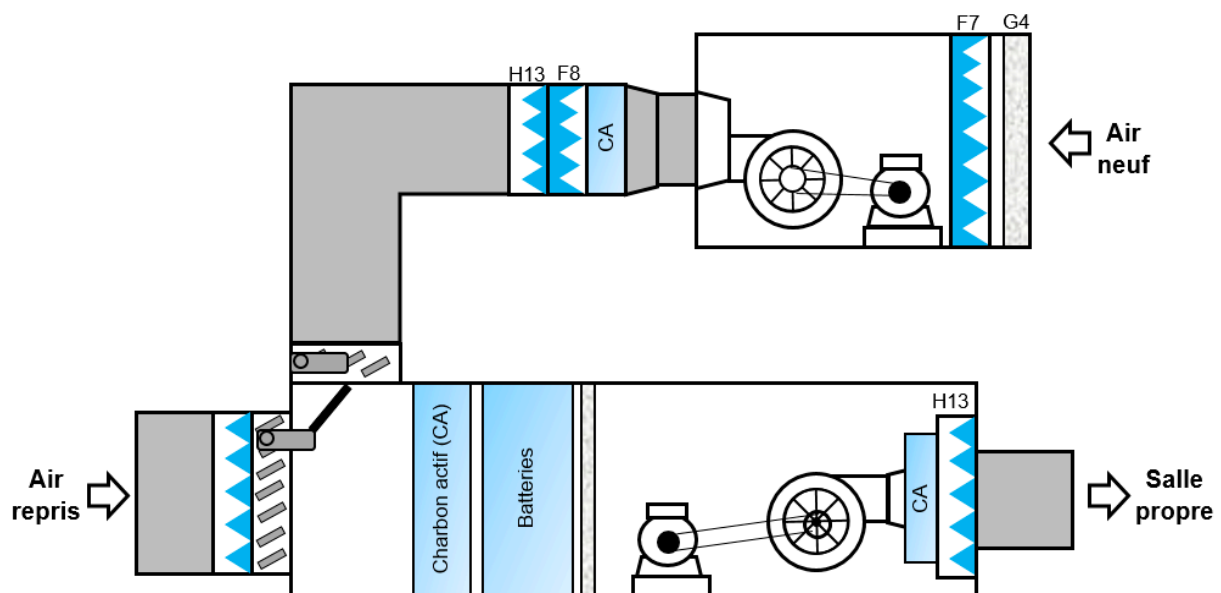


Figure 4 : Les éléments constituant une CTA (27)

Le schéma de la chaîne de filtration est similaire pour les autres classes (B, C et D), seule l'efficacité du filtre terminal change (la classe A étant le point le plus critique).

L'efficacité d'un filtre est définie comme le rapport de la quantité de particules captées par le filtre par rapport à la quantité qui lui a été présentée.

Les CTA présentes dans les locaux sont munies de filtres efficaces et placés dans un ordre bien précis. Les molécules de gros diamètre sont filtrées de prime abord. Les plus petites sont quant à elles, filtrées tout au long du processus mais particulièrement en fin de chaîne par un filtre de plus en plus précis. Effectivement,

les filtres de catégorie G (classes G1 à G4 ou ISO Coarse) sont d'efficacité moyennes et retiennent les particules les plus grosses. Les filtres de catégorie F (classes F5 à F9 ou ISO ePM_{2,5} pour les filtres F7 à F9 et ISO ePM₁ pour les filtres F5 et F6) sont des filtres permettant de retenir les particules allant jusqu'à 0.001 µm. Les filtres de catégorie M (classes M5 et M6 ou ISO ePM₁₀) retiennent les particules moyennes. Les filtres de catégorie H ou filtres absolus (classes H10 à H14) sont des filtres à haute performance retenant les molécules fines. (27) L'efficacité des filtres est présentée dans la figure 5 ci-après en fonction du diamètre des particules :

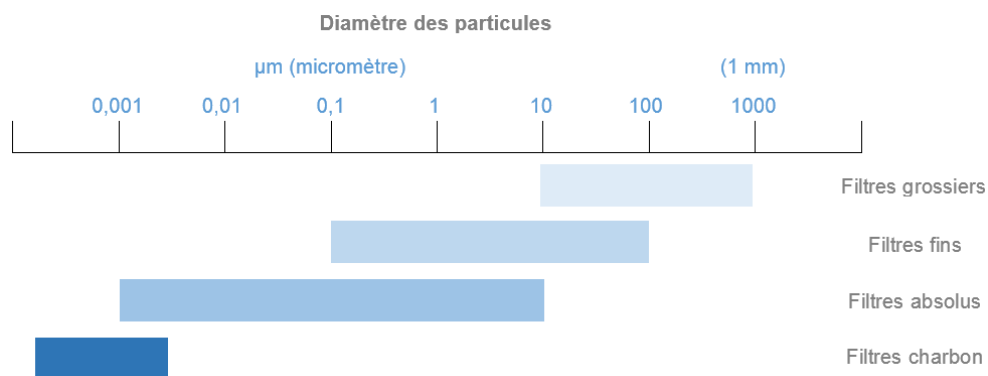


Figure 5 : L'efficacité des filtres en fonction du diamètre des particules (27)

La norme qui définit les filtres de ventilation est la norme NF EN 779. (28) Cette dernière divise les filtres utilisés dans les CTA et les gaines de reprise en trois catégories (les grossiers, moyens et fins) dont chacune est elle-même divisée en sous classes. La norme NF EN 1822-1 définit les filtres à haute efficacité qui sont utilisées pour filtrer l'air arrivant en ZAC (ou salle propre). (29) Les filtres sont divisés en trois groupes d'efficacité croissante :

- Groupe E : haute efficacité,
- Groupe H : très haute efficacité,
- Groupe U : très très haute efficacité (faible pénétration).

La nouvelle norme ISO 16890 applicable depuis décembre 2016, divise les filtres en quatre groupes en fonction de la taille des particules et l'état du filtre déchargé : (59)

- 3 classes de poussières fines : ISO-PM₁, ISO-PM_{2,5} et ISO-PM₁₀.
- 1 classe de poussières grossières : ISO Coarse.

Le tableau 6 ci-dessous présentera l'équivalence de nomenclature entre la norme NF EN 779 et la norme ISO 16890 : (60)

Norme	NF EN 779	ISO 16890
Poussière grossière	G1, G2, G3, G4	ISO Coarse
Poussière moyenne	M5 et M6	ISO-PM ₁₀
Poussière fine	F7, F8, F9	ISO-PM _{2,5}
	F5 et F6	ISO-PM ₁

Tableau 6 : Equivalence classification des filtres normes NF EN 779 versus ISO 16890 (60)

La nomenclature de la norme ISO 16890 est définie de la façon suivante : (59)

- PM pour « Particulate Matter » (en français : substance particulaire),
- L'efficacité se réfère aux dimensions de particules :
 - 1 μ (micron) = PM₁
 - 2.5 μ = PM_{2,5}
 - 10 μ = PM₁₀

Cette norme exige qu'un filtre ait une efficacité minimum de 50% suivant la taille de particule visée.

Dans notre sujet d'étude (cf. figure 4 ci-dessus), nous avons un filtre de faible efficacité pour l'entrée de la CTA : un filtre F7 (efficacité moyenne comprise entre 80 et 90%). Ce dernier permet de débiter la filtration de l'air tout en protégeant les filtres plus efficaces situés en aval mais aussi afin de limiter leur colmatage. À la sortie de la CTA, nous avons un filtre H13 dont l'efficacité est de 85%. Le filtre terminal se doit d'être un filtre H14 ou H13 + charbon actif (efficacité de 99,995%) ou U15 (efficacité de 99,9995%), il s'agit d'une recommandation de la norme NF EN 1822-1 (27) (29)

➤ **Cascade de pression :**

Comme évoqué dans le paragraphe précédent, une cascade de pression permet de maintenir le niveau de qualité des classes. Le système est en surpression afin d'éviter toute propagation de particules d'une zone de classe inférieure vers une

zone de classe supérieure. En effet, la classe A est la plus critique puis qu'elle est en contact avec le produit devant être stérile. De ce fait, la pression de cette zone serait la plus importante. (15)

Cette surpression se fait par un système d'arrivée d'air filtré à un certain débit dans la salle avec une reprise basse de cet air à un débit plus faible. La salle est donc en pression positive par rapport à la pression atmosphérique (BPF, LD1, n°53). Les BPF nous imposent que des salles adjacentes de classe différentes et communicantes doivent avoir un différentiel de 10 à 15 Pascals. Une mesure en continu du différentiel de pression entre chaque zone permet de s'assurer qu'aucune dérive n'est présente et mettre en place des actions préventives et/ou correctives s'il y en avait. (3)

Les locaux peuvent être constitués de la manière suivante (cf. figure 6 ci-après) :

- Classe A : remplisseuse avec un flux laminaire (toute intervention dépassant 1 minute fait l'objet d'une déviation qualité du fait de l'ouverture du carter),
- Classe B : zone de production entourant la remplisseuse en présence de l'opérateur, du matériel pour les interventions techniques déjà stérilisé ainsi que tout article entrant dans la chaîne de production (conteneur, poches pour les échantillons servant aux contrôles en cours de production, etc.),
- Classe C : zone d'habillage, de stockage de marchandises (gants, alcool, etc.), zone de laveuse des contenants de collyres unidoses vides, etc.,
- Classe D : couloir entourant la zone de fabrication proprement dit avec les bureaux des agents de maîtrise, l'autoclave pour stériliser le matériel, zone de réception/expédition des matières premières (ou produit semi fini) et du matériel, et les ordinateurs permettant via des logiciels internes qualifiés de suivre nos paramètres de criticité.

Entre chaque classe, nous avons une augmentation de la pression de 15 Pa symbolisée par un « + » supplémentaire. Nous avons deux sas d'habillages : un pour accéder à la zone de classe C et le second pour celle de classe B. Pour passer de la classe B à la classe A, nous avons une ZI (Zone Intermédiaire) où l'opérateur ne change pas de tenue. Cependant, un changement des EPI et notamment des gants avec une désinfection des gants avec de l'alcool sont obligatoires selon les procédures de chaque site de production.

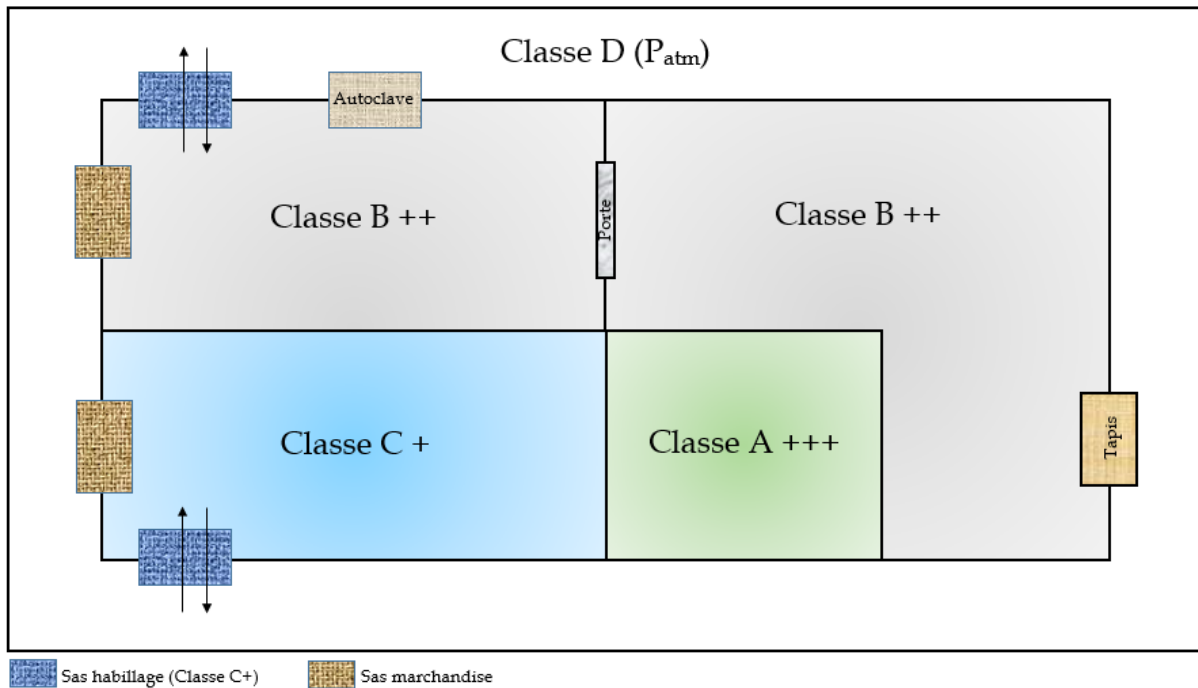


Figure 6 : ZAC pour la fabrication de PSF (Figure originale)

➤ Diffusion de l'air :

La diffusion de l'air permet la non pénétration des contaminants et évite le transfert d'air souillé vers la zone la plus critique (classe A ou B). Il existe 2 types de flux d'air (cf. figure 7) : non unidirectionnel (communément appelé flux turbulent) et unidirectionnel (appelé aussi flux laminaire).

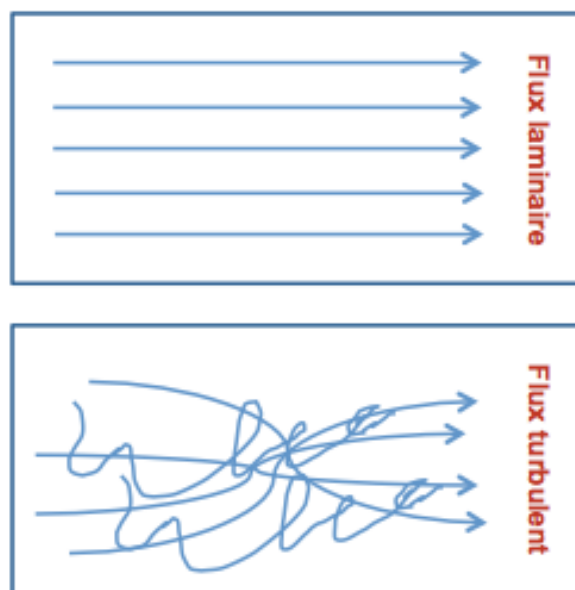


Figure 7 : Comparaison d'un flux laminaire d'un flux turbulent (Figure originale)

Le flux laminaire correspond à un flux d'air maîtrisé qui possède une vitesse régulière et des directions quasi-parallèles de l'air. Tandis que le flux turbulent distribue l'air d'une façon aléatoire générant un mélange de l'air sale et l'air propre.

La norme ISO 14644-13 recommande d'opter pour le flux laminaire pour les locaux classés ISO 1 à 5. (4) Par conséquent, en classe A dans notre ZAC nous avons une diffusion de l'air en flux unidirectionnel.

3.2.5. Méthode

Le cinquième « M » est celui qui regroupe les moyens de prévention des contaminations déjà présentés auparavant via les méthodes d'organisation, de planification, de réalisation, de contrôle, etc. Selon les BPF, des éléments sont indispensables pour travailler dans des bonnes conditions tout en assurant une bonne traçabilité et des standards établis dans la documentation. (3) Cette dernière est présentée sous forme de procédure générale, une instruction de fabrication, un mode opératoire, un enregistrement, ou une fiche technique.

➤ **Gestion documentaire :**

La documentation fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité au sein de l'industrie pharmaceutique avec un cycle allant de la rédaction, à la vérification et à l'approbation ainsi qu'une fréquence prédéfinie de revue du document en fonction de sa durée de validité.

Les méthodes de gestion des risques sont importantes comme les analyses de risque, les audits internes, les revues qualité et le maintien d'une documentation à jour en respectant la réglementation en vigueur et les directives qualité. Nous parlons aussi de standards afin que tous les opérateurs sur une même chaîne de fabrication aient les mêmes pratiques et manipulations. (19) Mais aussi des standards internationaux tels que les normes ISO ou les guidelines ICH¹⁸ (International Conference on Harmonisation).

¹⁸ ICH : organisation internationale définissant des lignes directrices sur différents sujets (qualité, sécurité, efficacité et multidisciplinaire).

Les méthodes englobent la pyramide documentaire du système qualité qui gère les documents sur un site industriel (30) (cf. figure 8) :

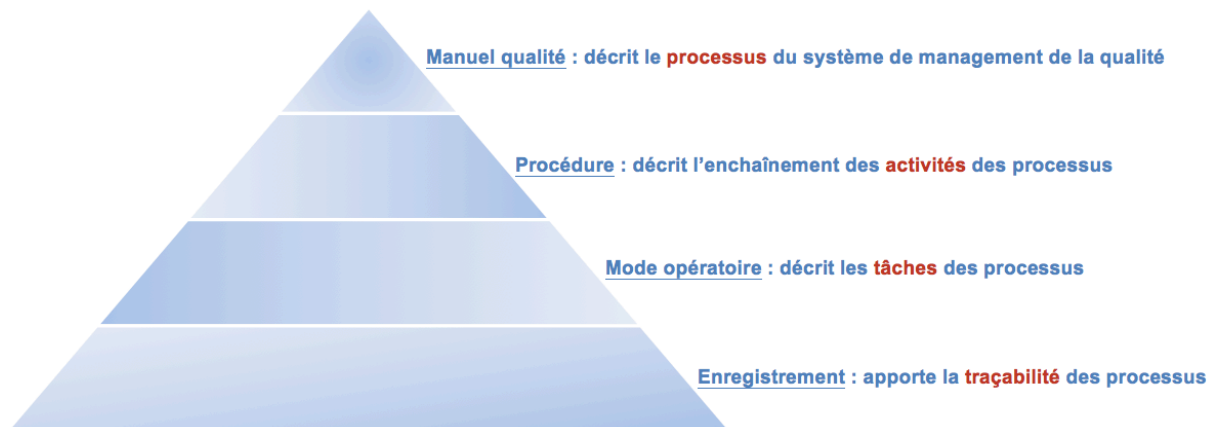


Figure 8 : Pyramide documentaire du système qualité (Figure originale)

La procédure de nettoyage définit les solutions nettoyantes et désinfectantes utilisées, les modes opératoires et la traçabilité des opérations de façon à garantir la classe de propreté requise pour les secteurs de fabrication et de répartition des formes stériles. Les équipements et locaux ainsi que les opérateurs de fabrication sont concernés par ce domaine d'application. (31)

➤ **Nettoyage/Désinfection :**

L'AFNOR (Agence Française de Normalisation) différencie les deux termes : désinfection et décontamination (contrairement aux BPF). D'après la norme NF T-72-101, la décontamination est une opération qui permet d'éliminer, de tuer ou d'inhiber les micro-organismes indésirables. Ceci étant valable uniquement sur les micro-organismes présents au moment de la réalisation de la décontamination. Tandis que la désinfection est une opération destinée à éliminer ou à tuer les micro-organismes et/ou à inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés en fonction des objectifs fixés. (33)

La stérilisation est une opération quant à elle qui permet d'éliminer ou de tuer les micro-organismes portés par des milieux inertes contaminés. Le résultat de cette opération est non limité à la durée de l'application. Nous parlons donc de l'état de

stérilité. (31) Les opérations visant à éliminer la biocontamination et en particulier par voie aérienne seront sous le nom de décontamination par voie aérienne.

Les opérations de nettoyage et de désinfection sont prises en compte dans l'analyse du cinquième M puisqu'elles permettent la prévention des contaminations et donc une maîtrise du procédé de fabrication. Il s'agit d'une opération préventive au quotidien d'une part, et d'une opération curative dans le cas d'une contamination ou suite à un arrêt des CTA ou une maintenance ou des travaux d'autre part. (31)

Lorsque nous évoquons une opération en production, les mesures sécurité sont à intégrer dans nos standards comme le port de lunettes de protection couvrantes et des gants est obligatoire pour toute opération de nettoyage et de désinfection. Une protection complémentaire sera définie sur les fiches de sécurité dédiées à chaque poste de travail accessible à toute personne au poste.

Le nettoyage est une opération qui permet d'éliminer les souillures particulières, biologiques, physico-chimiques via un procédé visant à obtenir un degré de propreté macroscopique et microscopique acceptable en faisant varier les paramètres suivants : température, temps d'action, action mécanique et action chimique. (31)

Un produit est efficace à une température définie par le fournisseur avec un temps de contact minimal à respecter afin d'atteindre l'efficacité attendue. Ces paramètres et leurs spectres d'efficacité sont intégrés dans les procédures générales et rappelées dans les modes opératoires et dans les documents traçant les relevés des points critiques par l'opérateur réalisant l'opération.

Le nettoyage peut être réalisé de façon manuelle et/ou automatisée comme le NEP (Nettoyage En Place) qui est un système de nettoyage automatique des installations ne nécessitant pas un démontage et un remontage. Nous appelons aussi ce système de nettoyage en circuit fermé. Des prélèvements microbiologiques et physico-chimiques sont réalisés à une fréquence prédéfinie afin de s'assurer de la qualité de l'eau et du process (qu'il n'y ait pas eu de contamination par une altération du système anti-retour ou un problème survenu au niveau des pressions, etc.). (31)

Le nettoyage et la désinfection de surface constituent deux opérations distinctes. Ces deux opérations sont toujours séparées par un rinçage à l'EPPI¹⁹ (Eau Pour

¹⁹ EPPI : eau dont le PH varie entre 5,0 et 7,0 exempt d'agents bactériens et est donc stérile.

Préparation Injectable) ou à l'alcool isopropylique. Il faut savoir que l'étape de désinfection n'est jamais suivie par un essuyage complémentaire. Le nettoyage et la désinfection sont effectués par essuyage humide à l'exception des parties difficilement accessibles.

Toute surface de matériel en contact avec un produit doit être nettoyée ou rincée exclusivement à l'EPPI chaude. (31) Pour la désinfection des gants et des outils introduits sous flux pendant la fabrication ou la répartition sont désinfectés à l'alcool.

➤ **Produits de nettoyage et matériels :**

Selon les BPF, il faut utiliser des désinfectants de formulation différente alternativement dans le but de réduire le risque d'apparition de résistances de certains micro-organismes. Les désinfectants doivent avoir un spectre d'activité en fonction des objectifs fixés lors du cahier des charges, à savoir : activité virucide, bactéricide, fongicide et/ou sporicide. (3)

Les produits de nettoyage ont une activité détergente²⁰, ce qui rend les surfaces propres visuellement sans désinfecter. Une étape de rinçage est donc nécessaire après l'utilisation d'un détergent afin d'éliminer la suspension détergent-salissure. L'action mécanique est aussi importante afin d'éliminer une partie des micro-organismes facilitant ainsi l'étape de désinfection. Nous parlons de bio-nettoyage lorsqu'une étape de désinfection est précédée par une étape de nettoyage.

Le choix du détergent est fonction des critères de compatibilité avec les surfaces, le coût, la toxicité, la stabilité à la lumière et à la température, sa biodégradabilité, son efficacité par rapport au temps de contact, la facilité à contrôler son efficacité, etc.

Il existe des produits ayant les doubles propriétés détergentes et désinfectantes. Ces produits ne seront pas à utiliser au premier recours, puisqu'ils possèdent un faible pouvoir détergent sauf que nous ne désinfectons que ce qui est propre. De ce fait, nous préconisons ces produits aux surfaces faiblement ou très peu souillées.

Les tissus d'essuyages utilisés sont constitués à 100% en polyester, à usage unique, devant être changé après chaque essuyage par niveau et par local, et à mettre en

²⁰ Activité détergente : mise en suspension ou en solution des salissures en détachant la souillure de son substrat.

destruction après utilisation. Ces tissus seront stérilisés à l'autoclave afin d'être rentrés en classe A, B et C en ZAC.

➤ **Règles d'un procédé de nettoyage :**

Des règles importantes auxquelles doit répondre le procédé de nettoyage des locaux, à savoir : (31)

- Compatibilité avec l'activité et la classe de la ZAC,
- Efficacité supérieure au risque, c'est à dire il doit éliminer plus de salissures que ce dont il est capable de générer,
- Respect des surfaces à nettoyer (très peu corrosif),
- N'engendre pas de composants secondaires toxiques,
- Existence de moyens de contrôles compatibles avec la réalité et les attendus au niveau du laboratoire de contrôle qualité.
- Il est interdit de mélanger les produits de nettoyage et de désinfection.
- Les lingettes utilisées sont à usage unique (destruction après utilisation).

Le nettoyage et la désinfection d'un local doivent être réalisés :

- En fin de production ou après un arrêt d'activités, par application d'un mode opératoire défini et validé, du moins sale vers le plus sale, après avoir évacué tout produit issu de l'opération précédente et après avoir isolé tout matériel en contact direct avec un produit.

Le processus de nettoyage doit commencer par les zones les plus sensibles, en respectant le sens du flux d'air, et doit aller du moins sale au plus sale (selon la règle de la marche en avant). Un mode opératoire doit décrire les étapes à suivre avec une alerte des points critiques. Ce mode opératoire sera joint à la procédure générale de nettoyage qui sera à appliquer par le personnel habilité. Une personne habilitée est une personne ayant suivi un plan de formation comme expliqué auparavant dans la partie « mains d'œuvre ». Le procédé de nettoyage doit aussi préserver la sécurité de ses utilisateurs ou réalisateurs ainsi qu'à l'environnement et les zones d'activités concernées.

➤ **Règles HSE appliquées lors du nettoyage:**

L'utilisation de certains désinfectants nécessite le port d'EPI (Equipement de Protection Individuelle) spécifique comme une cagoule ventilée alimentée par un moteur via un tuyau en polyuréthane. (19) Pour une utilisation en ZAC, l'ensemble de ces dispositifs doit être décontaminé par essuyage humide et transfert via des passe-plats. Ces règles sont documentées et font donc parties du cinquième M qui englobe les « méthodes ».

➤ **Validation du nettoyage et de la désinfection :**

Le nettoyage et la désinfection doivent faire l'objet d'un protocole et d'un rapport de validation. Tout procédé dans l'industrie pharmaceutique nécessite d'être validé par le service assurance qualité en établissant les points critiques à suivre avec une étude du « worst case » (communément appelé le pire cas au delà duquel nous maîtrisons nos procédés). (3)

La validation du procédé de nettoyage va consister à quantifier tout résidu du dernier produit fabriqué et des désinfectants utilisés dans un équipement et à vérifier que la contamination reste inférieure à une limite préalablement fixée. Elle comprend la vérification du bon déroulement des opérations de nettoyage réalisées selon le protocole de validation, ainsi qu'une série de contrôles permettant de vérifier la propreté finale de l'équipement. Parmi ces contrôles (32) nous avons:

- **Contrôle visuel :** un contrôle visuel de la conformité du nettoyage sera réalisé, les résultats de ce contrôle seront reportés par l'opérateur sur la fiche d'enregistrement des résultats du protocole de validation qui sera joint au dossier de validation du nettoyage. Ce contrôle permet de déterminer la présence d'une concentration de résidus supérieure ou égale à un seuil sur une surface considérée, le contrôle de l'aspect visuel d'un équipement est une opération délicate. Nous rappelons qu'un contrôle visuel non-conforme (c'est-à-dire avec présence de traces) est un jalon bloquant et met fin à l'essai de nettoyage qui sera considéré comme non-conforme. Dans le cas contraire, le contrôle visuel seul est nécessaire mais pas suffisant et la propreté de la surface devra être analysée de manière physico-chimique.

- **Contrôle de la conductivité** : au cours du nettoyage, les opérateurs sont tenus de reporter les informations en temps réel de contrôles sur la fiche d'enregistrement de résultats du protocole de validation. La mesure de la conductivité est effectuée afin de quantifier le traceur ions résiduels pouvant provenir à la fois du détergent et du produit. Selon la réglementation, la conductivité de l'eau de rinçage doit être équivalente à celle de l'eau utilisée pour le rinçage. La mise en place du critère d'acceptation se base en fait sur l'historique des mesures effectuées lors des validations, et il ressort un critère de conformité correspondant à la limite maximale pour ce type d'analyse. Ceci doit être parfaitement en accord avec la recommandation fournisseur, qui préconise un critère de conformité à 10ppm²¹, c'est-à-dire (après mise en place d'une gamme de concentration sur le détergent alcalin utilisé) 100µS/cm. Le critère choisi dans notre étude ici est même plus drastique que ce que recommande le fournisseur, mais est plus représentatif de la réalité du nettoyage (la majeure partie des analyses nous donne des résultats inférieurs à 10µS/cm après rinçage). La limite d'acceptation est donc fixée à 30µS/cm à 25°C avec un seuil d'alerte à 20µS/cm. Ce seuil d'alerte prend en compte la précision des conductimètres terrains qui est de +/- 10µS/cm.

La désinfection par voie aérienne devient alors incontournable pour une désinfection terminale des locaux après la phase de nettoyage de routine ou après un arrêt des centrales de traitement de l'air (CTA). Elle permet d'atteindre les zones inaccessibles comme les surfaces très hautes ou masquées. La décontamination par voie aérienne sera présentée dans la deuxième partie de cette thèse. La caractérisation de l'air avant traitement ne sera pas abordée dans cette thèse, du fait que les CTA sont en fonctionnement continu avec un renouvellement en tout air neuf. De ce fait, il n'y aurait pas d'impact de l'air en fonctionnement conforme sur la biocharge.

²¹ Critère 10ppm : le guide « Guide to inspections of validation cleaning processes » évoque le critère des 10 ppm dont le principe est de ne pas retrouver plus de dix particules du produit précédent dans un million de particules du produit suivant. (61)

Partie 2 : DÉCONTAMINATION PAR VOIE AÉRIENNE

I. Généralités

La décontamination par voie aérienne « DVA » de la zone stérile s'effectue après une désinfection totale de la zone stérile, par diffusion d'une solution de produit composé de peroxyde d'hydrogène et/ou d'acide peracétique. Il s'agit d'un système automatique hors présence humaine.

1.1. Normes et réglementation

Un produit désinfectant utilisé en tant que désinfectant des surfaces par voie aérienne est un biocide. L'efficacité biocide peut être évaluée selon la norme NF T72-281 « Procédés de désinfection des surfaces par voie aérienne – détermination de l'activité bactéricide, fongicide, levuricide et sporicide ». (2) Cette méthode sert d'outil aux industriels leur permettant d'évaluer l'efficacité de leur procédé mais aussi de comparer plusieurs procédés des divers fournisseurs existants sur le marché.

Le plan d'expérience fait varier des paramètres en fonction des conditions du besoin de l'application envisagée par l'industriel. Cette norme permet à ce dernier de mesurer l'efficacité de son procédé via la proportion de destruction des bactéries, levures, moisissures et spores bactériennes. (35)

Nous notons que cette norme n'évalue pas l'activité virucide du procédé. La norme NF T72-180 détermine l'activité virucide d'un désinfectant utilisé à l'état liquide. (36) De ce fait, cette norme n'est pas applicable dans le cas d'une DVA dont l'agent désinfectant est à l'état gaz. Néanmoins, il est important d'évaluer l'activité virucide de notre agent désinfectant avant fumigation et donc à l'état liquide.

La réduction stérilisante²² doit être à 5log selon les exigences en vigueur (notamment la norme NF T72-281). Effectivement, selon cette norme, l'efficacité biocide du procédé de décontamination aérienne est atteinte pour un facteur de réduction de la biocharge initiale de l'échantillon $\geq 5 \log$. (2) (15)

Le tableau 7 ci-après présente les exigences de la norme NF T72-281 concernant le taux de réduction logarithmique par activité antimicrobienne :

²² Réduction stérilisante : réduction d'un log signifie que le nombre initial de pathogènes est réduit au dixième.

Activité recherchée	Réduction logarithmique
Bactéricide ²³	≥ 5 log
Fongicide	≥ 4 log
Levuricide	≥ 4 log
Sporicide	≥ 3 log

Tableau 7 : Taux de réduction logarithmique requis pour démontrer une efficacité microbiologique par activité (2)

1.2. Techniques

Il existe plusieurs techniques de DVA qui couplent un appareil à un produit qui génèrent des particules désinfectantes dont la taille varie (cf. tableau 8) :

Type de diffusion	Tailles des particules (µm)	Fournisseur existant sur le marché
Pulvérisation	15 à 100	Stérigène, Conformat
Nébulisation	5 à 15	Dry Fog®
Vaporisation	0,1 à 5	Stéris, Bioquell

Tableau 8 : Systèmes existants sur le marché en fonction du type de diffusion et la taille des particules générées (Tableau original)

Ces systèmes agissent sur les surfaces masquées ou difficilement accessibles par la désinfection manuelle.

La DVA permet la décontamination de l'air et des surfaces d'une zone de production stérile. La fréquence de lancement d'une DVA est à définir en fonction de nos locaux et de la gestion du risque selon les procédures internes de chaque site industriel. Il faut savoir qu'une DVA est indispensable après chaque arrêt technique (période durant laquelle une maintenance est planifiée et réalisée) ainsi qu'à chaque arrêt ou dysfonctionnement des CTA et d'une anomalie de résultats microbiologiques ou autre événement susceptible d'impacter l'environnement de la zone stérile. (34)

²³ Bactéricide : une réduction logarithmique de 5log correspond à une destruction de 99,999% de la population bactérienne soit 10 unités formant colonies (UFC) résiduelles pour 10⁶ UFC initialement présentes.

Cette décontamination s'applique aux locaux de la zone stérile en arrêtant les CTA, en ouvrant les portes, en protégeant les appareils et matériels sensibles, en calfeutrant les endroits qui peuvent potentiellement libérer la vapeur vers l'extérieur, etc. Le matériel de la DVA est désinfecté avant d'entrer en zone et est vérifié qu'il fonctionne correctement.

1.3. Paramètres et règles HSE

Lors de la DVA, des paramètres à maîtriser sont suivis :

- La température et l'humidité relative des locaux qui influencent l'efficacité de la décontamination. (4)
- Le temps de contact du désinfectant (de l'ordre d'une heure).
- La quantité de désinfectant utilisée et diluée (en fonction du volume du local à traiter mais aussi de l'humidité relative).
- Le temps d'aération (ou communément appelé dans l'industrie le temps de reprise de l'activité de production) qui est décidé en fonction de la concentration des résidus du désinfectant dans l'atmosphère post-aération.

Pendant la DVA, il faut informer le service HSE afin de communiquer à l'ensemble du personnel d'être vigilant, limiter l'accès du personnel en périphérie de la zone stérile et surtout interdire l'accès en zone stérile. Il faut débrancher tous les appareils et les prises électriques. L'accès en zone stérile se fait uniquement après la diffusion du produit désinfectant et avec un masque de protection respiratoire panoramique avec une cartouche A1B2E2K1HgCO. Sans oublier les règles d'habillement identique qu'en cours de production protégeant le personnel mais aussi évitant la contamination de la zone stérile. Le décalfeutrage en zone stérile est impératif avant la reprise du fonctionnement des centrales de climatisation. (19)

Cet outil est aussi utilisé après une campagne de production d'un germe permettant son élimination avant de lancer une autre campagne d'un autre germe. Ce qui permet de maîtriser le risque de contamination croisée.

II. Procédé et appareil

2.1. Historique et évolution

L'utilisation de gaz ayant des propriétés bactéricides n'est pas une découverte récente. Ulysse (ou Odysseus), le roi d'Ithaque adresse à sa nourrice les vers suivants « Vieille femme, apportez le soufre, remède des maux, apportez aussi le feu pour que je purifie le palais » au VIII^{ème} siècle avant J-C. Au Moyen-Age, les maisons contaminées étaient traitées avec de la fumée de paille, de soufre, d'antimoine et d'arsenic lors des épidémies de peste à côté des quarantaines. (37)

A la fin du XVIII^{ème} siècle, Guyton Morveau était le premier à codifier le procédé de désinfection des surfaces par voie aérienne. Il dégaze l'acide chlorhydrique par l'action de l'acide sulfurique sur le sel marin. Ce procédé a été utilisé pendant les guerres de la Révolution et de l'Empire pour la désinfection des prisons et hôpitaux. (37)

En 1837, Joseph Franck évoque la désinfection via la fumigation d'acide muriatique (ou communément connu sous le nom de l'acide chlorhydrique). Ces pratiques ont été abandonnées et substituées par le formaldéhyde. En 1888, Loew découvre les propriétés bactéricides du formaldéhyde qui ont été confirmées plus tard par Buchner et Segall. Le formaldéhyde fait son entrée comme désinfectant en milieu hospitalier mais aussi dans les industries. (37)

Les dispositions du décret n° 2001-97 en février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) et modifiant le code du travail s'appliquent au formaldéhyde et toute préparation contenant plus de 0,1%. (38) De ce fait, la fumigation de formaldéhyde est aujourd'hui proscrite. Des recherches d'alternatives au formaldéhyde ont vu le jour.

Depuis 2001, l'émergence d'une méthode de décontamination par voie aérienne est apparue utilisant des agents oxydants²⁴ : le peroxyde d'hydrogène (ou H₂O₂) et

²⁴ Agent oxydant : molécule acceptant un ou plusieurs électrons qui devient une substance réduite.

l'acide peracétique (ou APA). Depuis 2012, deux fournisseurs sur le marché proposent une DVA en n'utilisant que le H₂O₂ à 35% : Stéris et Bioquell.

Il existe deux types de procédés pour la DVA utilisant des produits biocides en solution :

- Procédé manuel : désinfection réalisée en présence humaine via un pulvérisateur manuel, pneumatique et/ou électrique manœuvré.
- Procédé automatique : désinfection faite grâce à un appareil automatique hors présence humaine par la dispersion de gouttelettes ou de gaz.

Actuellement, l'industrie pharmaceutique utilise le procédé automatique qui est plus sécurisé de par l'absence de personnel pendant la fumigation, plus maîtrisé via l'homogénéité du dispersat et plus efficace de par sa répétabilité²⁵. (15)

2.2. Etapes de la DVA

Comme cité auparavant, l'appareil automatique lance le cycle complet sans l'intervention d'un opérateur. Généralement, un cycle de DVA comprend quatre étapes dont la première n'étant pas indispensable :

- **Pré-conditionnement** : les conditions environnementales initiales du local sont définies afin d'optimiser les paramètres environnementaux comme la température et l'hygrométrie. Une humidité relative²⁶ (ou HR%) importante réduirait la trajectoire des vapeurs ce qui permet d'être moins efficace.

Dans le cas d'une humidité relative élevée et en l'absence de CTA, la cascade de pression n'est plus conforme. De ce fait, le risque de croissance des moisissures et de bactéries dans le local est amplifié.

Il est à noter qu'une humidité relative au delà des 90-95% est un facteur amplifiant le risque de corrosion du matériel.

²⁵ Répétabilité : notion quantifiant la capacité à reproduire une action ou une série d'actions. Plus la répétabilité est stable, plus le procédé est optimisé.

²⁶ Humidité relative : rapport de la pression partielle de la vapeur d'eau contenue dans l'air sur la pression de vapeur saturante à la même température.

Lors de cette étape, rendre le local étanche en calfeutrant les zones présentant potentiellement un risque de fuite de la vapeur permet une meilleure homogénéité et une atteinte de toutes les surfaces du local par le produit.

- **Dispersion (ou phase de buée)** : la diffusion du produit est faite de manière à atteindre les surfaces via les buses d'injection de l'appareil. Ces buses sont dirigées de telle sorte que la vapeur soit homogène dans la pièce ainsi que les trajectoires atteignent les endroits les plus critiques. Le nombre de buses est fonction du volume du local à traiter et des débits de l'appareil utilisé.

L'homogénéité de la pièce est contrôlée visuellement par l'opérateur de l'extérieur. L'industriel pourra effectuer en prérequis un test fumigène pour vérifier l'étanchéité du local à traiter afin d'améliorer l'homogénéité de la vapeur plus tard en routine. Le test fumigène consiste en une boîte lançant de la fumée manuellement lorsque l'opérateur appuie sur un bouton. L'opérateur détectera visuellement la présence d'une fuite ou non de la fumée. En cas de fuites, le local n'est pas considéré comme étanche.

Les endroits les plus critiques sont définis par du bon sens du pharmacien en assurance qualité et le personnel qualifié en production et au laboratoire de microbiologie. Généralement, les points critiques sont les endroits les plus inaccessibles pour les opérateurs lors de la réalisation du nettoyage et/ou les zones masquées.

Un exemple de calcul du nombre de buses sera abordé plus tard dans cette thèse.

- **Phase de contact** : le temps de contact correspond à la durée de contact produit-surfaces nécessaire pour atteindre le niveau efficacité requis. A noter que le temps de contact optimal se situe à une humidité relative comprise entre 70 et 85%. En dessous des 70%, il faudrait un temps de contact plus long. Par contre au-deçà des 85% d'humidité relative, le point de rosée²⁷ est atteint.

Le point de rosée désigne la température à laquelle l'eau contenue dans l'air arrive à saturation et se transforme en gouttelettes. Ce qui correspond à la

²⁷ Point de rosée : température à laquelle la pression partielle de vapeur d'eau est égale à sa pression de vapeur saturante.

condensation et donc l'inefficacité du produit voire l'apparition de la propriété corrosive des surfaces et du matériel. La vapeur d'eau et donc l'humidité relative importante crée le phénomène de corrosion électrochimique des métaux au contact de l'air. Lorsque l'air est chargé en humidité et rencontre une surface dont la température est inférieure à son point de rosée, l'humidité qu'il contient condense et augmente ainsi le risque de corrosion.

- **Phase d'aération (ou phase de ventilation)** : après la phase de contact, la phase d'aération consiste à éliminer le produit résiduel et autorise l'opérateur d'accéder en zone après un temps d'immobilisation du local.

Les trois phases du cycle de DVA sont présentées dans la figure 9 ci-après :

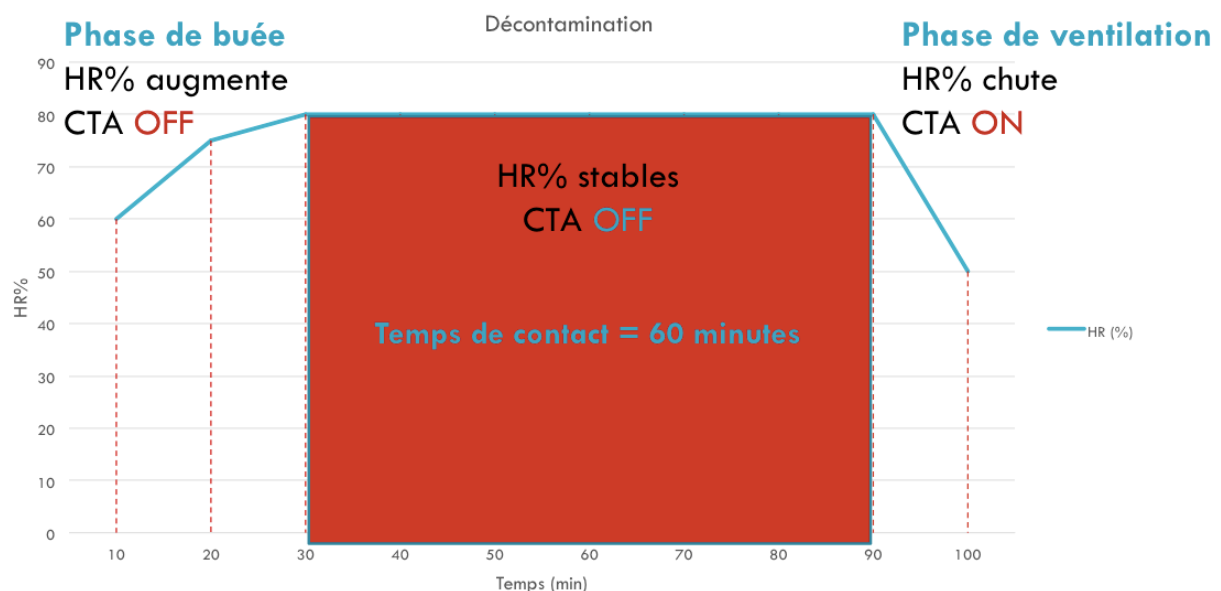


Figure 9 : Les phases principales d'un cycle du procédé automatique de DVA (Figure originale)

Le temps de dispersion correspond au temps nécessaire pour atteindre une concentration cible du produit désinfectant sur la surface dans un volume du local donné. Tandis que le temps de contact désigne le temps nécessaire pour atteindre l'efficacité requise du process. (15) (37) (39)

Un des paramètres optimisant l'efficacité du procédé est le maintien d'une concentration de biocide dans l'atmosphère quasi constante pendant la phase de contact. Ce maintien peut être suggéré via une réinjection régulière du produit désinfectant durant la phase de contact.

2.3. Produits désinfectants

Le formaldéhyde était la substance active de référence dans la DVA. En raison de sa toxicité et de son potentiel cancérigène pour l'homme, le formaldéhyde est proscrit en 2011. Le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) a communiqué le 15 juin 2004 la présence d'une corrélation entre l'exposition au formaldéhyde et le cancer du rhinopharynx chez l'homme. De ce fait, le formaldéhyde était classé 2A (probablement cancérigène) appartient aujourd'hui à la catégorie 1 (substance ayant un risque CMR avéré). (40)

Actuellement les substances actives utilisées sont :

- **Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)** dont la concentration varie de 5 à 22% (en association) et 35% (seul).
- **Acide Peracétique (APA)** dont la concentration varie de 0,05% à 4,5% (toujours en association avec le H₂O₂).

Ces deux dernières substances actives possèdent comme les numéros de CAS²⁸ respectifs : 7722-84-1 et 79-21-0. Les fiches complètes contenant l'identification, hygiène et sécurité, prévention, propriétés toxicologiques, premiers secours et la réglementation seront en annexe 1. (41) (42)

Le peroxyde d'hydrogène a une action désinfectante basée sur la désaltération des structures de protection des micro-organismes. Au niveau des bactéries, le H₂O₂ consiste en l'oxydation des groupes sulfhydriles et des doubles liaisons des enzymes des bactéries en provoquant une modification de la conformation des protéines formant ces enzymes, avec la perte de leur fonction et donc l'entraînement de la mort cellulaire. Au niveau des spores, il désorganise l'acide dipicolinique donnant aux formes végétatives des spores une capacité de résistance. (43)

L'acide peracétique a un fort pouvoir oxydant et agit en dénaturant les protéines, modifiant la perméabilité de la membrane cellulaire et en oxydant les ponts sulfhydriles et sulfures des protéines, enzymes et d'autres métabolites cellulaires. L'APA possède un spectre antimicrobien large recouvrant l'ensemble des germes avec un temps d'action court et ceci même à faible concentration. (43)

²⁸ Numéro de CAS : numéro attribué par le Chemical Abstracts Services à chaque entité chimique facilitant ainsi sa recherche dans la base de données.

2.4. Appareils de répartition du produit biocide

Différents appareils existent sur le marché mais tous avec le même but qui est la diffusion du produit désinfectant de manière à ce qu'il soit projeté le plus homogène possible au contact des surfaces cibles. Cette répartition est dépendante des paramètres suivants :

- Volume de la zone à traiter,
- Agencement et configuration spatiale des locaux,
- Type de diffusion,
- Débit de sortie du produit désinfectant,
- Nombre de buses et leurs positionnements.

Les conditions ambiantes de température et d'hygrométrie peuvent se rajouter à ces paramètres en fonction des substances actives utilisées. (15) (37) (39)

Trois types d'appareils de dispersion automatique apparaissent sur le marché en fonction des trois types de dispersion précédemment présentés. Ils se différencient aussi par le type d'aérosol émis à savoir, gouttelettes ou gaz. La taille des gouttelettes de l'aérosol définit le type de dispersion et donc le type de procédé. Dans la majorité des procédés, le produit désinfectant en solution passe via les buses formant un aérosol de gouttelettes ou un gaz, qui est propulsé par de l'air sous pression.

La nébulisation et la pulvérisation sont deux types de procédé agissant à température ambiante. Quant à la vaporisation, il s'agit d'un procédé contenant une plaque chauffante intégrant l'appareil et qui fait passer instantanément la solution désinfectante à l'état gazeux. L'air sous pression entraîne ce mélange gazeux formé vers les surfaces à désinfecter.

Dans cette thèse, je détaillerai l'appareil Dry Fog®, son procédé et ses avantages et inconvénients. Il s'agit d'un système de nébulisation du fait de la taille des gouttelettes formées qui est de l'ordre de 7,5 μm . (44) (45)

III. Dry Fog®

3.1. Présentation du système

Ce système de DVA est une alternative aux procédés de désinfection au formaldéhyde. La tête de dispersion possède trois buses pour une dispersion rapide et complète d'un brouillard sec. Le fournisseur nous a recommandé une machine avec trois buses en fonction du volume des locaux à traiter.

La machine est représentée dans la figure 10 ci-dessous : (44)



Figure 10 : Machine Dry Fog® à trois buses (44)

Le produit désinfectant auquel nous ajoutons de l'eau purifiée à 20°C est le Minncare Dry Fog™ composé de :

- **22% de H₂O₂**
- **4,5% d'APA**

Les réactions chimiques qui se déroulent lors de ce mélange et après désinfection sont présentées dans la figure 11 ci-après :

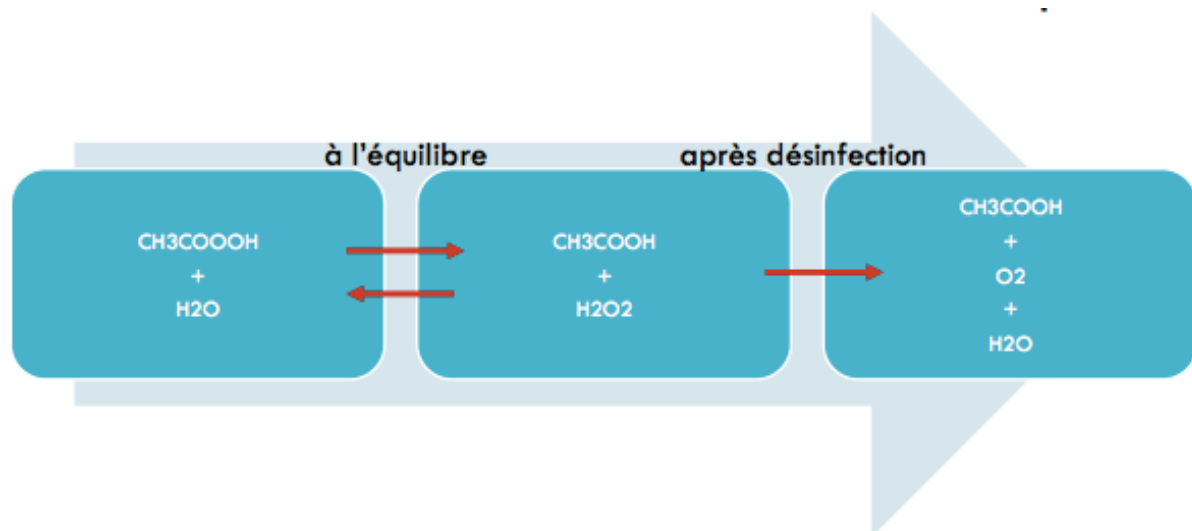


Figure 11 : Réactions chimiques après mélange et action du Minncare® et d'eau purifiée (Figure originale)

Minncare Dry Fog™ génère des gouttelettes très fines de l'ordre de 7,5 µm. Ce qui assure une dispersion uniforme et homogène dans les zones inaccessibles ou difficilement accessibles en limitant le mouillage des surfaces. Le système s'adapte aux locaux dont les dimensions et configurations allant jusqu'à 1000 m³ de volume total et une zone possédant plusieurs locaux. L'appareil est mobile, autoclavable et nécessitant qu'une source d'air comprimé. (44)

Le mélange de Minncare® et d'eau purifiée est réalisé par l'opérateur. Sa quantification est fonction de l'humidité relative dans la pièce relevée ainsi que de sa température. Mais aussi les quantités dépendent du volume de la zone à traiter. Un fichier Excel automatisé facilitant ainsi l'utilisation de l'opérateur à réaliser son mélange avec précision. L'opérateur renseigne l'HR% et la température dans la pièce dans les cases dédiées et le fichier révélera les quantités d'eau purifiée et de Minncare® à introduire dans le réservoir de l'appareil. Cette manipulation

d'introduction est à réaliser avec précaution tout en se protégeant avec des gants, une paire de lunettes de sécurité et un masque à cartouche. (44) (19)

Les interactions de ce système seront présentées sous le format d'une boîte noire²⁹ avec les environnements directs et indirects via des flèches (cf. figure 12) :

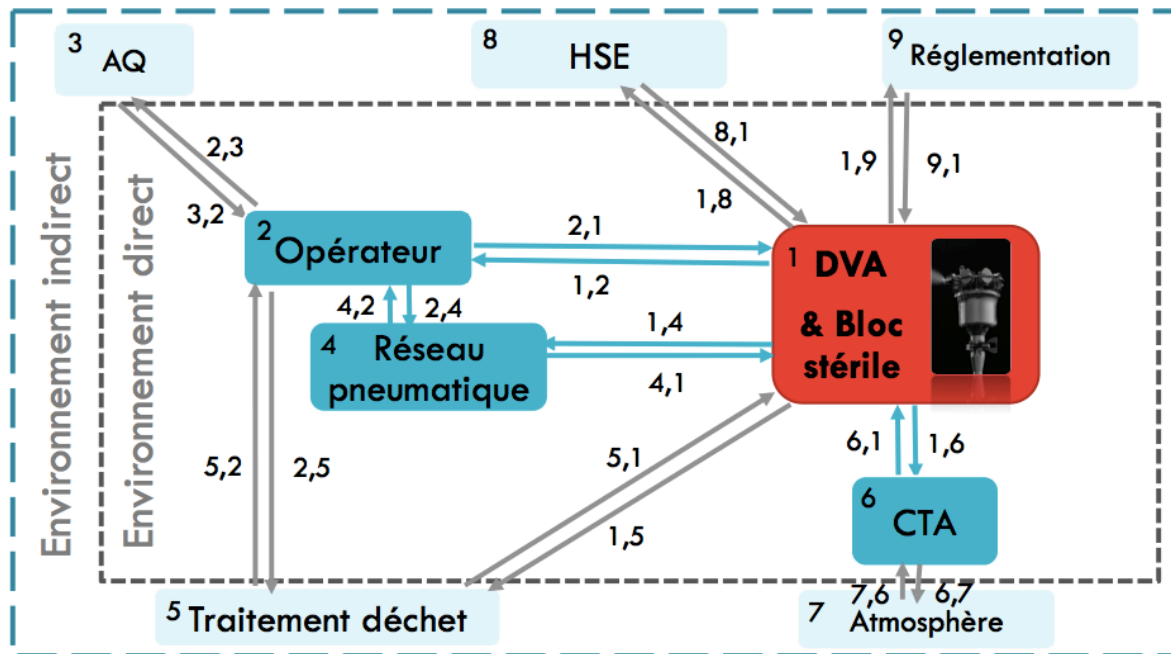


Figure 12 : Boîte noire du système Dry Fog® (Figure originale)

Les flèches sur la figure 12 ci-dessus représentent les interactions entre le système de DVA et ses environnements avec des chiffres liants un système à un autre avec une entrée et une sortie (exemple : 1,6 = interaction DVA vers la CTA ; 6,1 = interaction CTA sur la DVA).

La DVA et le bloc stérile (ou zone stérile) sont en interaction directe avec :

- L'**opérateur** qui branche l'appareil, fait le mélange de produit biocide, suit les paramètres critiques.
- Le **réseau pneumatique** servant de source d'air comprimé à l'appareil diffusant le produit désinfectant sous forme de gouttelettes. Lui-même en interaction avec l'opérateur qui branche l'appareil à ce réseau.
- Les **CTA** qu'il faut arrêter pour lancer les phases de décontamination et reprendre à la fin de la phase de contact. (46)

²⁹ Boîte noire : représentation d'un système sans prendre en compte son fonctionnement interne. Elle affiche les entrées et sorties vis-à-vis du système. Le fonctionnement n'est appréhendé que sous l'angle de ses interactions.

Ce système est en interaction indirecte avec :

- L'**Assurance Qualité (AQ)** qui valide les résultats ou demande un nouveau cycle de DVA en fonction des résultats obtenus en les comparant avec ceux attendus.
- **Traitement des déchets** : le mélange restant dans le réservoir est à éliminer mais ceci fait l'objet d'un traitement des déchets spécifique (en fonction de la toxicité du mélange et ses répercussions sur l'environnement).
- L'**atmosphère** qui est en interaction avec le système via les CTA avec les rejets potentiels.
- **HSE** qui est le service qui sensibilise le personnel quant à leur protection mais aussi la protection de l'environnement.
- **Réglementation** qui est en perpétuel évolution et chaque industriel doit se tenir informé et à jour des nouvelles recommandations et exigences réglementaires en rapport avec son domaine et sa gestion interne. (46)

La boîte noire nous permet d'avoir une vision macroscopique du système. Pour comprendre le fonctionnement interne de notre système, la notion de boîte blanche s'avère importante.

Le fonctionnement interne du système est évoqué grâce à la boîte blanche³⁰ représentée dans la figure 13 suivante :

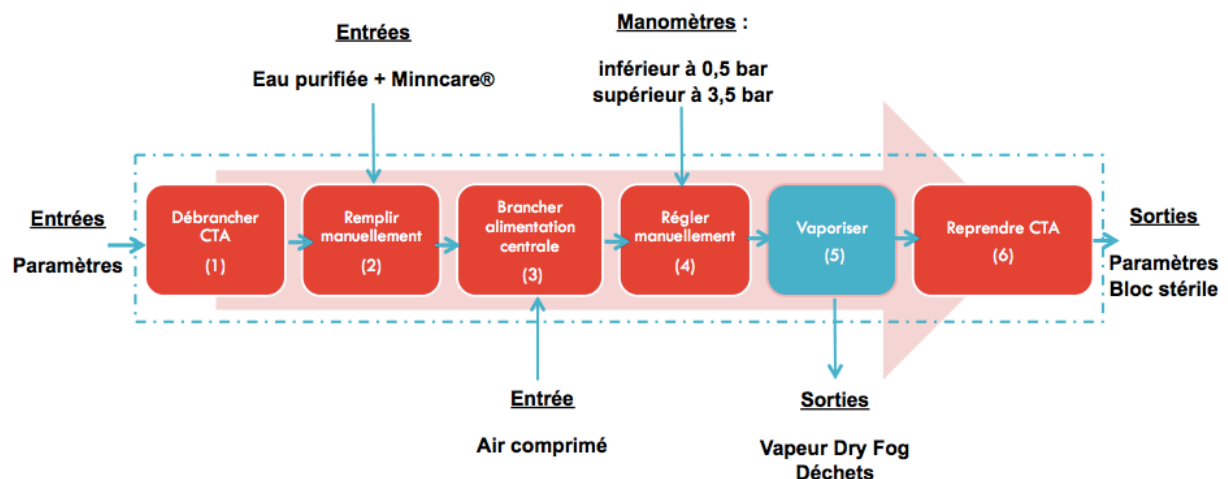


Figure 13 : Boîte blanche du système Dry Fog® (Figure originale)

³⁰ Boîte blanche : module dont nous connaissons les caractéristiques de fonctionnement de l'ensemble des éléments qui composent le système afin de prévoir son fonctionnement interne.

Dans la boîte blanche, nous avons des entrées et des sorties pour chaque étape du fonctionnement interne du système, représentées par des flèches. Chaque étape est caractérisée par un verbe et donc par une action.

L'arrêt et la reprise des CTA sont à la portée de l'opérateur qui doit suivre le cycle de DVA en portant une attention particulière aux paramètres déjà évoqués précédemment pour assurer l'efficacité du process : hygrométrie et température.

Nous détaillerons le fonctionnement interne du système Dry Fog® dans la figure 14 ci-dessous :

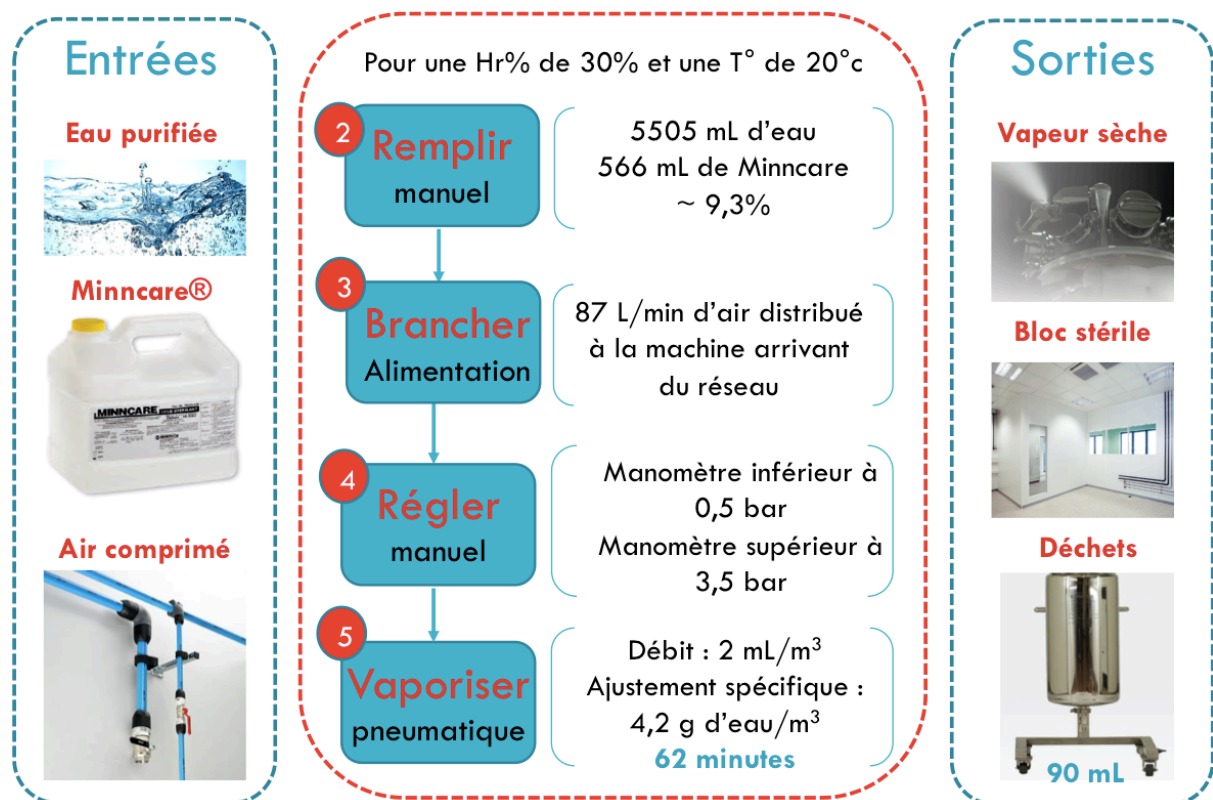


Figure 14 : Fonctionnement interne du système Dry Fog® (Figure originale)

En entrée, nous avons les matières premières dont le système a besoin pour un bon fonctionnement ainsi que l'efficacité recherchée : eau purifiée, Minncare® et air comprimé. Ce dernier provient du réseau interne du site industriel.

Prenons l'exemple d'une relevée de paramètres par l'opérateur avant démarrage du système avec une HR% de 30% et une température ambiante de l'ordre de 20°C. les calculs suivants sont donnés via un fichier Excel fourni par le fournisseur avec des données figées et des données que l'opérateur doit renseigner. D'après les paramètres relevés dans notre exemple, l'opérateur doit effectuer un mélange de

5505mL d'eau purifiée avec 566mL de Minncare® dans un b cher qui sera transvasé dans le réservoir de l'appareil qui peut contenir jusqu'à 20m³ de solution. A noter que le volume du local à traiter que nous avons renseigné est de 511m³. L'opérateur branche l'appareil au réseau d'air comprimé afin d'alimenter le système à un débit de 87 L.min⁻¹. Il régule aussi les manomètres : manomètre supérieur à 3,5 bar et le manomètre inférieur à 0,5 bar.

La phase de vaporisation se déroule à une concentration maximale de 2 mL.m³. Le temps de contact dans ces conditions est de l'ordre de 62 minutes. Pour une efficacité optimale du système, il faut un temps de contact de minimum 60 minutes avec un plateau variant entre 70 et 85% en humidité relative (donnée recommandée par le fournisseur et illustrée sur la figure 9).

La vapeur est produite par les buses via une entrée d'air comprimé et une génération des vibrations par ultrason de type transversal. La capacité du compresseur à piston est fonction du nombre de buses par appareil (cf. figure 15 ci-après) :

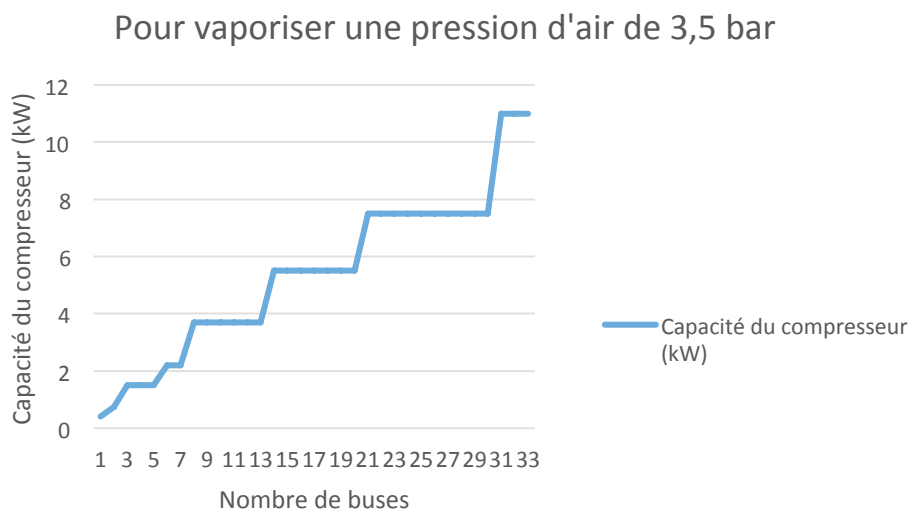


Figure 15 : Calcul du nombre de buses en fonction de la capacité du compresseur (Figure originale)

Prenons l'exemple d'une vaporisation ayant les paramètres suivants :

- Capacité du compresseur : 1,5 kW (compresseur à piston),
- Le nombre de buses selon la figure 15 est : 3 buses.

L'opérateur supervise l'hygrométrie pendant la phase de contact. Une heure après l'atteinte des 80% en HR%, il remet en route les CTA (cf. figure 9). Il existe une Valeur Moyenne d'Exposition (VME) pour la concentration atmosphérique en H_2O_2 fixée à $1,5 \text{ mg.m}^3$, soit 1 ppm (partie par million). (41) La salle est donc libérée une fois sous le seuil légal de 1 ppm (VME). Au delà de la valeur limite d'exposition au H_2O_2 , la toxicité pulmonaire est avérée pour l'opérateur (cf. annexe : fiche toxicologique du peroxyde d'hydrogène). Un capteur électrochimique de peroxyde d'hydrogène est déposé dans le local d'une manière à que ce soit visible par l'opérateur de l'extérieur. Ce capteur permet de surveiller la concentration en H_2O_2 dans le local. (47) Il porte le nom de capteur Dräger³¹ (cf. figure 16) :



Figure 16 : 2 capteurs Dräger détectant la concentration de peroxyde d'hydrogène (47)

Le résultat du capteur Dräger donne une autorisation d'entrée et de sortie en toute sécurité si l'indicateur affiche une concentration en peroxyde d'hydrogène inférieure à 1 ppm. Le tube en verre contient une préparation chimique qui réagit par virage de coloration avec le peroxyde d'hydrogène. Nous remarquons considérablement une différence de couleur du réactif sur la figure 15 ci-dessus : le tube supérieur autorise une entrée de l'opérateur puis qu'il affiche une concentration en H_2O_2 quasi nulle. Celui du bas est au contraire à 3 ppm de H_2O_2 , ce qui n'autorise en aucun cas une entrée de l'opérateur. Le peroxyde d'hydrogène est toxique pour les poumons entraînant des lésions pulmonaires chez l'homme. D'où l'intérêt d'utiliser des capteurs à peroxyde d'hydrogène durant notre cycle de DVA. (47)

La validation de l'efficacité du procédé se fait via des indicateurs biologiques et des bandes d'indicateurs chimiques. Cette partie sera détaillée dans le paragraphe 3.3.

³¹ Dräger : premier fournisseur à avoir mis sur le marché les capteurs de peroxyde d'hydrogène.

3.2. Qualification de l'appareil

Les équipements, procédés et systèmes doivent être validés et qualifiés selon des procédures, des politiques, des protocoles et des rapports écrits. Ainsi, les enregistrements des actions décidées avec les conclusions établies (selon les BPF chapitre 4 « documentation », procédures et enregistrements, point 4.29). (3)

La qualification est le fait de prouver le bon fonctionnement d'un appareil en documentant et testant l'équipement. Ce qui permet de s'assurer que cet équipement installé fonctionne correctement et répond aux exigences du cahier des charges en donnant les résultats attendus. Elle fait partie de la validation. Néanmoins, les étapes de qualification ne constituent pas à elles seules une validation du procédé.

Selon les BPF, la qualification des équipements doit être réalisée avant de débiter les opérations de validation d'un procédé. Cette qualification se déroule en quatre étapes :

- **Qualification de conception (QC)** : preuve documentée que la conception proposée de l'équipement est bien adaptée à l'usage prévu.
- **Qualification d'installation (QI)** : preuve documentée que l'équipement une fois installé soit conforme au cahier des charges du client ou de l'utilisateur. Cette étape doit répondre aux exigences de l'industriel par rapport à la conception précédemment approuvée.
- **Qualification opérationnelle (QO)** : preuve documentée que l'équipement installé fonctionne correctement et comme prévu avec les limites d'exploitation.
- **Qualification de performance (QP)** : preuve documentée que l'équipement mis en route a la capacité de fonctionner de manière efficace et reproductible, selon un mode opératoire préétabli et les spécifications et schémas techniques approuvés. (3) (48)

La QP peut être effectuée en même temps que la QO ou la validation du procédé afin de réduire le temps des tests et ainsi mettre à disposition de l'utilisateur l'appareil le plus tôt possible.

L'appareil du Dry Fog® fera l'objet d'une qualification en suivant ces quatre étapes. Sachant que les deux dernières étapes incluent les conditions limites d'utilisation ou

communément appelées « worst case » ou pire cas. Tout écart significatif par rapport au résultat attendu doit être analysé. Il est important de procéder à des tests confirmant les limites supérieures et inférieures d'utilisation de l'appareil.

Le rapport de qualification est enregistré, résumant les résultats obtenus par rapport au protocole de qualification, commentant tous les écarts observés et tirant les conclusions appropriées.

Une revue périodique de la documentation doit être prévue dans les procédures internes. Il faut savoir que toute modification apportée sur l'appareil ou changement d'un paramètre fera l'objet d'une requalification fondée sur une approche basée sur le risque. La requalification permet aussi d'affirmer que l'équipement demeure sous contrôle selon la périodicité de réévaluation prédéfinie. Cette fréquence doit être justifiée en définissant les critères d'évaluation.

Ces activités de qualification ne doivent être réalisées que par un personnel formé et habilité selon les procédures de formation approuvées dans le système documentaire de chaque industriel.

3.3. Validation du procédé

➤ Exigences réglementaires

Selon les BPF, le procédé peut être développé par une approche traditionnelle ou par une approche de vérification en continu. Dans les deux cas, le procédé doit prouver sa robustesse tout en garantissant une qualité constante du résultat émis.
(3) (49)

La validation du procédé doit démontrer que les attributs qualité de la DVA et ses paramètres peuvent être systématiquement atteints par le procédé afin de garantir l'état de validation ainsi que la qualité requise du système. Les paramètres critiques du procédé doivent être définis et documentés en prenant en considération les activités d'évaluation des risques. Pour valider un procédé, les équipements, les installations et les utilités du système doivent être qualifiés. Aussi, les méthodes d'analyse doivent être validées afin de pouvoir valider le procédé en question.

➤ **Définition des conditions opératoires et du nombre de prélèvements**

La validation est réalisée dans les conditions de routine de l'utilisation du procédé. Le nombre de DVA réalisé et le nombre d'échantillons prélevés sont définis selon les principes de gestion du risque qualité. Ces calculs doivent produire suffisamment de données pour bien évaluer le procédé et assurer un niveau élevé d'assurance que le procédé est efficace et est reproductible constamment. Les BPF recommandent indirectement (point 5.20) qu'il est jugé acceptable de valider trois lots consécutifs dans des conditions de routine. (3) Nous pourrions ainsi appliquer cette règle sur notre procédé de DVA c'est à dire de le valider en réalisant trois cycles de routine. Soit nous optons à une validation de trois cycles simultanés soit trois cycles espacés selon la fréquence prédéfinie dans la procédure générale. Cette dernière approche peut être justifiée si l'industriel utilise déjà un procédé similaire sur son site de fabrication.

➤ **Documentation**

La validation est documentée comme la qualification. Nous trouvons les documents suivants :

- **Plan directeur de validation** décrivant la stratégie globale de validation de l'industriel.
- **Protocole de validation** décrivant les conditions du mode opératoire ainsi que les critères d'acceptabilité de ces essais.
- **Rapport de validation** présentant les résultats des essais de validation réalisés selon le protocole de validation. Une fois ce rapport est établi que nous jugeons le procédé comme validé ou non. (3) (49)

Le protocole de validation doit être rédigé et approuvé avant le démarrage des essais de validation.

➤ **Validation**

Le protocole de validation a pour but de vérifier l'efficacité d'un nouveau process de

DVA effectué au niveau de la zone stérile selon les instructions du fournisseur de l'équipement Dry Fog® utilisant comme produit désinfectant le Minncare®.

Le procédé doit être testé sur les microorganismes les moins sensibles à la désinfection chimique. Nous parlons donc de bactéries sous forme sporulées. (50)

➤ **Choix des souches**

Le laboratoire de microbiologie et le service d'assurance qualité en collaboration avec le service de production stérile doivent choisir de travailler sur les germes worst case pour valider l'efficacité bactéricide, fongicide et sporicide :

- **Geobacillus stearothermophilus** : bacille sporulé thermorésistant et résistant aux propriétés des DVA. Ce germe est recommandé par les Pharmacopées Européennes et Américaines pour valider un procédé de désinfection ou de stérilisation basé sur le principe de la chaleur. (51)
Comme évoqué précédemment, l'activité sporicide du procédé de DVA est atteinte pour une réduction logarithmique de 3 log de la biocharge initialement présente.
- **Bacillus atrophaeus** : exemple d'un germe utilisé sur un site de fabrication ayant une faible sensibilité à la DVA.

➤ **Méthodologie d'exposition à l'agent désinfectant**

Principe : après le nettoyage de la zone et les prérequis nécessaires vérifiés, deux spores de genre de microorganismes seront exposés dans des salles témoins à un mélange d'acide acétique et de peroxyde d'hydrogène. Pour chaque germe, nous avons un témoin de culture (témoin positif) ne subira pas ce procédé de décontamination, et un témoin négatif (absence de germes) subira cette décontamination.

Technique : les porte-germes se présentent sous forme d'un support inox comportant un trou permettant l'accrochage de ces supports. Ces portes-germes sont inoculés avec un minimum de :

- **1.10⁶ de spores de** : *Geobacillus stearothermophilus* (ATCC³² 7953), (52)
- **1.10⁶ de spores de** : *Bacillus atrophaeus* (ATCC 9372). (53)

La numération et la résistance des portes-germes sont garanties jusqu'à la date de péremption fournie par le fournisseur. Il faut introduire dans la salle stérile des tubes stériles, les supports des germes et des cristallisoirs sur lesquels nous accrochons les porte-germes avant de lancer l'essai.

Nous aurions un porte-germe inoculé qui servira de témoin positif (sans l'exposer au process de décontamination) et un porte-germes non inoculé qui servira de témoin négatif (quant à lui, exposé au process de décontamination). Le nombre de coupons en inox à installer dans la salle avant l'essai est déterminé en fonction du volume de la salle. Ce nombre est défini avec du bon sens.

Il n'existe pas de recommandations permettant de déterminer un nombre exact d'échantillons. L'industriel pourra faire appel à des plans d'expériences permettant de mieux organiser les essais qui accompagne son étude. Cette méthode est applicable du moment où l'utilisateur recherche le lien qui existe entre une grandeur d'intérêt et des variables.

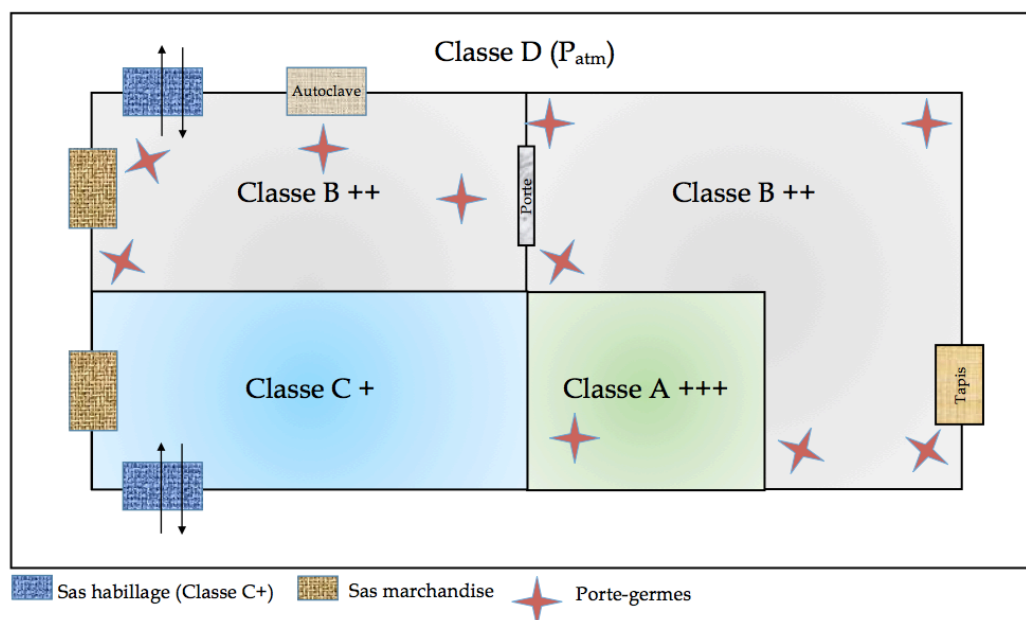


Figure 17 : Positionnement des porte-germes dans le local à traiter (Figure originale)

³² ATCC : American Type Culture Collection est une société américaine qui produit, conserve, développe et distribue la norme de référence des microorganismes. Ces normes sont indispensables pour assurer la fiabilité des résultats des recherches réalisées.

Chaque porte-germe déposé, il faut identifier sa localisation dans la zone à traiter en attribuant un numéro ou une lettre. En règle général, les porte-germes sont positionnés aux endroits les plus critiques : coins, derrière les équipements, au ras du sol, derrière les portes, etc. (cf. figure 17 ci-dessus).

Lorsque le cycle de décontamination est terminé et que l'autorisation d'entrée en zone stérile est donnée, l'opérateur en charge de la validation peut accéder à la zone et commencer par récupérer aseptiquement le témoin négatif puis les porte-germes inoculés ayant subi cette DVA. Il dépose chacun des porte-germes dans un tube stérile et identifié, referme les tubes et les transporte au laboratoire de biologie.

➤ **Analyse des résultats obtenus**

Au laboratoire de biologie, sous une hotte dédiée à la manipulation des microorganismes, l'opérateur habilité introduit aseptiquement les porte-germes dans des tubes contenant du milieu liquide de caséine et de soja stérile (TSB³³). En fin de manipulation, il introduit le coupon témoin positif dans un tube contenant ce milieu.

L'incubation de ces tubes dure sept jours à 30-35°C pour *B. atrophaeus* et 55-60°C pour *G. stearothermophilus*. La détection de la croissance microbienne s'effectue par la vérification visuelle de la présence d'un trouble ou d'une floculation dans les tubes. La vérification en dehors du témoin positif de la présence des ATCC9372 et ATCC7953 est réalisée par des méthodes d'identification physique, à savoir : spectrométrie de masse³⁴.

Les résultats des essais seront reportés dans le rapport de validation. Comme expliqué auparavant, ces essais sont à réaliser trois fois. L'efficacité du système sera prouvée si après incubation de ces essais, il y a une absence de germes pour chaque couponensemencé et exposé à la DVA.

Cette activité pourra être sous-traitée si l'industriel n'a pas de laboratoire de biologie sur son site et/ou manque de moyens et de ressources pour réaliser ces tests. Cette

³³ TSB : bouillon Trypto-caséine soja constitue un milieu nutritif universel favorisant la culture d'une grande variété de microorganismes. Utilisé dans les tests de stérilité.

³⁴ Spectrométrie de masse : technique physique d'analyse qui permet d'identifier les molécules d'intérêt en mesurant leur masse et caractérisant leur structure chimique.

sous-traitance doit faire l'objet d'un cahier des charges, un contrat établi entre les deux parties et un audit de ce prestataire par le personnel formé et habilité du site industriel « client ».

➤ **Rapport de validation :**

Le rapport de validation contient les résultats à exploiter des essais définis dans le protocole de validation.

Après la DVA, les micro-organismes présents dans les prélèvements sont dénombrés ainsi que le facteur de réduction logarithmique de la biocharge est calculé en le comparant au témoin positif non exposé à notre DVA.

Les résultats en fin d'incubation doivent être récapitulés dans un tableau avec le *B. atrophaeus* d'une part et un avec le *G. stearothermophilus* d'autre part. En se référant toujours à nos témoins positif et négatif dans les deux cas. Dans le cas où le témoin positif est positif et le témoin négatif lui est négatif. De plus, tous les coupons sont négatifs c'est à dire absence de culture. Le procédé est concluant et donc efficace au niveau de ses propriétés bactéricide, fongicide, et sporicide. (2)

Si nous obtenons des non-conformités, une analyse des résultats est indispensable. Il est probable que nous ne soyons pas dans des conditions optimales de DVA ou un dysfonctionnement de notre appareil est survenu. Les essais sont à reprendre dans ces cas en mettant en place l'action corrective nécessaire pour la non reproductibilité de cet écart.

Si les trois essais sont conformes, le procédé est donc validé au vu des exigences prédéfinies dans le cahier des charges de l'utilisateur. De ce fait, le procédé de Dry Fog® est efficace et répétable. Nous pourrions donc le mettre en fonctionnement dans le cadre des activités de routine d'un site de fabrication stérile. Ce résultat n'exclut pas l'importance de suivre via des indicateurs biologiques l'efficacité de notre procédé en continu et d'évaluer la concentration en APA et H₂O₂ dans le local traité via des bandes d'indicateurs chimiques.

Il existe trois critères de conformité de notre procédé de Dy Fog® :

- Facteur de réduction $\geq 3\log$ des spores de *G. stearothermophilus*,
- Facteur de réduction $\geq 3\log$ des spores de *B. atrophaeus*,
- Cycle de DVA conforme au niveau des paramètres d'hygrométrie et des phases du cycle garantissant l'efficacité du process. Dans ce critère, entre en jeu le bon fonctionnement de l'appareil (montage, homogénéité de la dispersion, etc.). De même, le cycle d'arrêt et de reprise des CTA. (44) (45)

Ces critères doivent être conformes dans les trois essais consécutifs entrant dans le plan directeur de validation.

La capacité du Dry Fog® à diffuser son produit biocide est validée aussi. Cette validation fera partie du protocole et rapport de validation du système. Elle est validée pour une position fixe des équipements du procédé selon la configuration de la zone stérile. Il en est de même pour la position des buses et leurs directions.

Ces essais reposent sur le même principe que précédemment et ont validé les conditions assurant l'efficacité de la capacité de diffusion du Dry Fog® suivantes :

- Pour un local (présenté dans la figure 6 de la première partie de ce mémoire) de 511 m³, il faut 1 appareil de Dry Fog® contenant 3 buses.
- Position de l'appareil identique au plan défini dans le protocole de validation.
- Quantité de produits désinfectants dépendants de l'hygrométrie au moment de l'essai.
- Durée de la phase de contact : à minima 1 heure.

Ces critères sont à vérifier via une check-list par l'opérateur en fin de cycle de DVA réalisé en routine afin de statuer sur la conformité du procédé lancé. Toutes modifications critiques d'un de ces critères imposent une revalidation du procédé.

IV. Alternatifs

Aujourd'hui, d'autres systèmes que le Dry Fog® (44) existent sur le marché utilisant le peroxyde d'hydrogène seul à 35% ou en association avec l'acide peracétique.

Le tableau 9 ci-après représente les différents fournisseurs contactés, en les comparant au système actuellement utilisé qui est le dry Fog® :

Fournisseur	Dry Fog®	Bioquell	Stéris	Conformat (57)	Stérigène (58)
H ₂ O ₂ (%)	22,0	35,0	35,0	8,00	5,23
APA (%)	4,50	-	-	0,25	0,08
Concentration efficace (mL.m ⁻³)	2,00	10,00	10,00	9,00	8,00
Concentration H ₂ O ₂ (mL.m ⁻³)	0,44	3,50	3,50	0,70	0,40
Concentration APA (mL.m ⁻³)	0,09	-	-	0,02	0,006

Tableau 9 : Comparaison des différentes données quantitatives des différents systèmes (Tableau original)

Les systèmes les plus récents sont Bioquell (54) et Stéris (55) qui n'utilisent que le peroxyde d'hydrogène comme agent désinfectant. Une étude de marché a été réalisée auprès de ces deux fournisseurs. Les deux systèmes requièrent trois cycles par an en activité de routine (hors reprise après maintenance ou un dysfonctionnement des CTA).

Bioquell et Stéris proposent la DVA en prestation du dossier de qualification, à la validation via un prestataire tertiaire, à la réalisation des cycles de DVA à la demande. Ils assurent une réduction stérilisante de l'ordre de 6log et permettent une reprise de l'activité le lendemain de la décontamination. (56)

La prestation de ces deux fournisseurs semble intéressante pour les industriels qui ne produisent pas la nuit. De ce fait, la DVA pourra être réalisée hors temps de production, ce qui n'aura pas d'influence sur la logistique et notre planning de production. Bioquell reste plus attractif au niveau des coûts de la prestation.

Conformat et Stérigène restent deux systèmes quasi-similaires que le Dry Fog®. Par contre, nous aurions besoin de plus d'appareils pour traiter une zone stérile de 511m³. Ce qui génère des coûts plus élevés sur le moyen voire le long terme.

Fournisseur	Avantages	Inconvénients
Dry Fog®	<ul style="list-style-type: none"> - Historique connu - Peu coûteux - Reprise de l'activité plus rapide post-DVA 	<ul style="list-style-type: none"> - Manipulation de produits corrosifs par l'opérateur - Calcul à faire - Maintenance appareillage - Prestation non proposée
Bioquell	<ul style="list-style-type: none"> - Système plus sécurisé - Prestation proposée - Procédé moins corrosif 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu de retour d'expérience - Coût élevé - Plus de machine (si achat) - Délai de prestation
Stéris	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de mélange à faire - Réduction stérilisante à 6log 	

Tableau 10 : Avantages et inconvénients des trois systèmes (Tableau original)

La tableau 10 ci-dessus présente les avantages et les inconvénients des trois systèmes à savoir : Dry Fog®, Bioquell et Stéris.

Nous notons que Bioquell et Stéris ont quasiment les mêmes avantages et inconvénients. Leurs différences résident dans leurs techniques de DVA, l'un favorise la micro-condensation et l'autre évite la condensation respectivement. Il faut savoir que le système de Stéris est plus coûteux que celui de Bioquell pour la simple raison : nombre de machines à l'achat.

Effectivement, dans le cas où l'industriel opte pour l'achat des machines, il aura besoin de 5 appareils Stéris (versus 2 appareils chez Bioquell). De plus, il s'agit d'un système dont l'industriel ne possède pas une vision élargie quant à l'historique de corrosions et de problèmes de validation.

Tout de même, Bioquell et Stéris proposent la prestation, à la différence de Dry Fog®. Cette prestation pourra être effectuée la nuit, hors présence humaine et en dehors des temps de production. Ce qui peut être un gain non négligeable à l'industriel et ce qui facilite sa planification côté logistique. Néanmoins, en cas d'urgence les délais de prestation peuvent s'avérer longs (de l'ordre de 24 à 48 heures).

Le tableau 11 ci-dessous compare les différences techniques entre Bioquell et Stéris expliquant ainsi la différence des coûts :

Fournisseur	Bioquell	Stéris
Nombre de machines	2	5
H ₂ O ₂	35%	35%
Manipulation humaine	Non	Non
HSE	+	+
Réduction stérilisante	6log	6log
Technique	Favorise la micro-condensation	Evite la condensation
Temps de vaporisation	2 heures	4,5 heures
Nombre d'IB pour validation (pour 511 m ³)	≈30	≈50
Corrosivité	Peu	Peu
Fréquence d'intervention	3 fois/an	3 fois/an
Reprise d'activité	H ₂ O ₂ < 1ppm	H ₂ O ₂ < 1ppm
Coût validation	€	€€
Coût prestation	€€	€€€
Coût achat machine	€€	€€€€
Coût maintenance machine	€	€€€

Tableau 11 : Comparaison technique des systèmes : Bioquell vs Stéris (Tableau original)

Légende : € (peu onéreux), €€ (très onéreux), + (respect des exigences).

Ces deux systèmes ne requièrent pas un mélange de produits potentiellement corrosifs et toxiques de la part de l'opérateur. Ce qui est un avantage non négligeable quant aux exigences HSE protégeant l'opérateur et l'environnement.

Le Dry Fog® est moins coûteux et dont l'historique est connu. La reprise de l'activité est plus rapide que celle de Bioquell et de Stéris (de l'ordre de 1 heure). Tandis que pour Bioquell et Stéris, les temps de reprise de l'activité sont plus longues du fait de la concentration en peroxyde d'hydrogène plus élevée au départ. Sa concentration doit être inférieure à 1 ppm afin que l'opérateur accède en zone et reprend son activité.

Le fait qu'il y ait un mélange à faire concernant le Dry Fog® est un inconvénient pour de multiples raisons : risque de toxicité pour l'opérateur, risque d'erreur de dosage, contaminations potentielles des matières premières, gestion d'identification et de stockage à implanter sur le site industriel, entres autres.

En fonction de la stratégie de chaque industriel et de son cahier des charges, le choix entre Bioquell et Dry Fog® sera affiné. Stéris est plus coûteux que Bioquell pour une même efficacité (seule différence : la vapeur de Stéris passe les filtres HEPA à l'inverse de Bioquell).

Dans le cas où l'industriel opte pour la prestation, pour un système plus sécurisé et pour gagner en productivité : Bioquell s'avère être le choix le plus judicieux (cf. figure 18) :

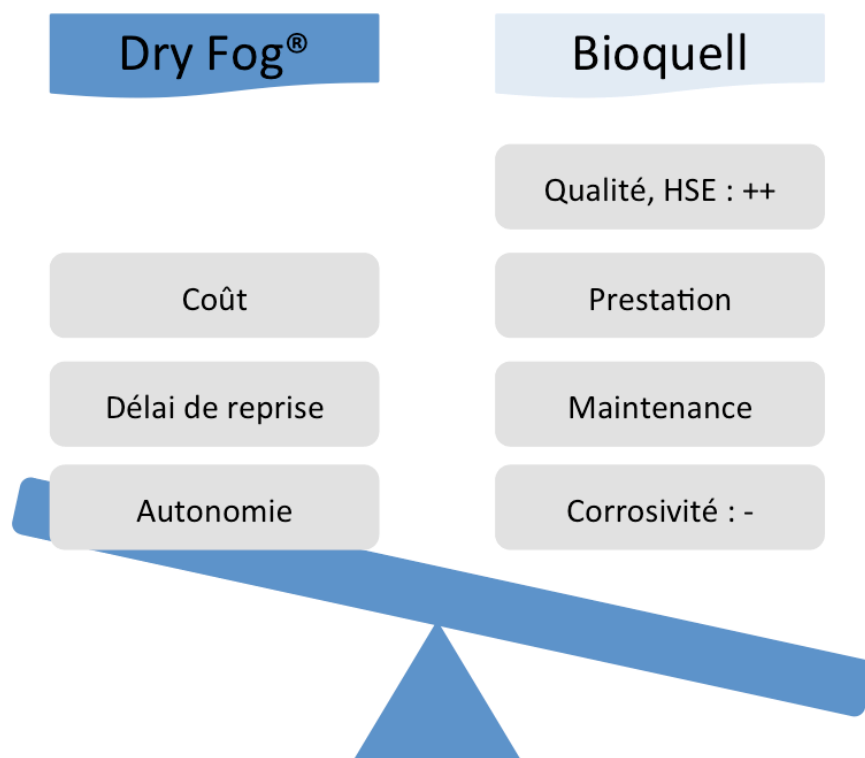


Figure 18 : Balance des avantages Bioquell vs Dry Fog® (Figure originale)

Conclusion

Dans l'industrie pharmaceutique, la maîtrise de la contamination est un point indispensable voire inévitable. La mise en place d'actions correctives et préventives ainsi qu'une bonne gestion du risque de la qualité, permettent d'assurer un niveau qualité acceptable.

Dans le cadre de la fabrication de médicaments stériles, la décontamination par voie aérienne s'avère cruciale compte tenu des mesures permettant de maîtriser la contamination. La sécurité du procédé de décontamination par voie aérienne pour l'homme ainsi que son respect de l'environnement s'inscrivent dans les conditions d'acceptabilité d'un procédé par rapport à un autre.

Actuellement, l'industriel possède un large panel de choix de différents fournisseurs existant sur le marché. La concurrence est rude entre fournisseurs et l'industriel doit établir un cahier des charges et bien définir ses points critiques lui permettant d'affiner son choix de système retenu. Si le procédé choisi n'est pas adapté, une optimisation de ce système peut s'avérer indispensable. Dans le cas où l'optimisation est difficile à gérer en interne, l'industriel a le choix entre faire appel à des experts sur la décontamination ou de changer carrément de fournisseur. Le changement de fournisseur peut s'effectuer sans achat d'équipements. Dans ce dernier cas, une prestation de l'activité de décontamination par voie aérienne est possible.

L'homme reste un élément clé dans le processus de décontamination puisqu'il a la responsabilité de suivre le cycle de DVA, de l'analyser et de conclure sur la conformité ou non du procédé. La reprise de l'activité de fabrication repose sur la conclusion établie par l'opérateur.

« Nul ne peut atteindre l'aube sans passer par le chemin de la nuit».

Gibran Khalil Gibran (Liban)

ANNEXE

03/05/2018

Fiche complète pour Acide peroxyacétique - CNESST

Répertoire toxicologique (<http://www.csst.qc.ca/prevention/>)

Acide peroxyacétique

Numéro CAS ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Numéro CAS](http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Numéro%20CAS)) : 79-21-0

Identification

Description

Formule moléculaire brute ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Formule moléculaire brute](http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Formule%20moléculaire%20brute)) : $C_2H_4O_3$

Principaux synonymes

Noms français :

ACETYL HYDRO PEROXIDE
Acide peracétique
Acide peroxoacétique
Acide peroxyacétique

Noms anglais :

Acetic hydroxyperoxide
Acetic peroxide
Ethaneperoxoic acid
Peracetic acid
Peroxoacetic acid
Peroxyacetic acid

Famille chimique

Peroxyde organique

Utilisation et sources d'émission

Agent oxydant, agent de blanchiment

Hygiène et sécurité

Apparence

Mise à jour : 1985-10-25

Liquide incolore à odeur âcre

Propriétés physiques

Mise à jour : 1985-10-25

État physique :	Liquide
Masse moléculaire :	76,05
Densité :	1,226 g/ml à 20 °C
Solubilité dans l'eau :	Miscible
Densité de vapeur (air=1) :	2,62
Point de fusion :	0,1 °C
Point d'ébullition :	105,00 °C
Facteur de conversion (ppm→mg/m ³) :	3,11

Inflammabilité et explosibilité

Mise à jour : 1994-05-15

Inflammabilité

Ce produit est inflammable dans les conditions suivantes:
Peut s'enflammer au choc, par friction ou s'il est modérément chauffé.

Techniques et moyens d'extinction

Mise à jour : 1994-05-15

Moyens d'extinction

Informations supplémentaires: Eau pulvérisée.

Techniques spéciales

Combattre le feu d'un endroit résistant à l'explosion. Faire évacuer la zone concernée. Porter un appareil respiratoire autonome muni d'un masque facial complet. Refroidir les contenants à l'eau.

Prévention

Manipulation

Mise à jour : 1985-10-25

Éviter tout contact avec la peau. Porter un appareil de protection des yeux et, en cas de ventilation insuffisante, un appareil respiratoire approprié.

Ne pas fumer pendant l'utilisation. Éviter le choc et le frottement.

Entreposage

Mise à jour : 1985-10-25

Conserver dans un endroit sombre, à l'abri des matières réductrices.
Conserver dans un endroit frais et bien ventilé, à l'abri des bases.
Conserver à l'écart des matières oxydantes et de toute source de chaleur.

Fuites

Mise à jour : 1985-10-25

Absorber avec de la vermiculite, de la perlite ou de la terre absorbante. Ramasser et incinérer avec précaution.

Déchets

Mise à jour : 1985-10-25

Consulter le bureau régional du ministère de l'environnement.

Propriétés toxicologiques

[Irritation \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Irritation\)](#) et **[Corrosion \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Corrosion\)](#)**

Mise à jour : 2000-06-29

Ce produit est un irritant sévère de la peau (possibilité de formation d'ampoules), des yeux (lésions possibles) et des membranes muqueuses. L'inhalation prolongée du produit cause l'irritation de la gorge.

Effets aigus

Mise à jour : 1985-10-25

Inhalation prolongée: maux de tête

[Effets sur le développement \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Développement \(Effets sur le\)\)](#)

Aucune donnée concernant un effet sur le développement n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

[Effets sur la reproduction \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Reproduction \(Effets sur la\)\)](#)

Mise à jour : 2010-11-15

Aucune donnée concernant les effets sur la reproduction n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

[Données sur le lait maternel \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Lait maternel \(Données sur le\)\)](#)

Mise à jour : 2010-11-15

Il n'y a aucune donnée concernant l'excrétion ou la détection dans le lait.

[Effets cancérogènes \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Cancérogène \(Effet\)\)](#) 1 2

Mise à jour : 2010-11-15

Évaluation de l'A.C.G.I.H. : Substance non classifiable comme cancérogène pour l'homme (groupe A4).

Aucune donnée concernant un effet cancérogène n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

[Effets mutagènes \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Mutagène \(Effet\)\)](#) 3

Mise à jour : 2010-11-15

Aucune donnée concernant un effet mutagène in vivo n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

Dose létale 50 et concentration létale 50 4

Mise à jour : 2001-02-07

DL₅₀

Rat (Orale) : 1 540 mg/kg

Lapin (Cutanée) : 1 410 mg/kg

CL₅₀

Rat : 0,45 mg/l pour 4 heures

Premiers secours

Premiers secours

Rincer abondamment les yeux avec de l'eau et consulter un médecin.

Retirer rapidement les vêtements contaminés. En cas de contact avec la peau, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau.

En cas d'inhalation des vapeurs ou des poussières, amener la personne dans un endroit aéré. Consulter un médecin.

Réglementation

Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST) [5](#)

Mise à jour : 1999-11-01

Valeurs d'exposition admissibles des contaminants de l'air

Cette substance n'est pas réglementée selon l'annexe I du Règlement

Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) ([/prevention/reptox/simdut/](#))

Classification selon le SIMDUT 1988 - Note au lecteur ([/prevention/reptox/Pages/avis-lecteur-classification-simdut-1988.aspx](#))

La classification de ce produit n'a pas encore été validée par le Service du répertoire toxicologique

Divulgateion à 1,0% selon la liste de divulgation des ingrédients

Peroxyde d'hydrogène

Numéro CAS ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Numéro CAS](#)) : 7722-84-1

Identification

Description

Numéro UN ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Numéro UN](#)) : UN2015

Formule moléculaire brute ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Formule moléculaire brute](#)) : H₂O₂

Principaux synonymes

Noms français :

- Dihydrogen dioxide
- Eau oxygénée
- Hydroperoxide
- Peroxyde d'hydrogène

Noms anglais :

- Hydrogen Dioxide
- Hydrogen peroxide

Utilisation et sources d'émission 1 2 3 4 5

Le peroxyde d'hydrogène à 100% n'est pas disponible commercialement; c'est un puissant oxydant très réactif.

Ses propriétés sont toutefois mises en application dans la préparation d'une vaste gamme de solutions aqueuses utilisées comme:

Agent de blanchiment (industries des pâtes et papier, textiles, bois, industrie alimentaire, industrie pharmaceutique et des cosmétiques, dentisterie)

Fabrication de produits chimiques (peroxyde, matières plastiques, caoutchouc, cellulose)

Désinfectant et antiseptique (industrie alimentaire et pharmaceutique)

Agent de nettoyage (matériel électronique, minéral d'or)

Agent de traitement des eaux usées résidentielles et industrielles

Agent neutralisant dans la distillation du vin

Propulseur pour avions et fusées

Les solutions aqueuses de peroxyde d'hydrogène sont généralement commercialisées jusqu'à 70%. Les solutions de plus de 70% sont utilisées dans des applications spécifiques comme la synthèse de peroxydes organiques et caprolactone de même que quelques applications militaires. Les solutions les moins concentrées (3-6%) sont obtenues par dilution des plus concentrées comme celle à 35%.

Il existe plusieurs qualités techniques pour les solutions commerciales :

Qualité alimentaire (30-50%)

Qualité électronique (la solution de 30% doit être très pure)

Qualité cosmétique (35, 50 et 70% qui contiennent une plus forte proportion de stabilisants selon les besoins du fabricant)

Hygiène et sécurité

Propriétés physiques 6

Mise à jour : 2011-09-16

État physique :	Liquide
Masse moléculaire :	34,02
Densité :	
Solubilité dans l'eau :	Miscible
Densité de vapeur (air=1) :	1,17
Point de fusion :	-0,41 °C
Point d'ébullition :	150,2 °C
Concentration à saturation :	
Facteur de conversion (ppm->mg/m ³) :	1,39

Inflammabilité et explosibilité

Mise à jour : 2000-03-31

Inflammabilité

Ce produit est inflammable dans les conditions suivantes:
Peut s'enflammer au contact de substances organiques.

Informations supplémentaires: Peut s'enflammer au contact de substances facilement oxydables.

Explosibilité

Peut exploser au contact des substances organiques.

Informations supplémentaires: Les vapeurs concentrées à plus de 40% peuvent se décomposer explosivement.

Techniques et moyens d'extinction

Mise à jour : 2000-03-31

Moyens d'extinction
eau pulvérisée

Informations supplémentaires: Ne pas utiliser de jets d'eau. Ne pas utiliser d'agents chimiques secs; ils peuvent accélérer le processus de décomposition du peroxyde.

Techniques spéciales

Porter un appareil respiratoire autonome muni d'un masque facial complet et des vêtements protecteurs. Retirer les contenants de la zone d'incendie s'il n'y a aucun danger. Refroidir les contenants exposés avec de l'eau, même après l'extinction du feu. Combattre l'incendie en se tenant le plus loin possible.

Produits de combustion (/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Produits de combustion)

Mise à jour : 2000-03-31

Sans objet

Échantillonnage et surveillance biologique 7

Mise à jour : 2000-01-11

Échantillonnage des contaminants de l'air

Présentement, l'IRSST n'a pas de méthode d'analyse pour ce contaminant. L'IRSST recommande la méthode ID126SG de OSHA.

Pour obtenir la description de cette méthode, consulter le «*Guide d'échantillonnage des contaminants de l'air en milieu de travail*» ou le site Web de l'IRSST à l'adresse suivante:

<http://www.irsst.qc.ca/-RSST7722-84-1.html> (<http://www.irsst.qc.ca/-RSST7722-84-1.html>)

Des tubes colorimétriques spécifiques pour le peroxyde d'hydrogène peuvent être utilisés pour une évaluation rapide du niveau d'exposition.

Prévention

Mesures de protection 8

Mise à jour : 2002-03-12

La *Loi sur la santé et la sécurité du travail* vise l'élimination des dangers à la source. Lorsque des mesures d'ingénierie et les modifications de méthode de travail ne suffisent pas à réduire l'exposition à cette substance, le port d'équipement de protection individuelle peut s'avérer nécessaire. Ces équipements de protection doivent être conformes à la réglementation.

Voies respiratoires

Porter un appareil de protection respiratoire si la concentration dans le milieu de travail est supérieure à la VEMP (1ppm ou 1,4 mg/m³).

Peau

Porter un appareil de protection de la peau. La sélection d'un équipement de protection de la peau dépend de la nature du travail à effectuer.

Yeux

Porter un appareil de protection des yeux s'il y a risque d'éclaboussures. La sélection d'un protecteur oculaire dépend de la nature du travail à effectuer et, s'il y a lieu, du type d'appareil de protection respiratoire utilisé.

Équipements de protection des voies respiratoires

Les équipements de protection respiratoire doivent être choisis, ajustés, entretenus et inspectés conformément à la réglementation. NIOSH recommande les appareils de protection respiratoire suivants selon les concentrations dans l'air :

Entrée (planifiée ou d'urgence) dans une zone où la concentration est inconnue ou en situation de DIVS.

Tout appareil de protection respiratoire autonome muni d'un masque complet fonctionnant à la demande ou tout autre fonctionnant à surpression (pression positive).

Tout appareil de protection respiratoire à approvisionnement d'air muni d'un masque complet fonctionnant à la demande ou tout autre fonctionnant à surpression (pression positive) accompagné d'un appareil de protection respiratoire autonome auxiliaire fonctionnant à la demande ou de tout autre appareil fonctionnant à surpression (pression positive).

Évacuation d'urgence

Tout appareil de protection respiratoire à épuration d'air, muni d'un masque complet (masque à gaz), à boîtier assurant une protection contre le contaminant concerné, fixé au niveau du menton, ou porté à la ceinture ou à un harnais, devant ou derrière l'utilisateur.

Tout appareil de protection respiratoire autonome approprié pour l'évacuation.

Jusqu'à 10 ppm

Tout appareil de protection respiratoire à approvisionnement d'air.

Substance ayant été signalée comme pouvant causer de l'irritation ou des dommages aux yeux; une protection des yeux est suggérée.

Jusqu'à 25 ppm

Tout appareil de protection respiratoire à approvisionnement d'air fonctionnant à débit continu.

Substance ayant été signalée comme pouvant causer de l'irritation ou des dommages aux yeux; une protection des yeux est suggérée.

Jusqu'à 50 ppm

Tout appareil de protection respiratoire autonome muni d'un masque complet.

Tout appareil de protection respiratoire à approvisionnement d'air muni d'un masque complet.

Jusqu'à 75 ppm

Tout appareil de protection respiratoire à approvisionnement d'air muni d'un masque complet fonctionnant à la demande ou tout autre fonctionnant à surpression (pression positive).

Équipements de protection des yeux et de la peau

Peau

Les équipements de protection de la peau doivent être conformes à la réglementation.

Les gants suivants sont recommandés:

caoutchouc naturel

caoutchouc de butyle

alcool de polyvinyle (PVAL)

caoutchouc de nitrile

caoutchouc de néoprène

polyéthylène

polyéthylène chloré

chlorure de polyvinyle

polyéthylène/alcool de vinyle et d'éthylène/polyéthylène (PE/EVAL/PE)

viton®

Yeux

Les équipements de protection des yeux et de la figure doivent être conformes à la réglementation.

Les protecteurs oculaires suivants sont recommandés:

des lunettes étanches à coques ou des lunettes étanches à monture sont recommandées lorsqu'il y a des éclaboussures possibles avec le liquide.

une visière (écran facial) peut être aussi recommandée lorsqu'il y a des éclaboussures possibles avec le liquide (par exemple lorsqu'il y a port de lunettes correctrices).

Réactivité [12](#) [13](#)

Mise à jour : 2000-03-30

Stabilité

Le peroxyde d'hydrogène pur est relativement stable. Sa stabilité dépend de différents facteurs: la présence de catalyseurs, le pH, la température.

Incompatibilité

Conserver dans un contenant clos, le produit se décompose lentement à la température ambiante; il s'en suit un accroissement de la pression à l'intérieur du contenant et un risque d'explosion. En présence d'impuretés, le peroxyde d'hydrogène se décompose violemment en oxygène et eau; la décomposition est accélérée par une augmentation de la température.

Le peroxyde d'hydrogène est un oxydant puissant. Il réagit de façon violente (combustion spontanée, explosion) avec les matières organiques ou facilement oxydables, avec les matières combustibles (bois, papier, huile et graisse) et les agents réducteurs et la majorité des métaux.

Produits de décomposition

Oxygène, eau.

Autres données sur la réactivité 1 12 13

Mise à jour : 2000-03-30

Au contact de métaux comme le fer, le bronze, le cuivre, le chrome, le zinc, le manganèse, l'aluminium et l'argent et autres catalytiques métaux et leurs sels, le produit se décompose rapidement en libérant de l'oxygène, spécialement en milieu basique (pH 7 ou plus).

Il attaque également certains caoutchoucs, matières plastiques et revêtements.

Manipulation 8

Mise à jour : 2015-04-08

L'onglet Réglementation informe des particularités réglementaires de ce produit dangereux. La manipulation doit être conforme aux dispositions de la [LSST](#) ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#LSST](#)) et de ses règlements, tel que le [RSST](#) ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#RSST](#)) (notamment la section X), le [RSSM](#) ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#RSSM](#)) et le [CSTC](#) ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#CSTC](#)).
Pour en savoir plus. ([/prevention/reptox/Pages/manipulation.aspx](#))

- Conserver dans les locaux de travail (séparés des aires d'entreposage) des quantités relativement faibles de produit et, de toute manière, ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée. - Éviter tout contact avec la peau et les yeux. - Ce produit est corrosif : éviter le port de verres de contact lors de la manipulation du produit. - Ce produit est un oxydant fort, il doit être manipulé à l'abri des matières combustibles ou facilement oxydables. - Ce produit doit être manipulé par du personnel qualifié seulement. - Ce produit est dangereusement réactif, manipuler et ouvrir le récipient avec prudence. - Les vêtements contaminés doivent être enlevés immédiatement et lavés avant d'être portés à nouveau. Éviter tout contact avec la peau. - Ventiler adéquatement sinon porter un appareil respiratoire approprié. ;

Entreposage 8

Mise à jour : 2016-04-08

L'onglet Réglementation informe des particularités réglementaires de ce produit dangereux. L'entreposage doit être conforme aux dispositions de la [LSST](#) ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#LSST](#)) et de ses règlements, tel que le [RSST](#) ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#RSST](#)) (notamment la section X), le [RSSM](#) ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#RSSM](#)) et le [CSTC](#) ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#CSTC](#)). Selon la situation, le chapitre Bâtiment du Code de sécurité et le [CNPI](#) ([/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#CNPI](#)) peuvent également s'appliquer.
Pour en savoir plus. ([/prevention/reptox/Pages/entreposage.aspx](#))

- Si l'entreposage s'effectue avec d'autres substances dangereuses, se référer aux normes d'entreposage et au tableau de ségrégation du CNPI. - Les substances réagissant avec l'eau doivent être entreposées dans des récipients fermés à l'écart des sources d'humidité et à l'écart des tuyaux pouvant suinter ou dégoutter. - Entreposer à l'écart des matières corrosives avec lesquels elles peuvent réagir de façon explosive, à l'écart des poudres métalliques, à l'écart des matières organiques, et à l'écart de toute matière facilement oxydable y compris les surfaces de bois. - Les récipients doivent être tenus fermés, porter une identification claire de leur contenu et entreposés dans des lieux frais et secs. - Conserver dans un endroit avec sol cimenté résistant à la corrosion. ;

Fuites

Mise à jour : 2000-03-29

En cas de fuite ou de déversement, contenir la fuite si on peut le faire sans risque. Éliminer du site toute source d'ignition et ventiler. Endiguer avec de la terre, du sable ou une matière inerte. Empêcher l'infiltration dans les cours d'eau, les égouts et les endroits confinés.

Petit déversement : Diluer avec de l'eau. Garder la dilution dans un endroit spécifique.
Déversement majeur : Ramasser le produit en utilisant une pompe appropriée. Mettre dans un contenant fermé et bien identifié.

Déchets

Mise à jour : 2000-03-29

Nettoyer à grande eau les lieux du déversement.

Ne pas déverser les résidus dans les égouts et ne pas jeter aux ordures les absorbants contaminés.

Disposer selon les règlements municipaux, provinciaux et fédéraux.

Propriétés toxicologiques

[Absorption \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Absorption\)](#) 3 14

Mise à jour : 2000-07-13

Le peroxyde d'hydrogène est absorbé par la peau et les voies digestives.

Toxicocinétique 3 14 15 16 17 18 19 20 21 22

Mise à jour : 2000-07-13

Absorption

Lorsque le peroxyde d'hydrogène est appliqué sur la peau, une quantité importante pénètre à travers l'épiderme et les membranes muqueuses et se décompose en oxygène et en eau dans les tissus sous-jacents. Il est donc difficile d'avoir des informations sur la vitesse d'absorption du peroxyde d'hydrogène exogène. La formation d'oxygène gazeux cause des microembolies (1 ml d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène 1 % peut libérer 3,3 ml d'oxygène) et empêche l'irrigation des tissus par le sang, ce qui résulte en un blanchiment des régions exposées.

Une étude effectuée par ingestion chez l'animal suggère que le peroxyde d'hydrogène peut être absorbé au niveau intestinal. La présence de bulles d'oxygène sur la langue et dans les veines jugulaires suite à une application sublinguale de peroxyde d'hydrogène à des concentrations entre 3 et 30 % chez l'animal démontre qu'il est absorbé de façon importante par cette muqueuse.

Distribution

Il se décompose très rapidement en oxygène et en eau au site d'absorption. Il n'y a aucune donnée sur la vitesse de distribution dans l'organisme.

On retrouve du peroxyde d'hydrogène dans le sang chez l'animal.

Il est peu probable que le peroxyde d'hydrogène s'accumule dans l'organisme.

Métabolisme

Le peroxyde d'hydrogène est un produit normal du métabolisme aérobique (chez l'humain, le foie produit 6,48 grammes de peroxyde d'hydrogène par jour) formé lors de nombreuses réactions catalysées par des oxydases (enzymes qui catalysent les réactions oxydatives dans la destruction des acides aminés et des graisses en radicaux libres et en peroxyde d'hydrogène). Le peroxyde d'hydrogène ainsi formé est décomposé rapidement en oxygène et en eau par une enzyme, la catalase. Cette enzyme a une activité plus élevée au niveau du duodénum, du foie, de la rate, du rein, du sang, des membranes muqueuses ainsi que dans les tissus très riches en vaisseaux sanguins. Son activité est moins forte au niveau du cerveau, de la thyroïde, des testicules et des tissus conjonctifs.

Excrétion

On retrouve du peroxyde d'hydrogène dans l'air expiré chez l'humain.

[Irritation \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Irritation\) et Corrosion \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Corrosion\)](#) 3 23

Mise à jour : 2000-07-13

Le peroxyde d'hydrogène est irritant et corrosif pour la peau (une sensation de brûlure, un blanchiment, de l'érythème et des vésicules), les yeux (une sensation de brûlure, du larmolement, une conjonctivite et un dommage à la cornée), les voies respiratoires (une irritation et une inflammation du nez et de la gorge, de l'inconfort à la poitrine, de la toux et une difficulté respiratoire) et les voies digestives.

Effets aigus 1 2 16 24 25

Inhalation

L'inhalation de vapeurs ou brouillards, peut provoquer des vertiges, des maux de tête, des nausées et des vomissements, de la diarrhée, de l'irritabilité ainsi que des symptômes d'empoisonnement systémique tels que des tremblements, un engourdissement des extrémités, des convulsions et de l'inconscience.

Peau

L'application cutanée d'une solution aqueuse 3 % provoque un blanchiment temporaire de la peau.

Ingestion

Une étude rapporte une intoxication chez 5 personnes ayant ingéré accidentellement de 25 à 100 ml d'une solution de peroxyde d'hydrogène à 30 %. Les symptômes éprouvés étaient de la douleur à la poitrine et à l'estomac, la présence de mousse autour de la bouche, des vomissements, une perte de conscience, des désordres sensoriels et moteurs, de la fièvre, des microhémorragies de la peau, une conjonctivite. Une d'entre elles a eu des problèmes de vision (cécité temporaire) et des symptômes neurologiques.

L'ingestion de fortes concentrations (>35 %) peut causer des embolies dues à la libération rapide d'oxygène, ce qui peut provoquer une distension de l'oesophage ou de l'estomac causant des hémorragies internes, de la cyanose, de l'ischémie (diminution de l'apport sanguin), des dérangements gastro-intestinaux, des vomissements et des ballonnements.

L'ingestion de plus faibles concentrations peut causer des nausées, des vomissements, une décoloration de la bouche, des ulcères à l'estomac et au duodénum accompagnés de vomissements de sang.

Effets chroniques [26](#)

Mise à jour : 2000-07-13

Aucun effet systémique chronique n' a été décrit chez l'humain.

Inhalation

Deux chiens ont été exposés (exposition de tout le corps) à des vapeurs à une concentration de 7 ppm, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 6 mois. Ils ont eu des éternuements, des larmoiements, un blanchiment des poils et un épaissement de la peau.

Des lapins ont été également exposés (exposition de tout le corps) à des vapeurs à une concentration de 22 ppm, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 3 mois. Ils ont eu un blanchiment des poils.

[Sensibilisation \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Sensibilisation\)](#)

Mise à jour : 2000-03-23

Les cas de sensibilisation cutanée sont rares.

Justification des effets [27](#) [28](#)

Mise à jour : 2000-03-23

Des cas de sensibilisation cutanée ont été rapportés chez des femmes (principalement des coiffeuses) utilisant une solution aqueuse à 3 %.

[Effets sur le développement \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Développement \(Effets sur le\)\)](#) [29](#)

Mise à jour : 2016-07-14

Les données ne permettent pas de faire une évaluation adéquate des effets sur le développement.

Justification des effets [30](#)

Une étude par ingestion chez le rat s'est avérée négative mais, à cause du nombre restreint d'animaux, elle ne permet pas d'évaluer adéquatement les effets sur le développement.

[Effets sur la reproduction \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Reproduction \(Effets sur la\)\)](#)

Les données ne permettent pas de faire une évaluation adéquate des effets sur la reproduction.

Justification des effets [31](#) [32](#)

Deux études par ingestion ont été effectuées mais elles présentent des limitations quant au nombre de doses et au nombre d'animaux. Bien que d'interprétation limitée, elles suggèrent néanmoins qu'il n'y a pas d'effet sur la fertilité des rats et souris mâles exposés.

[Données sur le lait maternel \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Lait maternel \(Données sur le\)\)](#)

Mise à jour : 2016-07-14

Il est trouvé dans le lait maternel chez l'humain.

Justification des effets 33

C'est un **composant naturel du lait**. Le peroxyde d'hydrogène est un produit du métabolisme oxydatif de la glande mammaire. Il est donc normal d'en retrouver dans le lait à cause de l'activité des peroxydases qui y exercent une fonction antibactérienne. Cependant, il n'y a aucune donnée concernant la détection ou l'excrétion dans le lait suite à un apport exogène.

[Effets cancérogènes \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Cancérogène \(Effet\)\)](#) 14 35 36 37 38

Mise à jour : 2016-07-14

Évaluation du C.I.R.C. : L'agent (le mélange, les circonstances d'exposition) ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3).

Évaluation de l'A.C.G.I.H. : Cancérogène confirmé chez l'animal; la transposition à l'humain est inconnue (groupe A3).

Justification des effets 34

Le peroxyde d'hydrogène a été insuffisamment testé chez l'animal pour permettre d'en évaluer adéquatement le potentiel de cancérogénicité. Le nombre d'espèces et les doses étaient trop restreints pour pouvoir conclure. Cependant, signalons qu'une étude par ingestion (0,1 % et 0,4 % pendant 10 semaines) chez la souris a permis de mettre en évidence une augmentation statistique significative des carcinomes du duodénum à la dose la plus forte.

[Effets mutagènes \(/prevention/reptox/section-glossaire/glossaire/Pages/glossaire.aspx#Mutagène \(Effet\)\)](#)

Justification des effets 3 14 36 39

Le peroxyde d'hydrogène a induit *in vitro* des lésions de l'ADN et il s'est avéré positif dans de nombreux tests chez plusieurs types de cellules de mammifères qui évaluaient différents aspects de la mutagénicité.

Commentaires 29 40 41

Mise à jour : 2016-07-18

DL50 et CL50 : Les tableaux suivants présentent les valeurs de toxicité aiguë disponible dans la littérature scientifique consultée. Elles sont très variables selon l'espèce, la concentration de la solution testée, le protocole expérimental, etc.

Toxicité orale:

Espèce	Concentration (%)	DL50 (mg/kg)
Rat Mâle	35	1193
Rat Femelle	35	1270
Rat Femelle	60	801
Rat Femelle	70	694
Rat Mâle	60	872
Rat	70	800
Rat Mâle	70	1026
Rat	10	>5000
Rat Mâle	70	75
Rat	90	376
Rat	90	4050
Souris	90	2000
Rat Mâle	10	1500
Rat Femelle	10	1600

Toxicité cutanée:

Espèce	Concentration (%)	DL50 (mg/kg)
Lapin	70	9200
Lapin	90	690
Rat	90	4060
Souris	90	1072

Toxicité par inhalation:

Espèce	Concentration(%)	CL50
Rat	Inconnue	2000 mg/m ³ /4H ou 2 mg/L/4H
Rat	Inconnue	2000 mg/m ³ /4H ou 2 mg/L/4H
Rat	Inconnue	2000 mg/m ³ /4H ou 2 mg/L/4H
Rat	90	>200 ppm/4H ou >0,28 mg/L/4H
Souris	90	113 ppm/4H ou 0,16 mg/L/4H
Rat	90	2000 mg/m ³ /4H ou 2 mg/L/4H

Premiers secours

Premiers secours

Mise à jour : 2000-03-23

Inhalation

En cas d'inhalation des vapeurs, amener la personne dans un endroit aéré et la placer en position semi-assise. Si elle ne respire pas, lui donner la respiration artificielle. En cas de difficultés respiratoires, lui donner de l'oxygène. La transférer immédiatement au service d'urgence le plus près.

Contact avec les yeux

Rincer rapidement les yeux en utilisant une grande quantité d'eau pendant au moins 30 minutes. Consulter un médecin.

Contact avec la peau

Retirer rapidement les vêtements contaminés. Rincer la peau avec de l'eau pendant 20 minutes ou jusqu'à ce que le produit soit éliminé. Consulter un médecin.

Ingestion

En cas d'ingestion, rincer la bouche. Faire boire un verre d'eau. Ne pas faire vomir et consulter un médecin.

Réglementation

Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST) [§](#)

Mise à jour : 1999-11-01

Valeurs d'exposition admissibles des contaminants de l'air

Valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP)

1 ppm 1,4 mg/m³

[Horaire non conventionnel \(/prevention/reptox/prevention/Pages/horaires-non-conventionnels.aspx\)](#)

Aucun (I-b)

[Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail \(SIMDUT\) \(/prevention/reptox/simdut/\)](#)

[Classification selon le SIMDUT 1988 - Note au lecteur \(/prevention/reptox/Pages/avis-lecteur-classification-simdut-1988.aspx\)](#)

Mise à jour : 2010-05-11



C



D1B



E



F

- C** Matière comburante 42
cause ou favorise la combustion d'une autre matière en dégageant de l'oxygène
- D1B** Matière toxique ayant des effets immédiats graves 43
létalité aiguë : données chez l'humain
- E** Matière corrosive 44
Transport des marchandises dangereuses : classe 8
- F** Matière dangereusement réactive 45
sujet à une réaction violente de décomposition ; devient autoréactif sous l'effet d'un choc ou d'une augmentation de la température

Divulgateion à 1,0% selon la liste de divulgation des ingrédients

Classification selon le SIMDUT 2015 - Note au lecteur ([/prevention/reptox/Pages/avis-lecteur-classification-simdut-2015.aspx](#))

Mise à jour : 2015-10-23

Liquides comburants - Catégorie 1 42 44

Toxicité aiguë - orale - Catégorie 4 41

Corrosion cutanée/irritation cutanée - Catégorie 1 29 41 46

Lésions oculaires graves/irritation oculaire - Catégorie 1 29 41 46

Dangers pour la santé non classifiés ailleurs (corrosion) - Catégorie 1 29



Danger

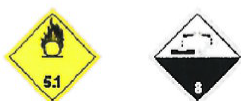
Peut provoquer un incendie ou une explosion; comburant puissant (H271)
Nocif en cas d'ingestion (H302)
Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux (H314)
Provoque des lésions graves des voies respiratoires

[Divulgateion des ingrédients \(/prevention/reptox/simdut-2015/Pages/seuil-divulgation.aspx\)](#)

Règlement sur le transport des marchandises dangereuses (TMD) 44

Mise à jour : 2004-11-30

Classification



Numéro UN : UN2015

Classe 5.1 Substances comburantes (Groupe d'emballage I)

Classe 8 Matières corrosives

Commentaires : Le UN2015 correspond à l'appellation réglementaire PEROXYDE D'HYDROGÈNE EN SOLUTION AQUEUSE STABILISÉE contenant plus de 60 pour cent de peroxyde d'hydrogène; ou PEROXYDE D'HYDROGÈNE STABILISÉ.

Bibliographie/Webographie

1. Aline Mardirossian. La fiche des données de sécurité. s.l: Aide-mémoire technique, 2012. [En ligne], [Citation : 20 11 2016].
<http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-954/ed954.pdf>
2. AFNOR. NF T72-281. Procédés de désinfection des surfaces par voie aérienne - Détermination de l'activité bactéricide, fongicide, levuricide, mycobactéricide, tuberculocide sporicide et virucide incluant les bactériophages. s.l: AFNOR éditions, 2014.
3. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication, 2017. [En ligne], [Citation : 17 09 2017].
<http://ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/1/file/Guide-BPF-Aout2017.pdf>
4. ISO 14644-13 :2017 (fr). Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 13: Nettoyage des surfaces afin d'obtenir des niveaux de propreté par rapport aux classifications particulaire et chimique, 2017. [En ligne], [Citation : 02 01 2018].
<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-13:ed-1:v1:fr>
5. CSP. Code de la Santé Publique, 2018. [En ligne], [Citation : 08 05 2018].
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180417>
6. CSP. Article L5124-1, 2013. [En ligne], [Citation : 18 09 2017].
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072050&idArticle=LEGIARTI000006903484&dateTexte=&categorieLien=cid>
7. CSP. Article L. 5124-3, 2012. [En ligne], [Citation : 18 09 2017].
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689977&dateTexte=&categorieLien=cid>
8. ANSM. Autorisation de Mise sur le marché, 2014. [En ligne], [Citation : 22 09 2017].
[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/1)
9. ANSM. Processus d'inspection, 2017. [En ligne], [Citation : 14 11 2017].
[http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/0)
10. CSP. Article R5141-66, 2011. [En ligne], [Citation : 08 05 2018].
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915877&dateTexte=&categorieLien=cid>

11. CSP. Article R5124-34, 2017. [En ligne], [Citation : 11 01 2018].
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915121&dateTexte=&categorieLien=cid>
12. CSP. Article R5124-34, 2013. [En ligne], [Citation : 11 01 2018].
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915126&dateTexte=&categorieLien=cid>
13. CSP. Article R5124-2, 2017. [En ligne], [Citation : 18 09 2017].
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915076&dateTexte=&categorieLien=cid>
14. Tovenà-Pécault I. Maîtriser les risques industriels de contamination. Paris : Lavoisier ; 2014, 240p.
15. Carrara J-P. Fabrication en atmosphère contrôlée. IMT Mines Albi-Carmaux : 2017.
16. Aspec. (page consultée le 04 02 2018). Introduction à la maîtrise de la contamination, [En ligne].
<http://aspec.fr/normes/maitrise-de-la-contamination>
17. Tréhel C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. Bordeaux : Université de Bordeaux, 2015.
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01168701/document>
18. Ladet M. Maîtrise du risque de contamination croisée sur un site pharmaceutique multi produits injectables. [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. Angers : Université de Angers – U.F.R des Sciences Pharmaceutiques, 2016.
<http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20113016/2016PPHA6771/fichier/6771F.pdf>
19. Boglietti B. Assurance qualité et HSE. IMT Mines Albi-Carmaux : 2017.
20. Girot S., Gomila H., Le heurt M., Pividori I. Hygiène. 3^{ème} éd. Paris : Masson ; 2007, 208p.
21. Leveau J-Y., Bouix M. Nettoyage, désinfection et hygiène dans les bio-industries. Paris : Tec & Doc / Lavoisier ; 2005, 554p.
22. Organisation Mondiale de la Santé. Résumé des recommandations de l’OMS pour l’hygiène des mains au cours des soins, 2010. [En ligne], [Citation : 14 02 2018].
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70469/WHO_IER_PSP_2009_07_fre.pdf?sequence=1

23. Organisation Mondiale de la Santé. C'est entre vos mains – prévenez l'état septique lié aux soins, 2018. [En ligne], [Citation : 07 05 2018]. http://www.who.int/gpsc/5may/5may2018_advocacy.pdf?ua=1
24. CCLIN Est. L'hygiène des mains des professionnels de santé, 2012. [En ligne], [Citation : 03 01 2018]. http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinEst/2012_hygiene_mains_CClinEst.pdf
25. Tovenà-Pécault I. Salles propres et zones à environnement contrôlé – Conception, réalisation et exploitation. Paris : AFNOR Editions ; 2006, 182p.
26. Bertin D. Filtration de l'air en salle propre, salles propres, 2012. [En ligne], [Citation : 09 09 2017]. <http://processpropre.fr/Download/?file=0083/0083028.pdf&from=ressource>
27. ABCCLIM. Traitement d'air des salles blanches. [En ligne], [Citation : 09 09 2017]. <https://www.abcclim.net/salle-blanche.html>
28. AFNOR. NF EN 779. Filtres à air de ventilation générale pour l'élimination des particules – Détermination des performances de filtration. s.l: AFNOR éditions, 2012.
29. AFNOR. NF EN 1822-1. Filtres à air à haute efficacité (EPA, HEPA et ULPA) – Partie 1 : classification, essais de performance et marquage. s.l: AFNOR éditions, 2010.
30. ISO 9001:2015 (fr). Systèmes de management de la qualité – Exigences, 2015. [En ligne], [Citation : 10 09 2017]. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>
31. Vinatier M. Hygiène et traitement des effluents. IMT Mines Albi-Carmaux : 2017.
32. Binder A. Méthodes de contrôle des processus de nettoyage, de désinfection et de stérilisation, 2003. [En ligne], [Citation : 10 02 2017]. http://www.sssh.ch/uploads/media/f0203_Binder_F.pdf
33. AFNOR. NF T 72-101. Antiseptiques et désinfectants - Vocabulaire. s.l: AFNOR éditions, 1981.
34. Soule H., Ducki S. La désinfection des surfaces par voie aérienne, 2012. [En ligne], [Citation : 10 09 2017]. <http://www.cpias-auvergnerhonealpes.fr/Newsletter/2012/04/DVA.pdf>
35. Guiral D. Maîtrise statistique des procédés et plans d'expérience. IMT Mines Albi-Carmaux : 2017.

36. AFNOR. NF T 72-180. Antiseptiques et désinfectants utilisés à l'état liquide, miscibles à l'eau – Détermination de l'activité virucide vis-à-vis des virus vertébrés. s.l. : AFNOR éditions, 1989.
37. Maris P. Les méthodes de désinfection par voie aérienne au moyen de peroxyde d'hydrogène sont-elles des alternatives au formaldéhyde ?, 2012. [En ligne], [Citation : 27 10 2017].
<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/hal-00692512/document>
38. Décret en Conseil d'Etat. Décret n° 2001-97, 2001. [En ligne], [Citation : 09 05 2018].
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000220917&dateTexte=20180509>
39. Darbord J-C. Désinfection et stérilisation dans les établissements de soins. Paris : Masson; 2003, 273p.
40. Centre International de Recherche contre le Cancer. Le CIRC classe le formaldéhyde comme cancérogène, 2004. Communiqué de presse n°153 ; 2004. [En ligne], [Citation : 10 09 2017].
<https://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2004/pr153.html>
41. Institut National de Recherche et de Sécurité. Peroxyde d'hydrogène et solutions aqueuses – Fiche toxicologique n°123, 2007. [En ligne], [Citation : 10 09 2017].
http://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_123-1/FicheTox_123.pdf
42. Institut National de Recherche et de Sécurité. Acide peracétique – Fiche toxicologique n°239, 2001. [En ligne], [Citation : 10 09 2017].
http://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_239-2/FicheTox_239.pdf
43. CCLIN Paris-Nord. Antiseptiques et désinfectants, 2000. [En ligne], [Citation : 11 09 2017].
http://reaannecy.free.fr/Documents/prevention/guide_desinfectant.pdf
44. MARCOR. Minncare Dry Fog® technology, 2016. [En ligne], [Citation : 15 09 2017].
[http://mcpur.com/main/library/12_brochures/3028187_\(Dry_Fog_Brochure\).pdf](http://mcpur.com/main/library/12_brochures/3028187_(Dry_Fog_Brochure).pdf)
45. MARCOR. Minncare Dry Fog® 2 system, 2016. [En ligne], [Citation : 15 09 2017].
[http://mcpur.com/main/library/12_brochures/50096-149_\(DryFog\).pdf](http://mcpur.com/main/library/12_brochures/50096-149_(DryFog).pdf)
46. Sablayrolles C. Rapport d'ingénierie système. IMT Mines Albi-Carmaux : 2015.
47. Dräger. Peroxyde d'hydrogène en phase vapeur pour la bio-décontamination, 2013. [En ligne], [Citation : 17 09 2017].

<https://www.draeger.com/Library/Content/pharma-industry-vaporized-hydrogen-peroxide-wp-9100992-fr.pdf>

48. Emaille C. Qualification d'une ligne de conditionnement. [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. Nantes : Université de Nantes – U.F.R des Sciences Pharmaceutiques, 2003.
<http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/e532b355-5382-4a3f-b9d3-178de8aeb6ae>
49. Raynaud M. Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique appliqué aux formes solides orales. [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. Limoges : Université de Limoges – U.F.R des Sciences Pharmaceutiques, 2011.
<http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/8cacd753-6679-4a0c-be88-162fae204432/blobholder:0/P20113317.pdf>
50. Organisation Mondiale de la Santé. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication – partie 2 : validation, 1997. [En ligne], [Citation : 28 03 2018].
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.02_fre.pdf;jsessionid=411256319B384CAF29D76EDB6F91A06E?sequence=2
51. Microbe wiki. Geobacillus stearothermophilus, 2010. [En ligne], [Citation : 30 03 2018].
https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Geobacillus_stearothermophilus
52. ATCC. Geobacillus stearothermophilus, 2017. [En ligne], [Citation : 30 03 2018].
<https://atcc.org/~ps/7953.ashx>
53. ATCC. Bacillus atrophaeus, 2016. [En ligne], [Citation : 30 03 2018].
<https://atcc.org/~ps/9372.ashx>
54. Bioquell. Le process de vapeur de peroxyde d'hydrogène Bioquell, 2018. [En ligne], [Citation : 10 04 2018].
<https://www.bioquell.com/industrie-recherche/notre-technologie/?lang=fr>
55. Stéris. Vaprox Hydrogene Peroxide Sterilant, 2018. [En ligne], [Citation : 10 04 2018].
<https://www.steris.com/healthcare/products/equipment-decontamination/vaprox-hydrogen-peroxide-sterilant/>
56. Bioquell. Efficacité microbiologique de la vapeur de peroxyde d'hydrogène, 2018. [En ligne], [Citation : 10 04 2018].
<http://bioquell.tecture.net/wp-content/uploads/2017/08/BIOQUELL-EFFICACY-DOCUMENT-BQ001-MKT-011-FR.pdf>
57. Conformat. Ecobio EBT100 Fog cleaner, 2018. [En ligne], [Citation : 14 04 2018].

<http://www.conformat.com/fr/consommables/biocides-detergents-et-solvants/biocides-de-dsva/biocide-ecobio-fogcleaner-ebt100-v2001-fc-detail>

58. Stérigène. Innovation : la désinfection des surfaces par voie aérienne pour petits volumes, 2018. [En ligne], [Citation : 14 04 2018].
<http://www.sterigene.com/a80-innovation-la-desinfection-des-surfaces-par-voie-aerienne-pour-petits-volumes.php>
59. ISO 16890-1:2016 (fr). Filtrés à air de ventilation générale — Partie 1: Spécifications techniques, exigences et système de classification fondé sur l'efficacité des particules en suspension (ePM), 2016. [En ligne], [Citation : 13 05 2018].
<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:16890:-1:ed-1:v1:fr>
60. Tecnofil. Nouvelle norme de test de filtres, 2018. [En ligne], [Citation : 13 05 2018].
[http://www.tecnofil.ch/download/Tecnofil Nouvelle norme de test de filtres F R.pdf](http://www.tecnofil.ch/download/Tecnofil+Nouvelle+norme+de+test+de+filtres+F+R.pdf)
61. Food and Drug Administration. Validation of Cleaning Processes (7/93), 2014. [En ligne], [Citation : 14 05 2018].
<https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm>