



**HAL**  
open science

**Processus et enjeux de la gestion des anomalies.  
Application au suivi environnemental des zones à  
atmosphère contrôlée**

Sarah Salhi

► **To cite this version:**

Sarah Salhi. Processus et enjeux de la gestion des anomalies. Application au suivi environnemental des zones à atmosphère contrôlée. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02276438

**HAL Id: dumas-02276438**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02276438>**

Submitted on 2 Sep 2019

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

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

**UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année 2019

N°

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> Mars 2019

par

*Salhi Sarah*

Née le 15/08/1992 à Evreux

***Processus et enjeux de la gestion des anomalies :  
Application au suivi environnemental des zones à  
atmosphère contrôlée***

Président du jury : *M. Philippe Vérité, Responsable de la filière  
Industrie et Professeur, Université de Rouen*

Membres du jury : *Mme Sophie Bordes, Responsable des Services  
Support du département Mise Sous Forme  
Pharmaceutique, Sanofi Pasteur, Val de Reuil*

*Mme Malika Skiba, Maître de Conférences en  
Pharmacie Galénique, Université de Rouen*

## Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement Madame Sophie Bordes pour m'avoir soutenue et encouragée durant ces deux belles années d'alternance. Je la remercie également de m'avoir permis de travailler sur des sujets riches qui m'ont fait apprendre et grandir. J'ai été chanceuse de vous avoir comme maître d'apprentissage.

Je remercie également Monsieur Olivier Chauvet, Madame Viviane Siron, Madame Astrid Derrien et l'ensemble des collaborateurs du Service Support Production pour leur aide et leur bienveillance au quotidien.

Un grand merci à Monsieur Philippe Vérité pour son soutien et ses conseils durant ces années d'étude.

Merci également à Monsieur Louis Adam pour son encadrement durant mes deux années à l'Ecole des Mines d'Albi. Vos conseils ont été précieux.

Merci à Madame Malika Skiba de me faire l'honneur d'être présente dans mon jury de thèse.

J'aimerais également remercier mes parents pour leur soutien sans faille, leur patience et leur dévouement sans limites. J'en suis consciente, sans vous rien de tout cela n'aurait été possible, alors merci de m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui.

Je remercie mes frères et ma sœur qui m'ont supportée et qui continuent de me supporter chaque jour. Je les remercie énormément pour leur bonne humeur, leur aide et cette complicité qui nous unit.

Je tiens à remercier chaleureusement mes proches, mes amis, ceux qui me donnent le sourire, qui m'aident à avancer. Je suis chanceuse que nos chemins se soient un jour croisés. A Christelle, nous l'avons fait !

Je remercie toute ma promotion de Pharmacie de l'Université de Rouen mais également ma promotion de l'Ecole des Mines d'Albi pour tout ce qu'ils ont pu m'apporter durant ces dernières années.

Merci à tous mes collègues qui me soutiennent et me permettent de m'épanouir chaque jour dans mes nouvelles missions.

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

# Liste des enseignants chercheurs

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS :

Professeur Guillaume **SAVOYE**

Professeur Michel **GUERBET**

Professeur Benoit **VEBER**

## I – MEDECINE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie

Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne

Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

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

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHT</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

## **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais



## II – PHARMACIE

### PROFESSEURS

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

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

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

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

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

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

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

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

Mme Anne-Sophie <b>CHAMPY</b>	Pharmacognosie
M. Jonathan <b>HEDOUIN</b>	Chimie Organique
Mme Barbara <b>LAMY-PELLETER</b>	Pharmacie Galénique

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)                      UFR    Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)                      UFR    Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**                                      UFR    Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**                                      UFR    Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**                                      UFR    Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**                                      UFR    Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**    UFR    Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**    UFR    Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ**    UFR    Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**    UFR    Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**    UFR    Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

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

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

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

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

## Table des matières

<b>I</b>	<b>La maîtrise de l’asepsie.....</b>	<b>20</b>
<b>I.1.</b>	<b>Définition.....</b>	<b>20</b>
<b>I.2.</b>	<b>Les ZAC .....</b>	<b>21</b>
I.2.1.	<i>DEFINITION .....</i>	21
I.2.2.	<i>LES CLASSES D’AIR.....</i>	21
I.2.3.	<i>LES LOCAUX.....</i>	26
I.2.4.	<i>LE TRAITEMENT DE L’AIR .....</i>	30
<b>I.3.</b>	<b>Le comportement et le respect des consignes .....</b>	<b>31</b>
I.3.1.	<i>L’HABILLEMENT .....</i>	31
I.3.2.	<i>LE COMPORTEMENT EN ZONE .....</i>	34
<b>I.4.</b>	<b>Le suivi environnemental.....</b>	<b>35</b>
I.4.1.	<i>DEFINITION .....</i>	35
I.4.2.	<i>VALIDATION DES SYSTEMES ENVIRONNEMENTAUX.....</i>	36
I.4.3.	<i>PARAMETRES BIOLOGIQUES.....</i>	37
I.4.4.	<i>PARAMETRES PHYSIQUES .....</i>	43
I.4.5.	<i>LES SEUILS.....</i>	46
<b>I.5.</b>	<b>Les contaminations microbiologiques .....</b>	<b>48</b>
<b>II</b>	<b>Les anomalies.....</b>	<b>50</b>
<b>II.1.</b>	<b>Définition.....</b>	<b>50</b>
<b>II.2.</b>	<b>Le processus de traitement des anomalies .....</b>	<b>50</b>
II.2.1.	<i>DECLARATION DE L’ANOMALIE.....</i>	51
II.2.2.	<i>LE RECUEIL DES FAITS.....</i>	51
II.2.3.	<i>LA QUALIFICATION DE L’ANOMALIE.....</i>	53
II.2.4.	<i>L’ENQUETE CAUSE.....</i>	53
II.2.5.	<i>ACTIONS CORRECTIVE ET PREVENTIVE (CAPA).....</i>	62
II.2.6.	<i>ANALYSE D’IMPACT .....</i>	63
II.2.7.	<i>CLOTURE DE L’ANOMALIE.....</i>	64
II.2.8.	<i>MISE EN PLACE DE CAPA.....</i>	64
<b>II.3.</b>	<b><i>Les services impliqués dans le traitement des anomalies en lien avec le suivi environnemental.....</i></b>	<b>71</b>
<b>III</b>	<b>Spécificités et enjeux du traitement des anomalies en lien avec le suivi environnemental</b>	<b>74</b>
<b>III.1.</b>	<b><i>Les spécificités du traitement des anomalies en lien avec le suivi environnemental .....</i></b>	<b>74</b>
<b>III.2.</b>	<b><i>Les enjeux du traitement des anomalies en lien avec le suivi environnemental.....</i></b>	<b>76</b>
	<b>Conclusion .....</b>	<b>78</b>
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>79</b>

## Table des figures

Figure 1 Comparaison entre un flux laminaire et un flux turbulent.....	22
Figure 2 Un RABS .....	23
Figure 3 Un isolateur .....	24
Figure 4 Classe d'air selon la criticité des opérations .....	25
Figure 5 Différentiel de pression dans le sas d'entrée du personnel .....	28
Figure 6 Méthode de la godille .....	29
Figure 7 Tenue en zone Classe C .....	32
Figure 8 Tenue en zone Classe B .....	33
Figure 9 Mise en place d'une manchette .....	34
Figure 10 Un aérobiocollecteur avec gélose.....	38
Figure 11 Aérobiocollecteur placé face au flux .....	39
Figure 12 Réalisation d'un prélèvement de surface.....	39
Figure 13 Réalisation d'un prélèvement de gants.....	41
Figure 14 Réalisation des prélèvements de tenue.....	42
Figure 15 Processus de traitement des résultats des contrôles microbiologiques....	43
Figure 16 Compteur de particules .....	44
Figure 17 Limites d'action recommandées en contrôles microbiologiques .....	47
Figure 18 Nombre maximal de particules autorisé par m <sup>3</sup> d'air .....	47
Figure 19 Arbre décisionnel pour les anomalies.....	49
Figure 20 Eléments à vérifier lors des interviews selon le type de contrôle.....	58
Figure 21 Exemple d'hypothèses issues du brainstorming.....	60
Figure 22 Diagramme d'Ishikawa .....	61

Figure 23 Roue de Deming.....	69
Figure 24 Analogie PDCA - CAPA.....	70
Figure 25 Rôle des différents services dans le processus de traitement des anomalies .....	72
Figure 26 Organigramme des tâches et délais.....	73
Figure 27 Délais de traitement des anomalies.....	74



## Table des abréviations

AQOP : Assurance Qualité Opérationnelle

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action Preventive Action (Action Corrective Action Préventive)

CTA : Centrale de Traitement d'Air

EVC : Élément Vecteur de Contamination

FEC : Fiche d'Envoi en Contrôle

MSFP : Mise Sous Forme Pharmaceutique

PDCA : Plan Do Check Act

RABS : Restricted Access Barrier System

UFC : Unité Formant Colonie

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

## Introduction

Les vaccins doivent répondre à des exigences qualité très strictes et leur production est très encadrée par les réglementations spécifiques à chaque pays commercialisant ces médicaments. En France, la production des médicaments stériles est régie par la ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Cette ligne directrice rappelle notamment que la stérilité des médicaments ne peut être garantie que si l'environnement est correctement contrôlé et maîtrisé. La stérilité est définie comme l'absence de tout microorganisme vivant ou revivifiable.

Les moyens de maîtrise de l'environnement sont très nombreux. Certains de ceux mis en œuvre au sein des zones de répartition de la MSFP du site de Val de Reuil seront détaillés dans cette thèse.

Leur mise en place doit être stricte et contrôlée régulièrement afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des vaccins pour les patients.

Des contrôles adaptés à la criticité des opérations sont également mis en place afin de s'assurer de l'efficacité des moyens de maîtrise. Des prélèvements microbiologiques sont réalisés sur les tenues des collaborateurs et sur l'environnement (air ambiant et les surfaces) afin de vérifier l'absence de germes. Les particules présentes dans l'air sont également étudiées.

Les résultats obtenus sont analysés et comparés avec les seuils de référence imposés par les réglementations.

Cependant, malgré les exigences strictes auxquelles répondent les industries de la santé, il est possible d'obtenir des résultats en dehors des seuils. C'est-à-dire qu'un nombre de particules ou de bactéries supérieur aux exigences est retrouvé. Parfois,

certaines germes dits « indésirables » peuvent être présents. Ces situations peuvent mener à la déclaration d'une anomalie (appelée également « déviation ») et toute anomalie doit être traitée au sein du processus de traitement des anomalies.

Le processus de traitement des anomalies comporte, au maximum, sept grandes étapes qui sont :

- La déclaration de l'anomalie,
- Le recueil des faits,
- La qualification,
- L'enquête cause,
- La mise en place d'actions correctives et préventives,
- L'analyse de l'impact qualité,
- La clôture

Ces différentes missions sont remplies par différents services du site de Val de Reuil qui travaillent en collaboration pour mener jusqu'à la clôture de l'anomalie, c'est-à-dire la validation de toutes les étapes.

Les services impliqués sont notamment :

- Le service de production,
- L'Assurance qualité opérationnelle (AQOP),
- L'Assurance de stérilité,
- Le Support production

Ces services remplissent des rôles précis dans le processus de traitement des anomalies qui sont :

- Le témoin,
- Le coordinateur,
- L'investigateur.

Chaque rôle et missions attribuées sont définis en amont. Ils seront détaillés ci-dessous.

Lorsqu'une anomalie est déclarée, elle doit être traitée afin d'être clôturée. Le processus de traitement des anomalies est un outil du système qualité qui permet, notamment, de veiller que l'asepsie est maîtrisée.

*1.1. Définition*

---

La ligne directrice 1 des BPF mentionne les éléments suivants : « La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel impliqué. L'assurance de la qualité revêt ici une importance particulière et ce type de fabrication doit strictement suivre des méthodes de fabrication et des procédures soigneusement mises au point et validées. La garantie de la stérilité et des autres aspects de la qualité des médicaments ne repose pas uniquement sur les choix de traitement terminal ou des tests réalisés sur les produits finis. » (BPF, 2017)

Cette ligne directrice souligne un point clé de la fabrication des médicaments stériles : l'asepsie se construit tout au long de la fabrication. Lorsqu'elle est compatible avec le procédé de fabrication, une stérilisation finale n'est pas suffisante pour garantir la stérilité d'un produit injectable.

De même, les particules visibles, même non microbiennes ne doivent pas être présentes dans les médicaments injectables.

Enfin, les médicaments injectables doivent être apyrogènes, c'est-à-dire, qu'ils ne doivent pas déclencher de fièvre chez les patients. L'effet pyrogène peut notamment être dû à la présence de microorganismes morts dans le produit, ils doivent donc être absents des médicaments destinés à être injectés.

De ce fait, le nombre de particules et de microorganismes environnant est contrôlé et des normes doivent être respectées. C'est pourquoi, des zones spécifiques permettant de respecter ces exigences sont mises en place pour accueillir les

activités de fabrication des médicaments stériles. Ce sont les zones à atmosphère contrôlée (ZAC).

## *1.2. Les ZAC*

---

### *1.2.1. DEFINITION*

Selon la norme ISO 14644-1, une ZAC est une salle où, la concentration des particules en suspension dans l'air est maîtrisée.

Cette salle est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce. Dans celle-ci d'autres paramètres, tels que la température, l'humidité et la pression sont maîtrisés. (ISO 14644-1, 2015)

La contamination microbiologique est également maîtrisée.

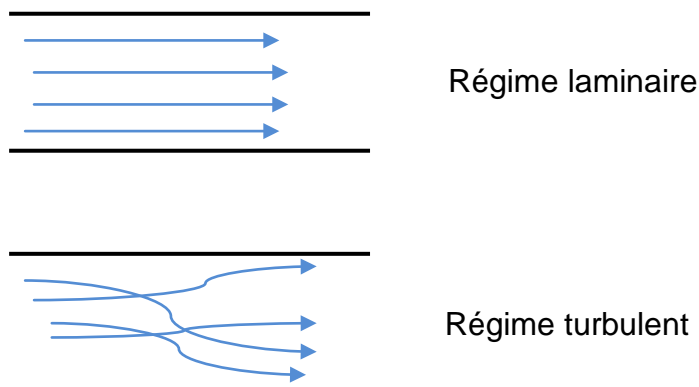
### *1.2.2. LES CLASSES D'AIR*

Ainsi, les zones à atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Pour la fabrication de médicaments stériles, on distingue quatre classes de zones à atmosphère contrôlée.

#### *1.2.2.1. La Classe A*

La Classe A doit constituer l'environnement immédiat des opérations à haut risque pour le produit telles que le remplissage aseptique.

En Classe A, l'air délivré est laminaire. L'air circule à une vitesse homogène de 0,36 à 0,54 m/s. A une vitesse inférieure à 0,36 m/s ou supérieure à 0,54m/s, le régime devient turbulent. (cf. figure 1)



**Figure 1 Comparaison entre un flux laminaire et un flux turbulent**

Selon les BPF, la classe A correspond aux : « points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ; les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. » (BPF, 2017)

Ce flux unidirectionnel permet de protéger les étapes critiques du procédé contre les contaminants de l'environnement.

En effet, les filets d'air parallèles sont capables de se déplacer sans se perturber ce qui empêche la remise en suspension des particules ou leur progression jusqu'au produit.

La répartition aseptique en Classe A peut être garantie par trois technologies différentes :

- La ZAC conventionnelle A dans B

Dans ce type de salle, la Classe A est séparée de la Classe B par une barrière physique. Cependant, cette barrière peut être franchie par les opérateurs en cours de production en respectant un comportement très strict afin de ne pas nuire à la stérilité du produit.

Cette configuration est de moins en moins utilisée pour la répartition aseptique. L'homme étant la principale source de contamination en ZAC, il est préférable de limiter les interventions humaines en Classe A. On lui préférera les RABS ou encore les isolateurs. (D. Sierakowski, P. Jerome, 2012)

- Les RABS

Le RABS a pour objectif l'amélioration du niveau d'assurance de stérilité. Cette technologie consiste à installer des séparations rigides entre la zone critique du procédé et la zone réservée aux opérateurs. Cependant, un RABS n'est pas étanche et il est possible de l'ouvrir. Les conditions d'ouverture des portes sont strictes et étudiées pour chaque procédé. Des gants permettent de manipuler au sein du RABS lorsque toutes les portes sont fermées. (D. Sierakowski, P. Jerome, 2012) Un RABS est illustré en figure 2.



**Figure 2 Un RABS (Medicalexpo)**



- Les isolateurs

Un isolateur, illustré en figure 3, crée un espace de confinement aseptique maîtrisé dans lequel les étapes critiques du procédé se déroulent avec une sécurité maximale. Il ne peut être ouvert qu'à la fin d'une campagne dont le nombre de jours est validé afin que l'asepsie du procédé soit garantie tout au long de cette dernière.

En règle générale, il intègre un système automatique de décontamination avec un agent sporicide ( $H_2O_2$  : peroxyde d'hydrogène) qui garantit la décontamination de toutes les surfaces internes ce qui renforce la maîtrise des risques de contamination.

(D. Sierakowski, P. Jerome, 2012)

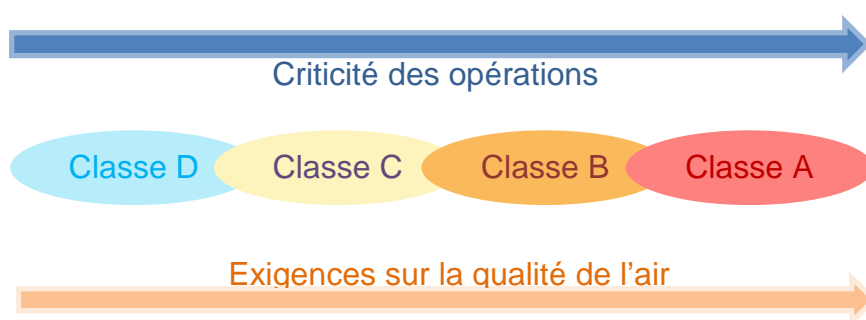


**Figure 3 Un isolateur (Medicaexpo)**

### I.2.2.2. Les Classes B, C et D

La Classe B constitue l'environnement immédiat de la Classe A dans le cadre des lignes de répartition conventionnelles ou de l'utilisation des RABS. C'est dans la Classe B que se tiennent les opérateurs lors des activités de répartition.

Dans le cas des isolateurs, l'environnement immédiat peut être de Classe C ou D. Les zones classées C ou D sont également destinées aux étapes moins critiques du procédé de répartition (cf. figure 4). Les laveries et les zones de stockage, par exemple, sont le plus souvent de classe C ou D.



**Figure 4 Classe d'air selon la criticité des opérations**

Ces quatre classes d'air se distinguent par la qualité de l'air et donc par le nombre à ne pas dépasser dans la zone de :

- Particules par m<sup>3</sup> d'air « en activité » et « au repos » :

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

L'état "en activité", est l'état où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs. Les états « en activité » et « au repos » doivent être définis pour chaque zone d'atmosphère contrôlée. Le niveau de propreté « en activité » doit être approprié pour minimiser le

risque de contamination du produit. Par ailleurs, les zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux de propreté définis « au repos ». (BPF, 2017)

- Unités formant colonie (UFC) de microorganismes :

Les UFC représentent une unité de mesure permettant un comptage des microorganismes apparaissant sur une gélose.

Il existe des seuils d'alerte et d'action. Ils seront détaillés ci-dessous.

### 1.2.3. LES LOCAUX

#### 1.2.3.1. Les matériaux et la conception des locaux

Les matériaux et la conception des locaux de la ZAC doivent permettre un nettoyage et une désinfection efficaces et ne doivent pas entraîner le relargage de particules dans la zone. L'utilisation d'acier inoxydable est préconisée.

Ainsi, les surfaces doivent être lisses, imperméables et sans fissures. Il ne doit pas y avoir d'emplacements difficiles à nettoyer et à désinfecter. Par exemple, les angles à 90 degrés, les portes coulissantes et les plinthes ne sont pas adaptés.

Les locaux doivent être conçus de façon à ce que les déplacements soient facilités et optimisés, en évitant les contacts entre les opérateurs et les éléments de la zone.

#### 1.2.3.2. Les sas

Les généralités des BPF exigent les éléments suivants : « La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée ; l'entrée dans ces zones doit se faire par des sas réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. » (BPF, 2017)

Un sas est une barrière entre une partie “sale”, généralement un couloir de circulation et une partie “propre”, les locaux d’activité. Cette barrière est à la fois physique et aéraulique :

- Barrière physique : Un sas est constitué d’une enveloppe étanche composée de cloisons et de portes.
- Barrière aéraulique : Un gradient de pression atmosphérique de 10 à 15Pa est appliqué afin d’empêcher l’entrée des contaminants extérieurs dans la ZAC.

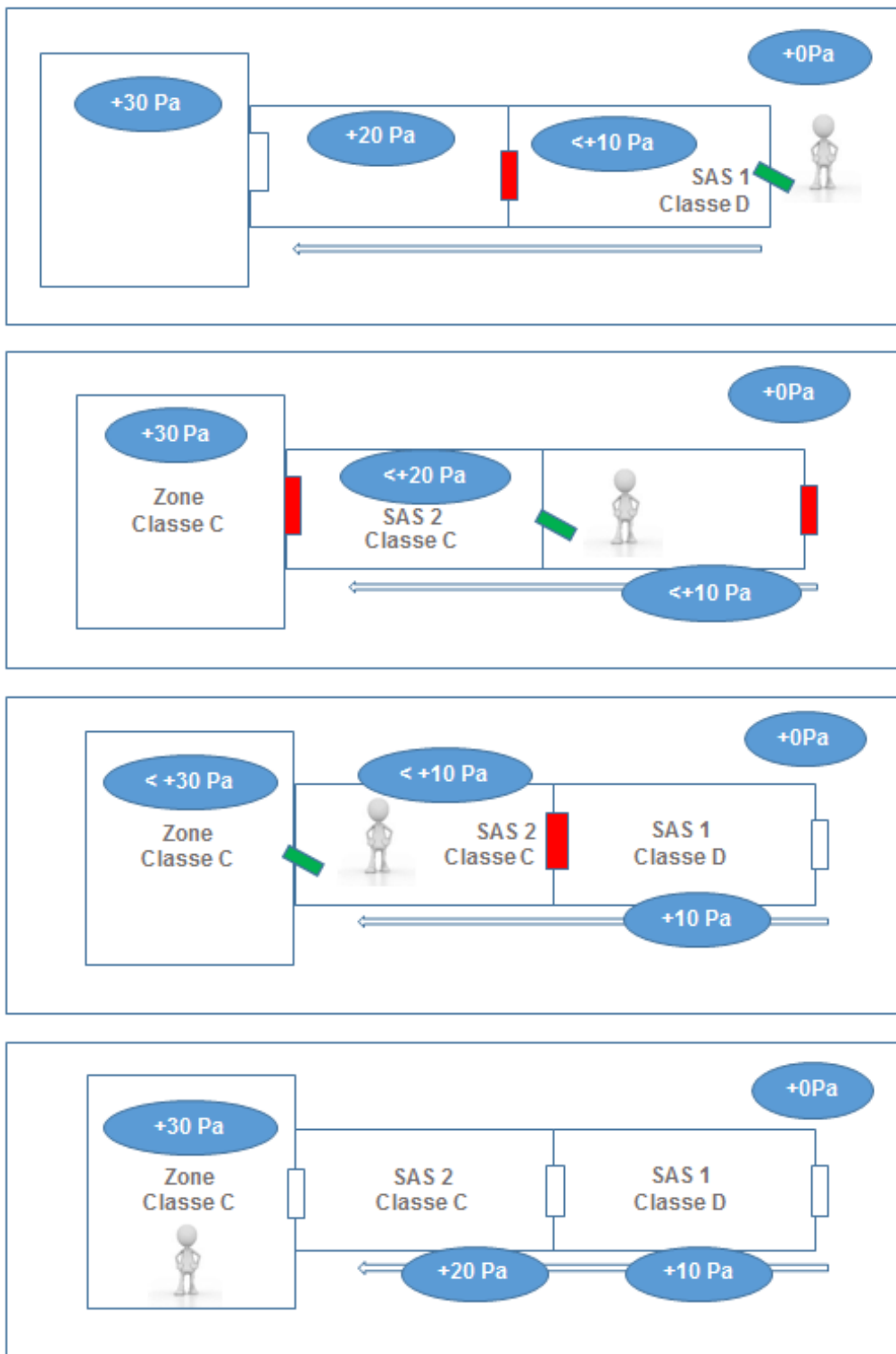
Un sas permet également de créer une barrière matérielle, pour le personnel, avant l’entrée dans la zone de répartition, au plus près du vaccin qui doit rester stérile, apyrogène et sans particules visibles comme l’exigent les BPF.

La réglementation impose plusieurs exigences sur l’organisation des sas. Il doit y avoir deux types de sas différents : les sas matériels et les sas personnels. Une personne ne peut pas entrer dans un local classé par un sas matériel et il est interdit d’entrer du matériel au travers des sas personnels.

Enfin, la classification du sas doit être identique à la zone la plus contraignante qu’il dessert. De plus, il n’est pas possible de « sauter une classe ». Cette condition détermine le nombre de sas nécessaires pour entrer dans une zone de fabrication de médicaments stériles.

Par exemple, pour accéder à une zone de répartition classée B, il faut traverser un sas de Classe D, puis de Classe C et enfin de Classe B pour arriver aux exigences environnementales de la zone.

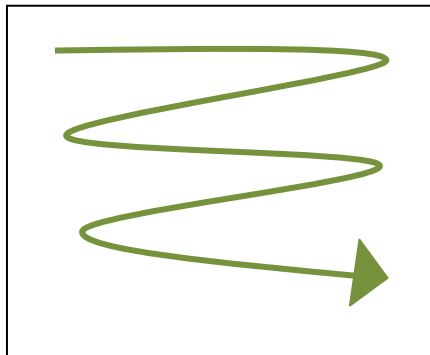
La figure 5 illustre les différentiels de pression lors de l’entrée du personnel.



**Figure 5** Différentiel de pression dans le sas d'entrée du personnel

### I.2.3.3. Le nettoyage/désinfection des locaux

Le nettoyage et la désinfection des ZAC doivent être réalisés très régulièrement selon une fréquence et une méthode définies et avec des produits validés. La fréquence est dépendante de la classe d'air et de l'activité réalisée dans la zone. En ce qui concerne la méthode, c'est souvent la méthode dite « de la godille » qui est utilisée en ZAC (cf. figure 6). Cette méthode est appliquée de la zone la moins à risque de contamination vers celle qui est le plus à risque d'être contaminée afin d'éviter tout transfert de contamination. (Sanofi Pasteur, 2018)



**Figure 6 Méthode de la godille**

Les produits utilisés pour réaliser le nettoyage/désinfection sont notamment :

- Les désinfectants de contact ;
- Les détergents désinfectants de surface ;
- Les sporicides qui sont efficaces contre les germes dits indésirables (moisissures, levures et bacilles Gram positifs sporulants).

L'alternance des produits est primordiale pour éviter tout risque de résistances des microorganismes vis-à-vis des produits utilisés.

De plus, le peroxyde d'hydrogène est utilisé pour réaliser des décontaminations aériennes régulières des zones. Il est utilisé sous forme nébulisée ou vapeur à une

concentration et pendant un temps validés. Il est utilisé pour la décontamination des locaux mais également des isolateurs.

Le peroxyde d'hydrogène a des propriétés sporicides et permet donc de lutter contre les germes les plus résistants.

Il reste néanmoins dangereux pour l'homme par sa corrosivité et doit être utilisé avec précaution en respectant les consignes de sécurité.

#### *1.2.4. LE TRAITEMENT DE L'AIR*

L'air de la ZAC doit être traité afin de répondre aux exigences réglementaires d'une telle zone. Il ne faut pas oublier que l'air est en contact direct avec le médicament qui doit être stérile, apyrogène et sans particules visibles à l'œil nu.

Pour obtenir un air conforme aux exigences réglementaires, des centrales de traitement d'air (CTA) sont utilisées. Une CTA permet de recycler l'air présent dans la ZAC et d'apporter en échange, un air « propre ».

Cela est possible grâce à une série de filtrations. Les filtres sont placés les uns à la suite des autres dans la CTA et vont retenir les particules.

Les diamètres des pores des filtres utilisés doivent donc être décroissants afin de limiter le colmatage des filtres et d'éliminer les particules au fur et à mesure, selon leurs tailles. Le dernier filtre utilisé doit avoir le plus petit diamètre, soit 0,22µm permettant ainsi de garantir la stérilité de l'air filtré.

Les filtres utilisés sont des filtres à haute efficacité. Ils sont choisis selon leur efficacité, c'est-à-dire la capacité du filtre à retenir les particules.

### *1.3. Le comportement et le respect des consignes*

---

#### *1.3.1. L'HABILLAGE*

L'homme est la principale source de contamination en ZAC. Un très grand nombre de microorganismes est présent sur notre peau, nos cheveux ou dans notre salive. Il est important que ces éléments ne soient pas en contact avec le médicament stérile.

Une tenue spécifique doit être portée en vue de protéger le produit et son environnement de nos particules et contaminants.

Les exigences concernant l'habillement sont très nombreuses. En voici quelques exemples :

- Les effets personnels doivent être rangés en dehors de la ZAC,
- Le maquillage et les bijoux doivent être retirés,
- Les tenues propres doivent être conservées dans leur emballage avant utilisation,
- La tenue de zone doit être mise en place de haut en bas dans le sas d'entrée.

Les tenues portées doivent être adaptées à la classe d'air de la zone. Plus la classe d'air est restrictive, plus la tenue doit être couvrante.

Les exigences réglementaires (BPF) concernant les tenues requises sont les suivantes :

Pour la Classe D, « les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés. » (BPF, 2017)

Par exemple, une sur-blouse en papier, des sur-chaussures, une charlotte et un cache-barbe peuvent être portés.

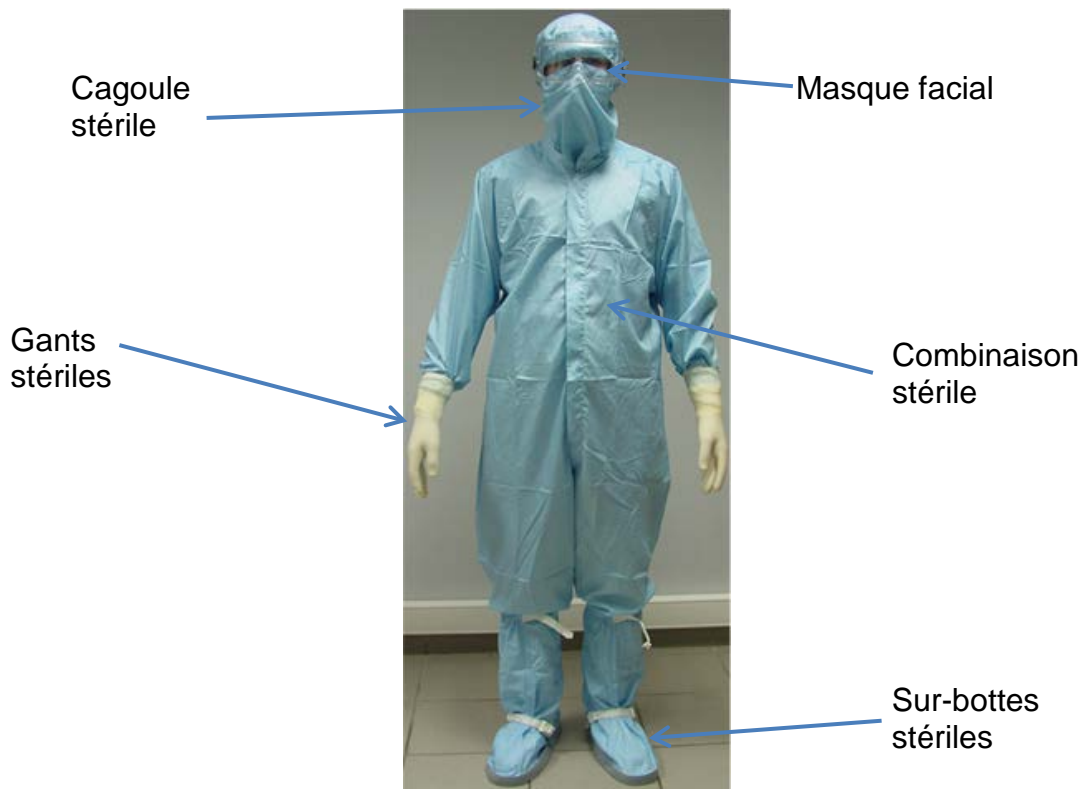


Pour la classe C : « Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit, pratiquement pas libérer ni fibres ni particules. » (BPF, 2017) (cf. figure 7)



**Figure 7 Tenue en zone Classe C** (Sanofi Pasteur, 2018)

Pour les classes B entourant une classe A : « une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur. » (BPF, 2017) (cf. figure 8)



**Figure 8 Tenue en zone Classe B** (Sanofi Pasteur, 2018)

Des manchettes peuvent également être portées par-dessus la tenue dans certaines circonstances (pour les interventions en Classe A par exemple sur des lignes conventionnelles A dans B). Elles permettent de protéger le procédé et le produit de la combinaison.

Une manchette est visible sur la figure 9.



**Figure 9 Mise en place d'une manchette** (Sanofi Pasteur, 2018)

Les manchettes, si applicables, et les gants des collaborateurs doivent être désinfectés régulièrement durant la présence en ZAC.

### *1.3.2. LE COMPORTEMENT EN ZONE*

La qualité des médicaments ne peut être garantie que si les comportements des collaborateurs sont adaptés.

Tous les collaborateurs accédant aux ZAC doivent ainsi être formés, qualifiés à l'activité ou être accompagnés d'un tuteur.

L'entrée du personnel formé ne doit se faire qu'en cas de nécessité et n'est autorisée que si le nombre maximal de personnes autorisées dans la zone n'est pas atteint.

Chaque activité doit être réalisée dans le respect des procédures et instructions du site et des BPF.

Quelques comportements attendus lors des activités en ZAC sont cités en exemple ci-dessous (Sanofi Pasteur, 2018) :

- Éviter tout déplacement rapide dans la zone à atmosphère contrôlée car cela augmente le nombre de particules dégagées par l'homme,

- Limiter les conversations : un grand nombre de particules est généré par la parole, de plus cela humidifie le masque et peut conduire à une perte d'étanchéité,
- Ne pas fumer avant d'entrer dans la zone à atmosphère contrôlée,
- Ne pas manipuler au-dessus des flacons ouverts,
- Les outils et autres objets tombant au sol ne doivent jamais être utilisés tant qu'ils n'ont pas été à nouveau nettoyés et stérilisés,
- Les objets tombés au sol doivent rester au sol et être ramassés uniquement en fin de production et/ou de session de travail,
- Éviter tout contact corporel avec le milieu environnant pour éviter le transport des contaminants,
- Les produits à base de carton ne doivent pas être introduits dans une zone à atmosphère contrôlée,
- Seuls les stylos tolérés dans cet environnement doivent être utilisés, jamais de crayons à papier.

#### *1.4. Le suivi environnemental*

---

##### *1.4.1. DEFINITION*

Les moyens de maîtrise mis en place, cités précédemment, doivent être complétés par le suivi de l'environnement afin de s'assurer de leur efficacité. Le suivi environnemental des ZAC est une exigence réglementaire. Le suivi environnemental consiste à surveiller les paramètres physiques et biologiques afin de s'assurer que l'environnement de fabrication des produits est maîtrisé et conforme aux spécifications attendues. Des paramètres physiques et biologiques sont suivis.

#### I.4.2. VALIDATION DES SYSTEMES ENVIRONNEMENTAUX

Le fonctionnement de chaque zone à atmosphère contrôlée doit être validé afin de vérifier la conformité avec la classification de la zone prévue : Classe D, C, B ou A.

Avant l'utilisation en routine de la ligne de production, une qualification de performance initiale doit être réalisée. Puis, des qualifications après modification du système sont nécessaires si la modification est susceptible d'affecter la qualité de l'environnement de la zone.

L'objectif de la qualification de performance environnementale est d'apporter la preuve que la qualité de l'environnement est maîtrisée et qu'elle est conforme aux spécifications prédéfinies. (Sanofi Pasteur, 2018)

Les contrôles mis en œuvre lors de la qualification permettent de vérifier les paramètres physiques grâce à :

- La détermination qualitative et quantitative de la contamination particulaire de l'air,
- La mesure du différentiel de pression entre les locaux,
- La mesure de la température et de l'humidité relative dans les locaux.

Mais également les paramètres biologiques :

- La biocontamination de l'air,
- La biocontamination des surfaces,
- Les prélèvements des gants et tenues.

Les méthodes de contrôle des paramètres physiques et biologiques seront détaillées ci-dessous. (Sanofi Pasteur, 2018)

Les points de prélèvements sont déterminés en amont, à partir d'une analyse de risque.

### I.4.3. PARAMETRES BIOLOGIQUES

Les prélèvements biologiques sont réalisés majoritairement sur un milieu de culture des bactéries ou gélose.

La gélose contient des substances nutritives qui favorisent la prolifération et le développement des bactéries. Si des bactéries sont présentes sur le prélèvement, elles se développent et sont ainsi observables et identifiables.

#### **I.4.3.1. Prélèvement d'air statique**

Cette méthode de prélèvement utilise un procédé bien connu, la sédimentation.

Ce contrôle permet d'évaluer, sur une période donnée, la contamination microbiologique de l'air ambiant.

Il suffit d'exposer une gélose sans son couvercle sur un portoir prévu à cet effet, pendant un temps défini (au maximum 4h afin de garantir la fertilité du milieu de culture).

Si des germes sont présents dans l'air environnant, ils se déposent sur le milieu de culture. La sédimentation est plus rapide pour les particules les plus grosses.

Sachant que la plupart des bactéries mesurent de 0,1 à 4 µm de large et de 0,2 à 50 µm de long (Larousse, 2018), il est important de laisser la gélose en place suffisamment de temps afin que les plus petits microorganismes puissent s'y déposer.

### I.4.3.2. Prélèvement d'air volumétrique

La réalisation des prélèvements d'air volumétrique consiste en l'aspiration d'un volume d'air fixe de 1m<sup>3</sup> afin de contrôler sa contamination microbologique à un instant donné.

Le prélèvement est réalisé à l'aide d'un aérobiocollecteur dans lequel est placée une gélose, comme le montre la figure 10. L'air est aspiré au travers d'un crible assurant le dépôt des contaminants, si présents, directement sur la gélose.



**Figure 10** Un aérobiocollecteur avec gélose (Sanofi Pasteur, 2018)

Le biocollecteur doit être orienté face aux flux (cf. figure 11) et aucun élément ne doit entraver l'aspiration. Entre le départ du flux et l'appareil, il faut être vigilant aux passages des mains ou du matériel.



**Figure 11 Aérobiocollecteur placé face au flux** (Sanofi Pasteur, 2018)

A la fin du prélèvement, la gélose est retirée selon un mode opératoire précis permettant de garantir la qualité du prélèvement.

#### **I.4.3.3. Prélèvement des surfaces**

A un moment donné, le prélèvement de surface permet d'évaluer la contamination microbologique à l'emplacement contrôlé.

Il faut appuyer la gélose contre une surface durant 5 à 10 secondes en veillant à ce que toute la gélose soit en contact avec la surface comme illustré dans la figure 12.



**Figure 12 Réalisation d'un prélèvement de surface** (Sanofi Pasteur, 2018)

La pression doit être modérée pour ne pas détériorer la gélose et garantir la qualité du prélèvement.

D'autres techniques de prélèvement de surface sont utilisées. Par exemple, il est possible d'effectuer un écouvillonnage sur le point à contrôle. Cette méthode est



notamment utilisée en Classe A. Le prélèvement à l'aide de la gélose « contact » est cependant plus facile d'utilisation et moins coûteux.

#### **I.4.3.4. Prélèvement des tenues et des gants**

Les prélèvements des tenues et des gants ne sont réalisés que dans les zones de Classes A et B.

- **Prélèvement de gants**

Le prélèvement de gants permet de récupérer l'empreinte de chaque doigt de la main sur une gélose (cf. figure 13) afin d'évaluer la contamination microbiologique des gants des collaborateurs.

En Classe B, ce contrôle doit être réalisé par une tierce personne. L'autocontrôle est autorisé si le collaborateur est seul dans la ZAC.

En Classe A, l'autocontrôle est préconisé afin de ne pas impacter le procédé et le produit.

Les géloses utilisées pour ce type de contrôle ont un diamètre de 90 millimètres.



**Figure 13 Réalisation d'un prélèvement de gants** (Sanofi Pasteur, 2018)

- **Prélèvement des tenues**

La mesure de la contamination microbiologique des tenues des collaborateurs intervenant en classe B est réalisée sur 4 points de contrôles :

- L'avant-bras droit et l'avant-bras gauche
- La poitrine
- La cagoule

Le prélèvement de tenues permet d'évaluer la contamination microbiologique de la tenue des opérateurs.

Les prélèvements sont réalisés par contact modéré de 5 à 10 secondes d'une gélose « contact », identique à celle utilisée pour les prélèvements de surface, sur les points de contrôle comme le montre la figure 14.



**Figure 14 Réalisation des prélèvements de tenue (Sanofi Pasteur, 2018)**

#### **I.4.3.5. L'envoi en contrôle**

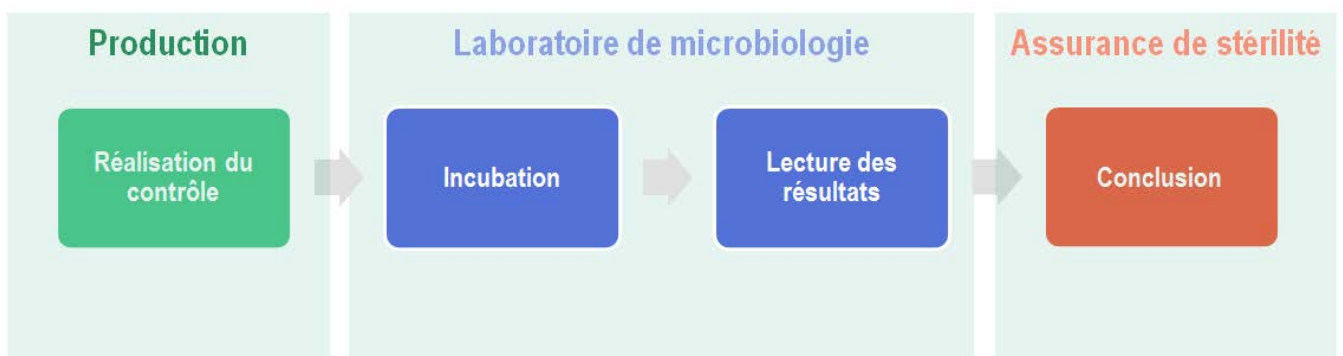
Une fois les prélèvements réalisés, les géloses sont scellées, identifiées et envoyées au laboratoire de microbiologie accompagnées d'une Fiche d'Envoi en Contrôle (FEC).

Cette fiche est complétée immédiatement après le contrôle par le préleveur. Elle contient notamment les informations suivantes :

- Le numéro de lot de la gélose,
- La date et l'heure de sortie de la chambre froide,
- La vérification de la date de péremption de la gélose et de la conformité d'aspect,
- Le nombre de géloses jointes à la FEC pour assurer leur traçabilité,
- Le nom du préleveur,
- Le point de contrôle,
- La date et l'heure du prélèvement

Les géloses sont ensuite mises à incuber au laboratoire avant de pouvoir observer les résultats. Après incubation, la lecture s'effectue au laboratoire de microbiologie. Les résultats sont alors transmis au service Assurance de stérilité qui apporte sa conclusion sur la conformité ou non du contrôle. Le service Assurance de stérilité transmet les résultats non conformes ou la présence de germes indésirables au service de production concerné.

La figure 15 illustre ce processus.



**Figure 15 Processus de traitement des résultats des contrôles microbiologiques**

#### *1.4.4. PARAMETRES PHYSIQUES*

##### **1.4.4.1. Comptage particulaire**

Le nombre de particules de 0,5 µm et 5 µm de diamètres présentes dans un volume d'air de 1m<sup>3</sup> est évalué.

Il permet d'étudier la contamination en particules. Ce contrôle est réalisé à l'aide d'un compteur de particules (cf. figure 16).



**Figure 16** Compteur de particules (Sanofi Pasteur, 2018)

La sonde doit être positionnée de façon à assurer une aspiration face au flux d'air. Pendant la durée du prélèvement, il faut veiller à ne pas perturber le flux d'air devant la sonde. Il ne faut pas passer la main ou un objet devant la sonde.

Après le comptage, un ticket est édité. Il contient le nombre de particules mesuré selon leur diamètre.

#### **I.4.4.2. Différentiel de pression**

Les BPF imposent les exigences suivantes : « Une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et doit ventiler efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeurs guides). » (BPF, 2017)

Ainsi, lorsque deux pièces sont adjacentes, la pièce de classe d'air la plus stricte, celle qui contient l'activité la plus critique, est placée en surpression par rapport à l'autre afin d'empêcher le passage des contaminants.

Les deltas de pression sont suivis en temps réel et une alarme permet de signaler les dérégulations des pressions. Les dérégulations peuvent se produire lorsque les

portes des sas restent ouvertes trop longtemps par exemple. Dans ce cas, les pressions entre les sas s'équilibrent et le différentiel n'est plus maintenu.

Pour éviter les dérégulations de pressions, les portes séparant les zones ne doivent pas être ouvertes en même temps. Un système d'interlockage pour empêcher l'ouverture simultanée de deux portes donnant sur un même local.

#### **I.4.4.3. Humidité et température**

Le contrôle de la température et de l'humidité relative est important pour le confort des opérateurs et permet de limiter le développement potentiel de la biocharge dans les ZAC. Des limites hautes et basses doivent être définies pour permettre le maintien de la classe d'air de la zone. Les valeurs guides communément admises sont (Sanofi Pasteur, 2018) :

- Un taux d'humidité relative compris entre 20% et 60%
- Une température comprise entre 18 et 22°C

La température et l'humidité relative doivent être enregistrées en continu pour les Classes A et B. Pour les Classes C et D, les relevés doivent être quotidiens.

Pour les zones à température et/ou humidité relative spécifiques exigées par le procédé, le suivi doit être continu. (Sanofi Pasteur, 2018)

Pour chacun des contrôles décrits ci-dessus, en cas de dépassement du seuil d'action, le contrôle est déclaré non-conforme ce qui peut conduire à l'ouverture d'une anomalie.

#### *1.4.5. LES SEUILS*

Pour chaque contrôle réalisé (physique ou microbiologique) des seuils d'alerte et d'action sont définis.

##### **1.4.5.1. Les seuils d'alerte**

Lorsqu'un seuil d'alerte est dépassé une première fois, sans dépassement du seuil d'action, pour un contrôle donné, les contrôles suivants sont surveillés. Si le seuil d'alerte est dépassé un nombre de fois défini durant une durée fixée, des mesures doivent être prises pour garantir la maîtrise des procédés aseptiques. (Sanofi Pasteur, 2018)

Les seuils d'alerte sont calculés par la méthode statistique de calcul des centiles à partir de l'historique des résultats des prélèvements réalisés.

Ils sont appliqués comme un pourcentage des seuils d'action. Par exemple, pour les zones de Classe A, le seuil d'alerte est égal à 100% du seuil d'action. On ne prend donc en compte que le seuil d'action.

Les seuils d'alerte sont calculés à la fois pour le comptage particulaire et les paramètres biologiques. Les seuils d'alerte ne sont pas fixes et sont réévalués à l'aide de l'historique disponible.

### I.4.5.2. Les seuils d'action

Contrairement aux seuils d'alerte, pour les seuils d'action, des valeurs fixes sont données par la réglementation et notamment les BPF.

Lorsque le seuil d'action est dépassé, des mesures doivent être prises pouvant conduire à l'ouverture d'une anomalie.

Les figures 17 et 18, extraites des BPF, présentent les seuils d'action recommandés pour les contrôles microbiologiques et le comptage particulaire.

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

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

**Figure 17 Limites d'action recommandées en contrôles microbiologiques (BPF, 2017)**

Classe	Au repos		En activité	
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.			
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

**Figure 18 Nombre maximal de particules autorisé par m<sup>3</sup> d'air (BPF, 2017)**



### *1.5. Les contaminations microbiologiques*

---

La gestion des anomalies appliquées au suivi environnemental concerne les paramètres biologiques uniquement et non les paramètres physiques. Ainsi, la suite de ce rapport ciblera les contaminations microbiologiques.

En cas de dépassement des seuils lors des contrôles des paramètres biologiques, une anomalie est toujours déclarée si (Sanofi Pasteur, 2019) :

- Le seuil d'action est dépassé (applicables à toutes les classes d'air),
- Le seuil d'alerte est dépassé et que la tendance est défavorable pour les classe d'air B, C et D (il n'y a pas de seuils d'alerte pour la Classe A),
- Un germe indésirable est retrouvé dans une Classe B entourant une Classe A,
- Le nombre d'UFC de germes indésirables dans une Classe B n'entourant pas une Classe A, une Classe C ou une Classe D est hors tendance même après la mise en place d'actions correctives.

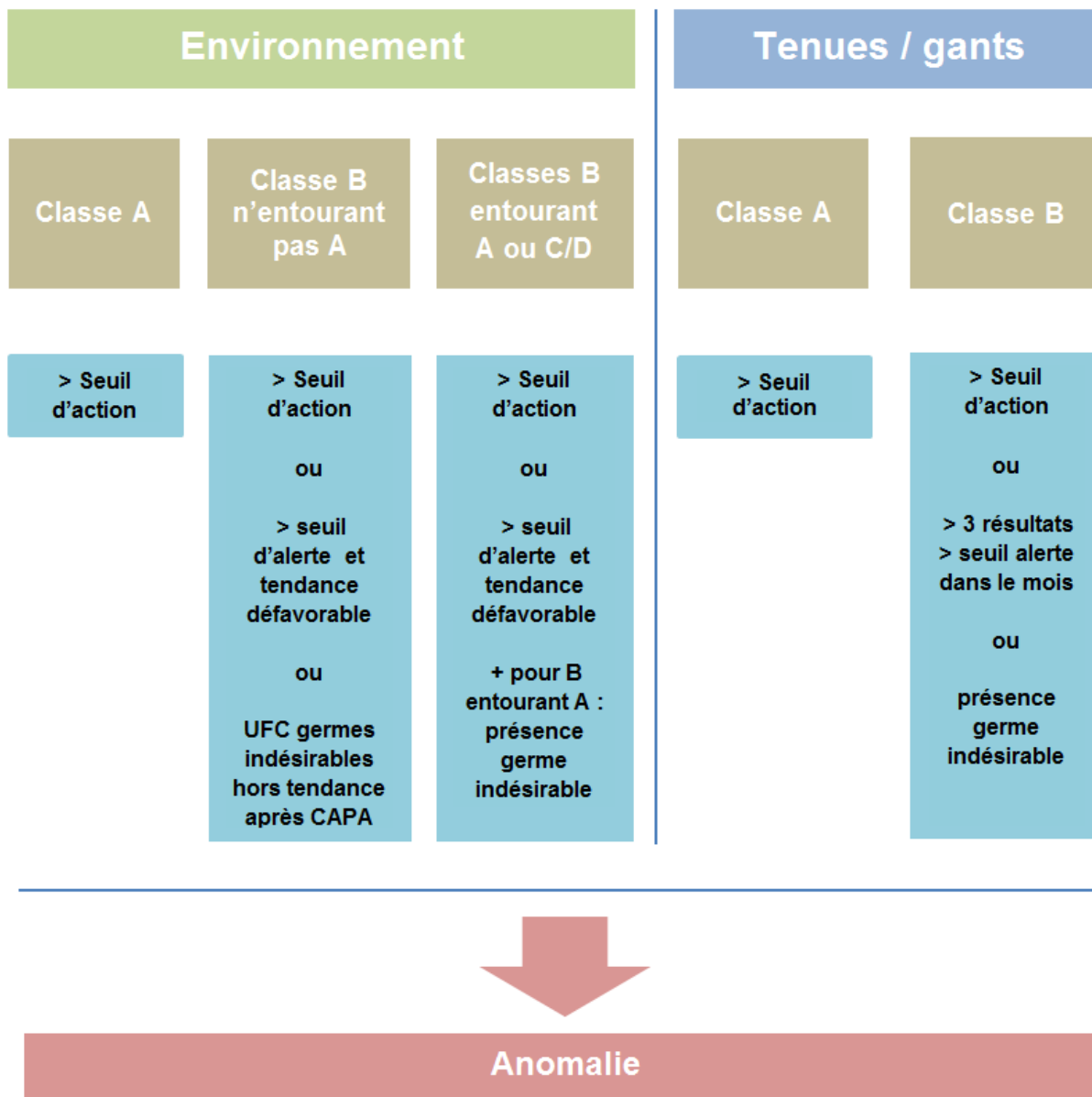
Ces informations sont résumées dans la figure 19.

Les germes indésirables font référence aux moisissures, levures ou bacilles Gram positifs sporulants. Ces germes sont indésirables du fait de leur caractère sporulant qui leur confère une résistance remarquable dans l'environnement.

L'analyse des tendances consiste à étudier l'historique des résultats des contrôles réalisés sur une période donnée permettant ainsi de suivre la qualité environnementale de la ZAC. Les analyses de tendances sont réalisées et permettent de détecter toute tendance défavorable et récurrences et ainsi, d'agir si besoin.

L'analyse est quantitative (nombre de germes) et qualitative (identification des microorganismes).

Ainsi, il est possible de déterminer si la tendance est favorable ou défavorable selon une procédure déterminée en interne.



**Figure 19** Arbre décisionnel pour les anomalies (Sanofi Pasteur, 2019)

## *II Les anomalies*

---

### *II.1. Définition*

---

Une anomalie est définie comme étant tout évènement non planifié en écart avec les procédures internes et /ou les exigences réglementaires avec ou sans impact sur les produits et /ou les systèmes qualité. (Sanofi Pasteur, 2019)

Cet évènement nécessite l'identification d'une cause racine et un suivi de la récurrence.

Lorsque cet évènement est lié à un problème environnemental, tel qu'un contrôle microbiologique non conforme ou la présence d'un germe indésirable, on parle d'anomalie en lien avec le suivi environnemental. Ce type d'anomalie est traité selon un processus commun aux différentes anomalies.

### *II.2. Le processus de traitement des anomalies*

---

Une fois constatée, toute anomalie doit être traitée avant d'être finalement clôturée.

Pour rappel, le processus de traitement des anomalies comporte sept étapes successives au maximum qui sont :

- La déclaration de l'anomalie,
- Le recueil des faits,
- La qualification,
- L'enquête cause,
- La mise en place d'actions correctives et préventives,
- L'analyse de l'impact qualité,
- La clôture.

Ces étapes sont présentées chronologiquement ci-dessous (Sanofi Pasteur, 2018).

### II.2.1. DECLARATION DE L'ANOMALIE

Si l'évènement qualité constaté par le témoin est caractérisé comme étant une anomalie, il doit être enregistré dans un logiciel de gestion des anomalies.

La déclaration de l'anomalie doit être réalisée le jour de son constat et au maximum le jour ouvré qui suit le constat.

Il faut saisir le(s) numéro(s) du ou des lot(s) potentiellement impacté(s) par l'anomalie concernée.

Une fois que l'anomalie est enregistrée et que toutes les étapes de la déclaration sont réalisées, il faut procéder au recueil des faits.

### II.2.2. LE RECUEIL DES FAITS

Le recueil des faits permet d'apporter les informations qui permettront au service Assurance qualité opérationnelle de qualifier l'anomalie, c'est-à-dire de la classer en l'un des trois niveaux : mineur, majeur ou critique.

Six parties composent le recueil des faits. Après avoir posé le contexte, les cinq autres parties à compléter sont détaillées ci-dessous :

#### **II.2.2.1. La description du problème**

Le problème peut être décrit à l'aide de l'outil qualité QQQCC, en se posant des questions telles que :

- Qui est concerné par l'anomalie ?
- Quel est l'évènement qui s'est produit ? Quelles ont été les actions immédiates engagées juste après le constat de l'anomalie ?
- Où s'est produite la contamination ?
- Quand s'est-elle produite ?
- Comment a été détectée l'anomalie ?

- Combien d'UFC / boîte ont été dénombrées ?

Les réponses à ces questions permettent de récolter des informations précises et utiles sur l'anomalie.

#### **II.2.2.2. Les références**

Lors du recueil des faits, il faut identifier les références des documents utilisés ainsi que les seuils et normes à appliquer.

#### **II.2.2.3. Les actions immédiates**

Il faut également indiquer les actions immédiates qui ont été menées, c'est-à-dire les actions qui ont été prises immédiatement après le constat de l'anomalie pour assurer la sécurité du produit, de l'environnement et des collaborateurs.

#### **II.2.2.4. Les informations complémentaires**

Dans ce paragraphe, il faut ajouter toute information complémentaire nécessaire à la compréhension ou à la justification des dépassements de délais éventuels par exemple.

Il est important de ne mentionner que les informations utiles et indispensables à la qualification de l'anomalie. Les autres informations récoltées à ce stade seront utiles lors de l'enquête.

#### **II.2.2.5. L'analyse de la récurrence de faits**

Lors du recueil des faits, il est important d'étudier l'historique des résultats des prélèvements de la zone et du collaborateur concernés afin de vérifier qu'il s'agit bien d'une contamination exceptionnelle.

Ces données impactent la qualification de l'anomalie.

### II.2.3. LA QUALIFICATION DE L'ANOMALIE

La qualification d'une anomalie, qui intervient au maximum dans les sept jours à partir de la date du constat, permet de déterminer si l'anomalie est critique, majeure ou mineure.

Une anomalie critique désigne tout évènement qui a un impact potentiel ou avéré sur un ou des lot(s) distribué(s) sur le marché, toute découverte d'un défaut atypique et/ou une défaillance potentielle d'un système qualité.

Une anomalie majeure désigne tout évènement qui a un impact potentiel ou avéré sur un ou des lot(s) non distribué(s) sur le marché et ou toute défaillance potentielle ou avérée d'un système qualité.

Enfin, si l'impact potentiel ou avéré est observé sur un système qualité mais n'impacte pas de lot ou ne concerne pas de systèmes qualité critiques, l'anomalie est qualifiée de mineure.

Une fois la qualification réalisée par le service Assurance qualité opérationnelle, le service Support Production est en charge de l'enquête cause.

### II.2.4. L'ENQUETE CAUSE

L'enquête cause est l'étape qui permet d'identifier la cause la plus probable à l'origine de l'anomalie. A ce stade, différents outils qualité permettent d'organiser et d'orienter la recherche de la cause racine.

#### **II.2.4.1. La récolte d'informations**

Dès la notification de l'anomalie, il faut se mettre à la recherche d'un maximum d'informations sur les faits qui se sont produits. Cette recherche d'informations se réalise à l'aide de documents disponibles en production et d'outils mais également par rencontre directe avec les collaborateurs impliqués.

Les documents cités ci-dessous sont très utilisés pour rechercher des informations :

- Le dossier de lot : le dossier de lot est complété par les collaborateurs tout au long de chaque étape de production des médicaments. C'est donc une grande source d'informations notamment sur les évènements qui se sont produits durant le lot, comme les interventions réalisées.
- Les registres d'entrée et sortie du personnel et du matériel : ces registres permettent de connaître les temps de présence en zone des collaborateurs et de savoir si du matériel a été entré dans la ZAC. Ces informations sont utiles pour identifier la chronologie des faits.
- Les registres de nettoyage et désinfection des ZAC et des équipements : ces documents permettent de confirmer que les fréquences des nettoyages et désinfections des locaux et des équipements ont bien été respectées. Ainsi, ces données peuvent conduire à écarter la cause d'une contamination liée au milieu par exemple.
- Les extractions des prélèvements microbiologiques permettant de réaliser des analyses de tendances et de vérifier les identifications des germes ainsi que le statut des résultats.

Lors des enquêtes, il est important de rencontrer les collaborateurs impliqués dans l'anomalie au plus tôt après la prise de connaissance de l'anomalie afin de récolter les informations les plus précises et complètes possibles.

Un entretien en présence du manager du collaborateur concerné pour l'informer de l'anomalie (nature du prélèvement, date et heure de la réalisation du contrôle, ligne de production concernée) doit être organisé.

Des questions ciblées ou générales, préparées en amont, liées aux activités et aux pratiques en zone de production sont posées à cette occasion. Par exemple, on peut penser aux questions suivantes :

« Vous souvenez-vous d'un événement particulier ou inhabituel qui se serait produit ce jour-là ? », « Avez-vous participé à une activité exceptionnelle ? ».

Ces questions permettent de mettre en évidence un événement inhabituel qui se serait produit, pouvant être un facteur à l'origine de l'anomalie.

Puis en fonction de la nature du contrôle ayant entraîné l'ouverture de l'anomalie, les questions sont ciblées mais doivent rester ouvertes pour permettre de mettre en évidence les potentiels défauts de pratique ou problèmes organisationnels. Par exemple, pour un contrôle de gants non conforme, on pourra poser les questions suivantes :

« Expliquez-moi comment vous procédez, de manière générale, pour mettre en place vos gants ? Comment procédez-vous pour les changer ? A quelles étapes du procédé vous désinfectez-vous les gants ? Montrez-moi la méthode de désinfection des gants employée».

La figure 20, reprend des exemples d'éléments à vérifier avec les opérateurs lors des interviews selon le type de contrôle impacté :



Type de prélèvement	Éléments à vérifier lors de l'interview
<p style="text-align: center;"><b>Gants</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Désinfection régulière des gants après contact avec les EVC ou éléments meublants,</li> <li>- Changement des gants souillés dans le sas personnel,</li> <li>- Contacts limités avec les éléments en ZAC,</li> <li>- Méthodologie de prélèvement (préleveur)</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Manches</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de tassement dans la poubelle,</li> <li>- Absence de contact avec le sac de déchets en cas de sortie des déchets,</li> <li>- Absence de contact avec la page lors du remplissage du dossier de lot</li> <li>- Absence de contact du gant avec la manche lors du remplacement de la 2<sup>ème</sup> paire de gants,</li> <li>- Lors de l'habillage, absence de contact de la manche avec le reste de la tenue, le mur ou le sol du sas,</li> <li>- Méthodologie de prélèvement (préleveur)</li> </ul>

Type de prélèvement	Eléments à vérifier lors de l'interview
<p style="text-align: center;"><b>Cagoule</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si réalisation de nettoyage d'équipements, absence de contact du front avec les machines,</li> <li>- Absence de repositionnement des lunettes en zone,</li> <li>- Absence de température ou humidité élevée générant une forte sudation,</li> <li>- Absence de gestes rapides à l'origine d'une sudation importante,</li> <li>- Méthodologie de prélèvement (préleveur)</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Poitrine</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bonnes pratiques d'habillage,</li> <li>- Bonne désinfection des sacs bouchons/capsules qui peuvent entrer en contact avec la poitrine lors de leur déplacement,</li> <li>- Méthodologie de prélèvement (préleveur)</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Air volumétrique (hors Classe A)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respect de la désinfection des gants,</li> <li>- Bonne désinfection de l'aérobiocollecteur,</li> <li>- Changement de la tête de l'aérobiocollecteur à la fréquence définie,</li> <li>- Absence de passage pendant le contrôle,</li> <li>- Méthodologie d'ouverture de la gélose,</li> <li>- Vérifications de la gélose utilisée (date de péremption, intégrité),</li> <li>- Respect du champ stérile</li> </ul>

Type de prélèvement	Éléments à vérifier lors de l'interview
<p style="text-align: center;"><b>Air statique (hors Classe A)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respect de la désinfection des gants,</li> <li>- Absence de passage pendant le contrôle,</li> <li>- Méthodologie d'ouverture de la gélose,</li> <li>- Vérifications de la gélose utilisée (date de péremption, intégrité),</li> <li>- Respect du champ stérile</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Surface (hors Classe A)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respect de la désinfection des gants,</li> <li>- Méthodologie d'ouverture de la gélose,</li> <li>- Vérifications de la gélose utilisée (date de péremption, intégrité),</li> <li>- Respect du temps de contact,</li> <li>- Désinfection de la surface après le prélèvement</li> </ul>

**Figure 20** Éléments à vérifier lors des interviews selon le type de contrôle

Evidemment, certains éléments ne sont pas vérifiables. Cependant, il est possible d'organiser des observations des pratiques si nécessaires. Ces observations peuvent aussi bien concerner les pratiques aseptiques, le comportement en zone ou encore la méthodologie d'habillage.

Lors des interviews, généraliser les questions est important car le collaborateur ne se souvient peut-être pas de ce qui s'est passé exactement le jour de l'anomalie, mais aussi, cela permet de relever de potentielles dérives de pratiques.

Les informations sont recueillies et comparées aux procédures internes. Si des dérives de pratiques sont mises en évidence, ces dérives peuvent ainsi être corrigées immédiatement par un rappel des bonnes pratiques à adopter.

Il est important de lire le dossier de lot et de récolter les informations disponibles dans les recueils d'entrée et sortie de la zone. En montrant au collaborateur les

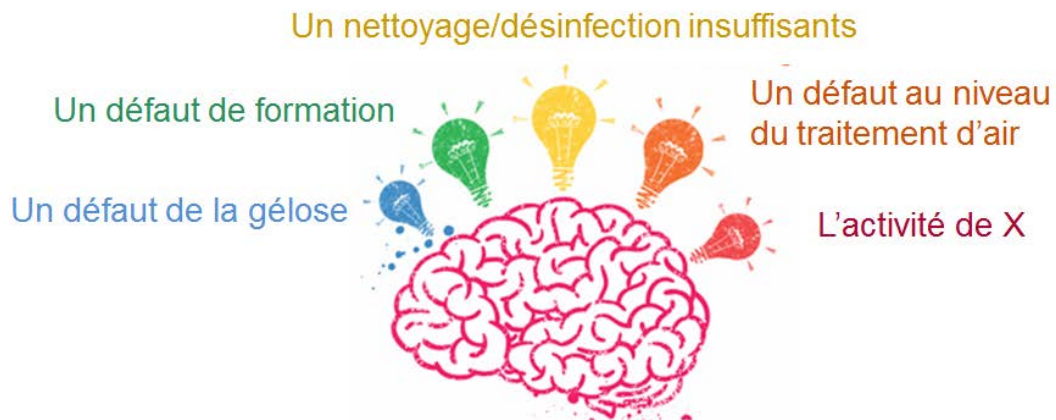
heures de présence en ZAC, les personnes présentes avec lui ou encore les observations présentes dans le dossier de lot, on peut l'aider à se remémorer certaines informations.

L'étape de l'interview est une étape sensible, ces interviews sont souvent impressionnantes pour les collaborateurs impliqués. Il faut savoir trouver les bons mots pour obtenir l'adhésion du collaborateur. Il ne faut pas qu'il se sente accusé ou jugé. Au début de chaque interview, il est indispensable de rappeler au collaborateur que cette interview est réalisée en vue de retrouver la cause probable de l'anomalie. A cette étape, l'interview est réalisée dans le but de rassembler le plus d'informations possibles et non dans le but de remettre en cause les pratiques du collaborateur. Cette première interview intervient au début de l'enquête, les éléments ne sont généralement pas encore suffisants à ce stade pour déterminer une cause à l'origine de l'anomalie.

#### **II.2.4.2. Le brainstorming**

Le brainstorming est l'un des premiers outils à utiliser dans les enquêtes.

Il permet de rechercher toutes les causes potentielles possibles sans évaluer leur pertinence. Le but étant d'être créatif, exhaustif et de ne pas censurer. Il faut alors lister toutes les hypothèses possibles des causes pouvant être à l'origine de l'anomalie. Des exemples d'hypothèses sont illustrés dans la figure 21.



**Figure 21 Exemple d'hypothèses issues du brainstorming** (McKinney P, 2013)

Les causes potentielles déterminées à cette étape sont ensuite classées à l'aide de la méthode des 5M.

### **II.2.4.3. La méthode des 5M**

La méthode des 5M est un outil facile à utiliser qui permet d'organiser les hypothèses efficacement et de manière exhaustive.

L'outil 5M est un outil qualité utilisé dans la résolution des problèmes. Il permet de structurer la recherche des causes (trouvées par brainstorming) en les classant par famille.

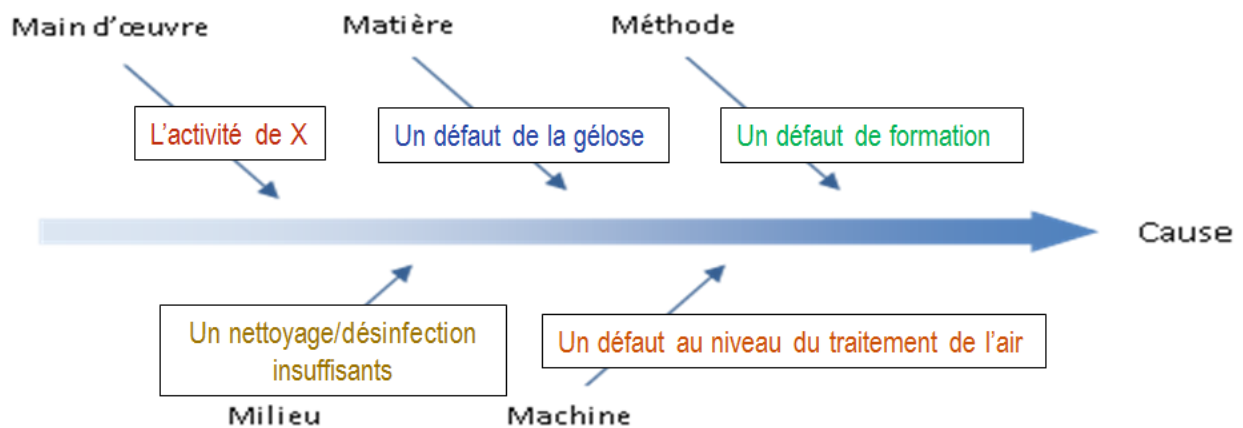
Chaque famille commence par la lettre M :

- Main d'œuvre : relève des activités des collaborateurs,
- Matière : liée au matériel utilisé, tel que les géloses,
- Méthode : vérification du respect des procédures de travail, de la qualification des collaborateurs,
- Milieu : relève de l'environnement (température, hygrométrie, nettoyage, ...)

- Machine : contrôle du bon fonctionnement des équipements de traitement d'air (CTA, hottes).

La représentation graphique sous forme d'arête de poisson a été proposée par le Docteur Kaoru Ishikawa. Elle est également connue sous le diagramme d'Ishikawa.

Les exemples d'hypothèses issues du brainstorming ont été classés selon la méthode des 5M (cf. figure 22).



**Figure 22 Diagramme d'Ishikawa** (Logistique conseil, 2007)

Chaque branche est ensuite décomposée en sous-branches permettant d'affiner une cause de la branche principale. Cela permet de mener jusqu'à la cause racine.

En effet, il est important de ne pas s'arrêter à l'humain et à la cause main d'œuvre dans un premier temps. Il faut effectivement aller au-delà pour retrouver la cause racine, c'est-à-dire la première cause.

Un évènement dont la cause est liée à la main d'œuvre peut être dû à une cause main d'œuvre (erreur d'exécution) mais aussi à un défaut de méthode (documentation, formation ou organisation).

Si la cause retenue est une cause méthode, il faut définir si la cause est liée à :

- Une imprécision ou une incompréhension des procédures de travail,
- Un défaut de formation,
- Un défaut d'organisation.

Si c'est une erreur d'exécution, il faut la préciser entre :

- Une erreur dans la prise de décision,
- Un trou de mémoire,
- Une négligence,
- Un non-respect des règles et des consignes,
- Un défaut d'attention.

L'outil qualité des « 5 Pourquoi » peut alors être utilisé pour remonter jusqu'à la cause racine quand les 5M n'ont pas été assez précis. Il consiste à se demander, autant de fois que nécessaire, pourquoi l'évènement s'est produit. Un exemple appliqué à une non-conformité d'un contrôle d'avant-bras est le suivant :

- Pourquoi le contrôle de l'avant-bras droit est-il non conforme ?
  - Parce que l'avant-bras du collaborateur est entré en contact avec le reste de sa tenue
- Pourquoi l'avant-bras du collaborateur est-il entré en contact avec le reste de sa tenue ?
  - Parce que le collaborateur a eu un défaut d'attention lors de la mise en place de sa tenue.

Ici, la cause racine retenue est donc un défaut d'attention du collaborateur.

#### *II.2.5. ACTIONS CORRECTIVE ET PREVENTIVE (CAPA)*

Une fois la cause identifiée, elle peut justifier la mise en place d'une CAPA. Une CAPA se définit comme l'ensemble des mesures visant à analyser et corriger les problèmes qualité afin d'éviter qu'ils ne se reproduisent.

L'investigateur, avec l'aide du coordinateur qualité, est chargé d'identifier les CAPA à mettre en place. Parfois, l'enquête révèle que la cause était ponctuelle et donc la mise en place d'une CAPA n'est pas nécessaire. Il faut alors justifier cette absence de CAPA.

#### *II.2.6. ANALYSE D'IMPACT*

L'analyse d'impact est réalisée lorsqu'un risque potentiel sur le produit est suspecté. Elle n'est donc pas requise pour les anomalies mineures.

L'impact potentiel de l'anomalie est évalué notamment sur la sécurité, l'efficacité ou encore la qualité du produit mais également sur les systèmes qualité et la conformité réglementaire.

Un maximum d'informations doit être apporté sous forme de rationnel permettant de documenter la présence ou l'absence de risque de la perte de stérilité, de l'apyrogénicité ou de la présence de particules dans le produit.

Si l'analyse conclut qu'un impact sur le produit est suspecté, il faut déterminer, en collaboration avec le service de production et AQOP, la partie du lot impactée et les mesures à tenir, pouvant mener jusqu'à la destruction de certaines unités, d'un lot ou de plusieurs lots.

L'analyse d'impact doit inclure l'évaluation de l'impact sur les lots ou produits fabriqués au sein du secteur concerné avant et après la survenue de l'évènement. Au-delà du produit, l'analyse de l'impact est également réalisée sur les systèmes qualité, l'environnement, l'aspect réglementaire ou encore l'état qualifié ou validé de la ZAC.



L'AQOP et le responsable du processus concerné peuvent décider, en le justifiant, d'étendre ou pas cette évaluation à d'autres secteurs.

### II.2.7. CLOTURE DE L'ANOMALIE

Une fois toutes les informations et conclusions rassemblées, le coordinateur qualité doit relire l'intégralité du rapport d'anomalie pour s'assurer de la cohérence des données et en vue de garantir la compréhension pour un lecteur extérieur au contexte, comme un inspecteur par exemple. Avant de procéder à la clôture de l'anomalie, le coordinateur qualité s'assure que :

- La cause racine la plus probable a été identifiée,
- Les actions immédiates ont été menées,
- Les CAPA ont été identifiées,
- L'analyse de l'impact a été réalisée et si nécessaire, que les décisions sur les lots ont été prises.

Si des CAPA ont été définies, elles doivent être immédiatement mises en place et leurs résultats devront être suivis via la vérification d'efficacité.

### II.2.8. MISE EN PLACE DE CAPA

#### **II.2.8.1. Identification de la CAPA et de la vérification de l'efficacité**

- **Proposition de la CAPA**

Il n'est pas obligatoire de mettre en place de CAPA, ni de vérification d'efficacité, pour les anomalies de sévérité mineure répondant aux critères suivants :

- Pas de probabilité d'apparition du même événement avec la même cause première  
ou
- Probabilité faible de récurrence de l'événement avec la même cause première.

Dans tous les autres cas, une CAPA et la vérification de son efficacité doivent être mises en œuvre.

L'identification des CAPA doit répondre à plusieurs critères, elle doit notamment :

- Etre suffisamment détaillée mais rester concise en ne répondant qu'aux questions qui, quand, quoi et pourquoi,
- Etre réaliste avec des délais appropriés dépendants :
  - De la criticité de l'événement, de sa récurrence, de sa probabilité d'apparition,
  - Des délais nécessaires à toutes les phases de l'implémentation,
  - Des ressources nécessaires.
- Etre précise sur les preuves attendues de sa réalisation : Le responsable de l'action et le coordinateur qualité doivent s'assurer que les CAPA définies n'introduisent pas un nouveau risque pour le produit ou le procédé.

Avant d'émettre une CAPA il faut obtenir l'accord du responsable du service concerné et évaluer l'impact potentiel de l'action sur l'environnement et le produit.

Par exemple, en cas de péremption d'un opérateur à un module de formation, la CAPA à mettre en place consistera à s'assurer à la participation de l'opérateur au module de formation impacté au plus vite. L'employé se verra interdit de réaliser l'activité concernée jusqu'à sa nouvelle formation. La preuve attendue pourra être une attestation de réussite au module de formation par exemple.

- **La vérification de l'efficacité**

La stratégie de la vérification d'efficacité de la CAPA doit être définie lors de la création de la CAPA.

La stratégie de la vérification d'efficacité doit être adaptée à la cause première trouvée pour prévenir ou réduire sa récurrence.

Elle doit comporter les éléments suivants :

- Les paramètres mesurés,
- Les critères d'acceptation,
- Le périmètre,
- La durée,
- Les preuves attestant de la réalisation de la vérification d'efficacité.

Dans le cas de la péremption à un module de formation d'un opérateur par exemple, la vérification de l'efficacité pourra reposer sur l'absence de récurrence de l'événement à l'origine de l'anomalie sur une période donnée.

- **Enregistrement des CAPA/vérifications d'efficacité**

L'émetteur enregistre la CAPA et la stratégie de vérification de l'efficacité dans l'outil de gestion des CAPA.

- **Approbation de la CAPA**

Chaque CAPA et la vérification de l'efficacité enregistrées par l'émetteur dans l'outil de gestion des CAPA doivent être approuvées par le coordinateur qualité.

Les points vérifiés sont les suivants :

- La pertinence de la CAPA
- La cohérence des délais en fonction de la criticité de l'événement constaté, des autres actions, de la difficulté de réalisation,
- La pertinence de la stratégie de vérification de l'efficacité à adapter à la cause racine trouvée.

### **II.2.8.2. Implémentation des CAPA**

L'avancement de la CAPA doit être tracé dans l'outil de gestion des CAPA. Le responsable de la CAPA renseigne la réalisation de la CAPA en respectant le délai fixé.

Dès que la CAPA est implémentée et que toutes les informations sont renseignées dans l'outil de gestion des CAPA, le responsable de la CAPA soumet la CAPA en approbation au coordinateur qualité pour clôture.

Il est également possible de demander certaines modifications :

- Si la demande est anticipée, justifiée et approuvée avant la date de fin initialement prévue de la CAPA, la date de fin peut être modifiée,
- Si la CAPA n'est plus justifiée, il est possible de demander son abandon,
- Les informations générales peuvent également être modifiées lorsque la CAPA est en cours.

C'est le coordinateur qualité qui est en charge d'approuver les demandes de modifications.

### **II.2.8.3. Vérification de l'implémentation et planification de la vérification de l'efficacité**

Le coordinateur qualité vérifie le respect des engagements de la CAPA et la présence des preuves documentant l'implémentation de la CAPA.

Il pourra alors planifier la date d'échéance de la vérification d'efficacité.

#### **II.2.8.4. Réalisation de la vérification de l'efficacité**

Le responsable de la vérification de l'efficacité renseigne, dans l'outil de gestion des CAPA d'efficacité, le résultat de la vérification de l'efficacité de manière claire et complète et dans le respect du délai défini. Les documents permettant de vérifier le résultat de l'efficacité et la date de ce résultat doivent être ajoutés dans l'outil de gestion des CAPA.

#### **II.2.8.5. Approbation de la vérification de l'efficacité**

Le coordinateur qualité vérifie que le résultat de la vérification de l'efficacité permet de remédier à la(les) cause(s) première(s) retrouvées à l'issue de l'enquête cause et de prévenir ou réduire la récurrence de l'événement à l'origine de la CAPA.

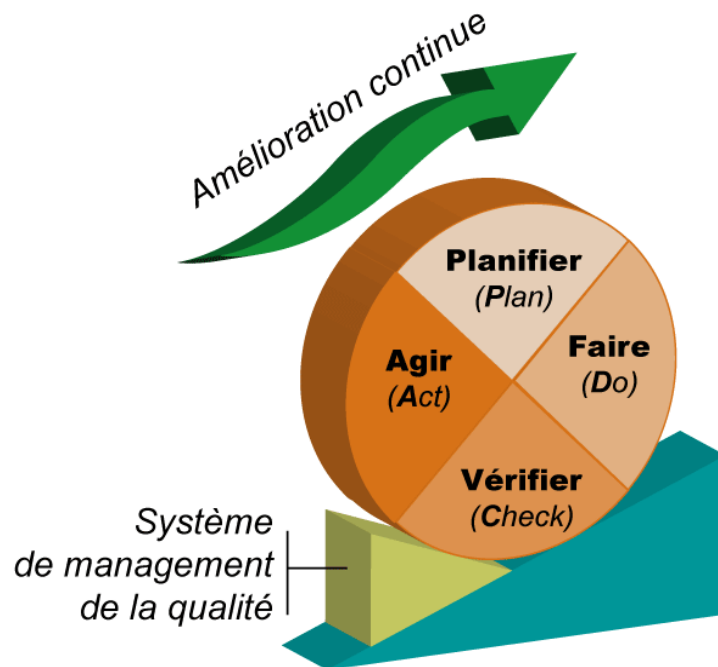
#### **II.2.8.6. Efficacité de la CAPA**

Si la CAPA est efficace, la vérification de l'efficacité est complétée et le coordinateur qualité peut clôturer le suivi d'efficacité dans l'outil de gestion des CAPA.

Si la CAPA est inefficace, une action de remédiation est à mettre en place. La décision prise est alors tracée dans l'outil de gestion des CAPA. Si nécessaire, un nouvel événement pourra être déclaré afin de réaliser une investigation et d'identifier une nouvelle CAPA.

### II.2.9. LA ROUE DE DEMING

La roue de Deming, ou PDCA (Plan – Do – Check – Act) popularisée par le statisticien William Edwards Deming aux industriels japonais dans les années 1950, est un outil qualité qui illustre parfaitement la philosophie de mise en place de CAPA et de la vérification d'efficacité (Kaizen skills, 2015). Cette démarche s'inscrit dans une volonté d'amélioration continue de la qualité (cf. figure 23).



**Figure 23 Roue de Deming** (Kaizen skills, 2015)

Les 4 étapes sont transposables à celles de la mise en place d'une CAPA et à sa vérification d'efficacité comme illustré dans la figure 24.

Etapes PDCA	Etapes CAPA
Plan : planifier	Identification et enregistrement de la CAPA
Do : mettre en œuvre	Implémentation de la CAPA
Check : contrôler	Vérification de l'implémentation de la CAPA et réalisation de la vérification d'efficacité
Act : ajuster	Poursuivre les actions si efficaces ou action de remédiation en cas d'inefficacité de la CAPA

**Figure 24 Analogie PDCA - CAPA**

Parfois, les options de CAPA à mettre en place sont limitées. Par exemple, les mises à jour documentaires peuvent montrer leurs limites. Lorsque les documents sont surchargés, certaines informations peuvent être difficiles à percevoir et donc ne pas être retenues par les collaborateurs ce qui peut conduire à des récurrences de défauts de pratiques. Il est important de veiller à conserver des documents lisibles malgré la grande quantité d'informations.

Parfois les actions qui permettraient de lever les causes racines sont difficilement mises en œuvre car elles nécessitent de grands moyens financiers ou d'importantes réorganisations.

### *II.3. Les services impliqués dans le traitement des anomalies en lien avec le suivi environnemental*

---

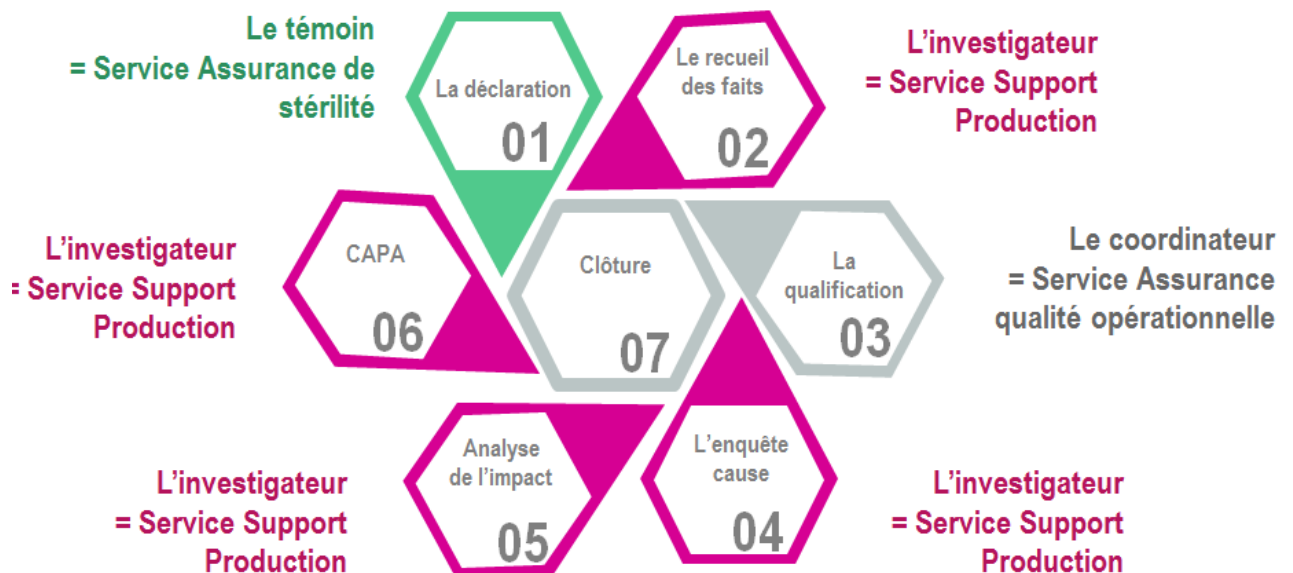
Les différents services impliqués dans le traitement des anomalies liées aux contrôles microbiologiques sont cités ci-dessous (Sanofi Pasteur, 2019).

- Le service Support production a le rôle d'investigateur, il est en charge de réaliser :
  - Le recueil des faits,
  - L'enquête cause,
  - L'évaluation de l'impact sur le lot,
  - Une proposition de CAPA.
  
- L'atelier de production n'intervient pas directement dans le processus des anomalies en lien avec le suivi environnemental mais il :
  - Assiste le support production dans l'enquête cause, notamment lors de l'interview ou lors de la collecte d'informations,
  - Rappelle les consignes, propose des CAPA,
  - Procède à la destruction du lot selon l'évaluation de l'impact qualité,
  - Réalise les prélèvements et l'envoi des géloses au laboratoire de microbiologie.
  
- Le service Assurance qualité opérationnelle assure le rôle de coordinateur qualité, ainsi il :
  - Réalise la qualification de l'anomalie,
  - Approuve ou réoriente la stratégie d'enquête et les conclusions de l'investigateur (support production) : réel soutien dans la recherche de la cause racine,
  - Apporte son aide pour la formulation et la tournure des phrases dans l'enquête,



- Oriente les propositions de CAPA et en réalise le suivi,
  - Confirme la décision sur les lots potentiellement impactés,
  - Approuve l'extension de la date de clôture lorsque celle-ci est justifiée,
  - Clôture les anomalies après l'approbation de l'impact qualité, de l'enquête, de la cause probable et des CAPA.
- Le laboratoire de microbiologie est impliqué dans les missions suivantes :
    - Réception et incubation des géloses,
    - Lecture des résultats et transmission au service Assurance de stérilité.
  - Enfin, le service Assurance de stérilité remplit le rôle de témoin, il assure ainsi :
    - L'analyse des résultats fournis par le laboratoire de microbiologie,
    - La déclaration de l'anomalie dans le système.

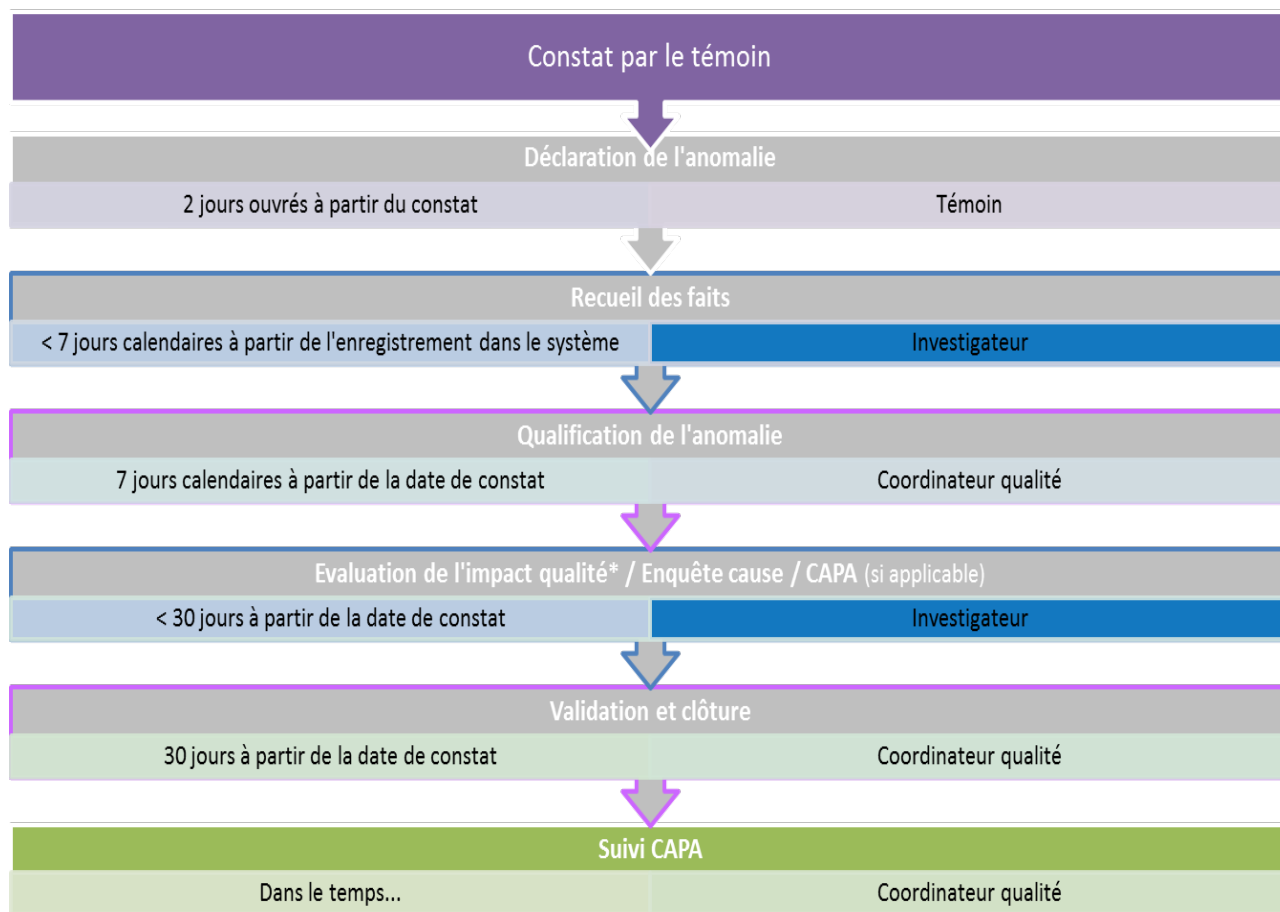
Chacun des rôles décrit ci-dessous est résumé dans la figure 25.



**Figure 25 Rôle des différents services dans le processus de traitement des anomalies**

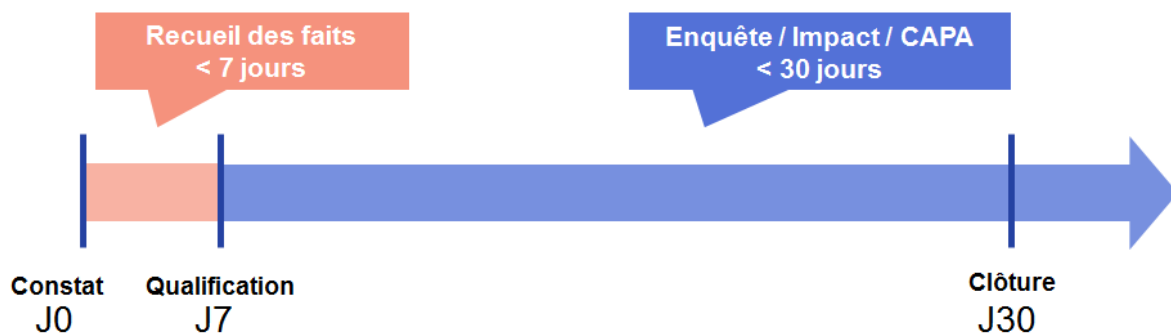
Malgré cet aperçu segmenté des rôles, les différents services travaillent en collaboration étroite au quotidien pour aboutir à un objectif commun : la garantie de la maîtrise de l'asepsie de l'environnement, de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit pour le patient.

La figure 26 présente l'organigramme des tâches et les délais à respecter.



**Figure 26 Organigramme des tâches et délais**

Toute anomalie, à partir de son constat, doit être clôturée par le coordinateur dans un délai de 30 jours (cf. figure 27).



**Figure 27 Délais de traitement des anomalies**

Cependant, il est possible de repousser ce délai de deux fois 30 jours au maximum, soit 90 jours au total. Il faut que la démarche soit néanmoins documentée, anticipée et justifiée.

### *III Spécificités et enjeux du traitement des anomalies en lien avec le suivi environnemental*

---

#### *III.1. Les spécificités du traitement des anomalies en lien avec le suivi environnemental*

---

Les anomalies de suivi environnemental présentent un certain nombre de caractéristiques qui leur sont propres.

Tout d'abord, les anomalies ne peuvent être déclarées que plusieurs jours après l'apparition effective du germe. En effet, il faut respecter le temps d'incubation, de lecture et d'interprétation des résultats avant que l'anomalie puisse être constatée puis déclarée.

Par ailleurs, les microorganismes ne sont pas visibles à l'œil nu, et les zones de production n'étant pas filmées, les causes retenues sont bien souvent dites « probables ». En particulier, il peut arriver qu'aucune cause évidente ne soit mise en

avant à l'issue de l'enquête cause. Finalement, la cause retenue est parfois celle qui n'a pas pu être écartée lors de l'enquête.

Cependant, des éléments tels que l'identification des germes retrouvés et leur origine (humaine ou environnementale) ou encore leurs nombres ne sont pas à oublier dans l'enquête et permettent d'appuyer les hypothèses formulées et d'orienter l'enquête.

Enfin, dans le cadre du suivi environnemental, des analyses sont réalisées par le service assurance de stérilité. Elles prennent en compte les résultats obtenus lors des différents contrôles afin de permettre un suivi de la qualité de l'environnement.

Les analyses de suivi environnemental sont réalisées, notamment, à travers (Sanofi Pasteur, 2019) :

- Une extraction hebdomadaire des résultats transmise aux services de production, leur permettant ainsi de pouvoir agir dès la détection d'une dérive ou non-conformité,
  
- Une réunion mensuelle pluridisciplinaire permettant d'obtenir une analyse des données sur un mois calendaire,
  
- Des analyses de tendance réalisées sur une période donnée, permettant de suivre l'évolution quantitative et qualitative de la contamination. Elles permettent notamment d'établir un lien entre les résultats obtenus et les éventuels événements survenus durant la période étudiée,
  
- La revue des seuils du suivi environnemental permettant la réévaluation des seuils d'alerte en fonction des résultats de l'année précédente,
  
- Le bilan annuel de la flore microbienne présentant les germes les plus fréquents, permettant ainsi de détecter tout changement de la flore et ainsi, si nécessaire, de réaliser une évaluation du risque associé.

### *III.2. Les enjeux du traitement des anomalies en lien avec le suivi environnemental*

---

Le système de traitement des anomalies d'une entreprise démontre sa capacité à gérer les problèmes qualité et à y remédier. Un système robuste est témoin d'une volonté de l'entreprise de s'engager contre la non-qualité et d'engager un programme d'amélioration continue.

Une entreprise de fabrication de médicaments se doit de gérer un système de gestion des anomalies robuste dans le but (Sanofi Pasteur, 2018) :

- d'identifier les facteurs de risque potentiels afin d'y remédier,
- d'empêcher la récurrence des évènements,
- de connaître l'impact potentiel de l'anomalie sur le produit,
- de répondre aux exigences réglementaires,
- d'améliorer les pratiques.

Mais avant tout, la gestion des anomalies en lien avec le suivi environnemental permet à l'entreprise de s'assurer de la maîtrise des procédés aseptiques afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité du vaccin pour les patients.

Par ailleurs, le système de gestion des anomalies est un système qualité très réglementé. Un manquement dans la gestion des anomalies peut avoir de lourdes conséquences pour l'entreprise et les collaborateurs car la qualité des vaccins est remise en cause pour le patient.

Les agences de santé peuvent prendre des sanctions qui peuvent conduire jusqu'à l'interdiction de produire ce qui pourrait être préjudiciable pour la santé publique en cas d'impossibilité de répondre à la demande en vaccins, pouvant mener à la rupture de stocks et, sur le plan économique, pour l'entreprise.

Enfin, traiter une anomalie majeure ou critique implique d'effectuer l'évaluation de l'impact sur le lot concerné. Cette analyse d'impact permet de mettre en évidence la

partie du lot potentiellement impactée. Ainsi, lorsque la destruction est requise, seule la partie du lot potentiellement impactée est détruite, la partie conforme est conservée. Des unités peuvent donc être libérées.

De même, lorsqu'un lot est impacté par une anomalie en cours, il ne peut pas être libéré si l'anomalie n'est pas clôturée. Cela peut mener à une impossibilité de répondre à la demande si les délais de traitement de l'anomalie ne sont pas respectés.

Il ne faut pas oublier que la vaccination est destinée à des patients en bonne santé et majoritairement aux enfants. Il est indispensable de veiller à leur sécurité en garantissant des produits efficaces et sans dangers. Une bonne maîtrise des procédés aseptiques et de la qualité des produits permet finalement de gagner la confiance des patients, des professionnels de santé et des collaborateurs.

Pour toutes les raisons citées précédemment, chaque personne intervenant dans le processus de gestion des anomalies engage sa responsabilité auprès des patients et de l'entreprise notamment lors des inspections qualité. Chaque personne doit veiller à exercer chacune de ses missions avec rigueur, transparence et honnêteté.

## Conclusion

La fabrication des médicaments stériles et en particulier des vaccins est très encadrée par les autorités de santé.

En cas d'écarts aux systèmes qualité, des anomalies sont déclarées. Lorsqu'elles apparaissent, elles doivent être traitées avec rigueur et honnêteté car la préservation de la santé des patients est primordiale et constitue l'un des principaux enjeux des industries du médicament. Ceci est d'autant plus important dans le cadre de la fabrication des vaccins qui sont des médicaments préventifs et destinés à être injectés à des personnes en bonne santé et notamment aux enfants en bas âge.

Les anomalies liées au suivi environnemental se distinguent par la difficulté à retracer le parcours de la dissémination des microorganismes. Les causes retenues sont finalement, parfois, qualifiées de « probables ».

La diversité des sources d'informations mises à disposition permet d'explorer de nombreuses hypothèses afin d'aboutir à la cause racine de l'anomalie.

Ainsi, les interviews des collaborateurs, dans le cadre des enquêtes, sont des moments très enrichissants et instructifs. Elles permettent d'échanger sur des problématiques auxquelles sont confrontés les opérateurs au quotidien en ZAC. Ce sont d'importantes sources d'informations pour la recherche de la cause mais également pour la compréhension des procédés de fabrication.

Les rôles de chaque service sont définis dans le processus de traitement des anomalies. Cependant, les services travaillent en collaboration pour mener à la clôture de l'anomalie et pour s'assurer de la maîtrise de l'asepsie.

## Références bibliographiques

- 1- AFNOR, NF EN ISO ISO 14644-1 : 2015, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1: Classification de la propreté particulaire de l'air, 2015.
- 2- Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Guide des bonnes pratiques de fabrication 2017 [en ligne]. Page consultée de août 2017 à février 2019.  
Disponible sur :  
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/(offset)/2)
- 3- Callewaert R. La classification de propreté particulaire et la qualification des zones à atmosphères contrôlées : exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables. Th D Pharm, Université de Rouen, 2015.
- 4- Frongia M. Maîtrise de la contamination dans un isolateur de répartition aseptique. Expérience menée lors de la qualification initiale d'un nouvel équipement ajouté au sein d'un isolateur de répartition. Th D Pharm, Université de Nantes, 2013.
- 5- KAIZEN Soft Skills. PDCA, la roue de Deming. [en ligne]. Page consultée le 10 février 2019.  
Disponible sur : <http://www.kaizen-skills.ma/pdca-la-roue-de-deming/>
- 6- Larousse Encyclopédie. [en ligne]. Page consultée le 30 juillet 2018.  
Disponible sur :  
<https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/bact%C3%A9rie/25038>
- 7- Logistique conseil. 5M & 7M – Diagramme d'Ishikawa. [en ligne] Page consultée le 24 juillet 2018.  
Disponible sur : <http://www.logistiqueconseil.org/Articles/Methodes-optimisation/5m-ishikawa.htm>



- 8- McKinney P. (2013) Brainstorming for Fun and Profit – 5 Tips for Teams. [en ligne]. Page consultée le 10 février 2019.
- 9- Medical expo. Photo d'isolateur. [en ligne]. Page consultée le 30 octobre 2018.  
Disponible sur : <http://www.medicaexpo.fr/prod/metall-plastic/product-118891-808875.html>
- 10- Medical expo. Photo de RABS. [en ligne]. Page consultée le 30 octobre 2018.  
Disponible sur : <http://www.medicaexpo.fr/prod/franz-ziel/product-81306-731291.html>
- 11- Salhi S. Description de l'entreprise Sanofi Pasteur et des missions. Rapport d'observation, Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, 2017.
- 12- Salhi S. Mise en place d'un banc de traction dans le cadre de la vérification du siliconage des seringues HAVI au sein du Service Répartition Lyophilisation. Rapport de projet en entreprise. Master 1, Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, 2017.
- 13- Sanofi Pasteur, 2018, Procédures internes, documents consultés entre août 2017 et décembre 2018).
- 14- Sanofi Pasteur, 2019, Procédures internes, documents consultés entre janvier 2019 et février 2019).
- 15- Sierakowski D. et Jerome P. (2012). Répartition aseptique sous isolateur ou open RABS ? Evaluation des coûts totaux : Investissement et fonctionnement, *Cahier Pratique La Vague*.  
Disponible sur : [https://a3p.org/wp-content/uploads/2012/02/article\\_scientifique\\_vague33\\_0pdf\\_articles\\_33pdf5.pdf](https://a3p.org/wp-content/uploads/2012/02/article_scientifique_vague33_0pdf_articles_33pdf5.pdf)

## SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

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



## **SALHI Sarah**

### **Processus et enjeux de la gestion des anomalies : Application au suivi environnemental des zones à atmosphère contrôlée**

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 82 p.

---

#### **RESUME**

Les vaccins doivent répondre à des exigences qualité très strictes et leur production est très encadrée par les réglementations.

De nombreux moyens de maîtrise de l'environnement sont mis en œuvre pour répondre à ces exigences. Des contrôles adaptés à la criticité des opérations de production sont réalisés pour vérifier la maîtrise de l'environnement et des procédés.

Des prélèvements microbiologiques sont réalisés sur les tenues des collaborateurs et sur l'environnement (air ambiant et surfaces) afin de contrôler si des microorganismes sont présents et éventuellement, de les identifier.

Le nombre de microorganismes obtenu est comparé aux seuils de référence imposés par les réglementations.

Cependant, malgré les exigences strictes auxquelles répondent les industries du médicament, il est possible d'obtenir des résultats en dehors des seuils. C'est-à-dire, qu'un nombre de germes supérieur aux exigences est retrouvé. Parfois, certains germes dits « indésirables » peuvent être présents. Ces situations peuvent mener à la déclaration d'une anomalie (ou déviation) et toute anomalie doit être traitée.

Le processus de traitement des anomalies comporte, au maximum, sept grandes étapes qui sont :

- La déclaration de l'anomalie,
- Le recueil des faits,
- La qualification,
- L'enquête cause,
- La mise en place d'actions correctives et préventives,
- L'analyse de l'impact qualité,
- La clôture.

Ces différentes missions sont remplies par différents services qui travaillent en collaboration pour mener jusqu'à la clôture de l'anomalie.

---

**MOTS CLES** : Anomalies, déviations, CAPA, suivi environnemental, maîtrise de l'asepsie

---

#### **JURY**

**Président** : M. Philippe Vérité, Responsable de la filière industrie et Professeur, Université de Rouen

**Membres** : Mme Sophie Bordes, Responsable des Services Support du département Mise Sous Forme Pharmaceutique, Sanofi Pasteur, Val de Reuil

Mme Malika Skiba, Maître de Conférences en Pharmacie Galénique, Université de Rouen

---

**DATE DE SOUTENANCE** : Le 1<sup>er</sup> Mars 2019