

La qualification des locaux en industrie pharmaceutique. Application à une salle de production de classe mixte

Yvan Bongiraud

▶ **To cite this version:**

Yvan Bongiraud. La qualification des locaux en industrie pharmaceutique. Application à une salle de production de classe mixte. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03436324

HAL Id: dumas-03436324

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03436324

Submitted on 19 Nov 2021

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.

UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021 N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 11 octobre 2021
par
Yvan BONGIRAUD

LA QUALIFICATION DES LOCAUX EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.
Application à une salle de production de classe mixte.

Directeur de thèse : M. Ghislain GARRAIT

Jury

Président : M. Ghislain GARRAIT	Maître de conférences, Biopharmacie et Technologie pharmaceutique, UFR de Pharmacie, Université Clermont Auvergne
Membres : M. Eric BEYSSAC	Professeur des Universités, Biopharmacie et Technologie pharmaceutique, UFR de Pharmacie, Université Clermont Auvergne
Mme Valérie SAUTOU	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier Pharmacie Clinique et Biotechniques, UFR de Pharmacie, Université Clermont Auvergne
Mme Véronique MEISTRETTY	Quality Assurance Project Manager, InPharm

UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021 N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 11 octobre 2021
par
Yvan BONGIRAUD

LA QUALIFICATION DES LOCAUX EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.
Application à une salle de production de classe mixte.

Directeur de thèse : M. Ghislain GARRAIT

Jury

Président : M. Ghislain GARRAIT	Maître de conférences, Biopharmacie et Technologie pharmaceutique, UFR de Pharmacie, Université Clermont Auvergne
Membres : M. Eric BEYSSAC	Professeur des Universités, Biopharmacie et Technologie pharmaceutique, UFR de Pharmacie, Université Clermont Auvergne
Mme Valérie SAUTOU	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier Pharmacie Clinique et Biotechniques, UFR de Pharmacie, Université Clermont Auvergne
Mme Véronique MEISTRETTY	Quality Assurance Project Manager, InPharm

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier Monsieur Ghislain GARRAIT de me faire l'honneur de présider le jury de thèse, d'avoir été mon directeur de thèse ainsi que pour les enseignements dispensés durant ma formation pharmaceutique m'ayant conduit dans le secteur de la Qualité en industrie pharmaceutique.

Je remercie également Monsieur Eric BEYSSAC et Madame Valérie SAUTOU d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est également vos enseignements respectifs durant ma formation à l'UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand qui m'ont animé à découvrir et à poursuivre dans la Qualité en industrie pharmaceutique.

Je tiens à remercier chaleureusement Madame Véronique MEISTRETTY, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Et également pour tous ses conseils et son implication à compléter ma formation dans le domaine de la Qualification et plus particulièrement de la Qualification des locaux. Le Padawan est ainsi prêt à poursuivre sa route.

En plus des personnes de l'UFR de Pharmacie de l'Université Clermont Auvergne déjà citées, je tiens à remercier l'ensemble des intervenants, professeurs des universités, maître de conférences et professionnels pour la qualité des enseignements dispensés durant ces longues années de formation.

Je remercie aussi mes amis de fac de pharma Alexandre, Ludovic et Jérémy pour leurs bonnes humeurs durant ces années universitaires, les moments festifs partagés et l'aide durant les moments de difficultés (si ce n'était de galères) ou de doutes qui ont pu survenir, bien que de toute façon, « on était large ! ».

Je tiens également à remercier mes amis et toute ma famille, en particulier mon père, Roselyne, Yoann et Amélie pour ne citer qu'eux, qui ont dû me supporter pendant ces longues années de formation. A mes oncles, tantes, cousins, cousines, et tous les autres : ça y est, je suis arrivé au bout !

Enfin, à mes bonnes étoiles, pour l'éducation, les conseils et le courage donnés pendant les années difficiles, j'espère avoir été et être à la hauteur.

Table des matières

Introduction 1

1. DEFINITIONS ET RAPPELS THEORIQUES 3

1.1. La Qualification : Approche actuelle 3

1.2. La place de la Qualification dans la production d'un médicament 3

1.3. Les différentes étapes de la Qualification 4

1.3.1. Le CCU ou URS 5

1.3.2. La QC ou DC 6

1.3.3. Les TAU & TAS ou FAT & SAT 7

1.3.4. La QI ou IQ 9

1.3.5. La QO ou OQ 9

1.3.6. La QP ou PQ 11

1.3.7. La Validation du procédé 11

1.4. Le Cycle en V 12

1.5. La Documentation 13

1.5.1. Le PDV ou VMP 14

1.5.2. Les modifications ou changements 16

1.5.3. La gestion du risque 21

1.5.4. Les protocoles de Qualification 24

1.5.5. Les fiches de tests associées au protocole 25

1.5.6. Les rapports de Qualification 27

1.5.7. La gestion des déviations / non-conformités 28

1.6. Les Données 31

1.7. Les locaux 35

2. Pourquoi et comment qualifier des locaux ? 36

2.1. Histoire des Salles propres à travers ses principaux référentiels 36

2.2. Aspects réglementaires, normes et guides de références pour la qualification des locaux . 37

2.3. Classifications des locaux 41

2.4. Appareils et instruments de mesure 45

2.5. Tests de qualification des locaux 46
2.5.1. Vérification particulaire de l'air 47
2.5.2. Vérification microbiologique de l'air et des surfaces 49
2.5.3. Vérification des pressions et différentiels de pression 51
2.5.4. Vérification de la température ambiante 53
2.5.5. Vérification de l'humidité ambiante 55
2.5.6. Vérification de la luminosité dans la salle 56
2.5.7. Vérification du flux d'air 56
2.5.8. Vérification du taux de renouvellement ou taux de brassage d'air 57
2.5.9. Vérification de la direction et visualisation de l'écoulement de l'air 58
2.5.10. Recherche de fuite de confinement 58
2.5.11. Recherche de fuite sur élément de filtration installé (intégrité des filtres) 59
2.5.12. Vérification de la récupération de la classe 60
2.5.13. Vérification de la documentation 60
2.5.14. Vérification de l'installation 61
2.5.15. Autres tests (liste non-exhaustive) 61
2.6. Ordre de réalisation des tests 63
2.7. Suivi post-qualification 64
3. Qualification des locaux : Application à une salle de production de classe mixte 67
3.1. Présentation de la salle 69
3.2. Cahier des charges de l'utilisateur (CCU/URS), Qualification de la conception (QC/DC) et Tests d'acceptation en usine (TAU/FAT) 70
3.3. Tests d'acceptation sur site (TAS/SAT) et Qualification de l'installation & Qualification opérationnelle (QIQO/IQOQ) 72
3.4. Qualification de la performance (QP/PQ) 76
3.5. Post-qualification 78
Conclusion 82
Références bibliographiques 83
Annexe I : Représentation de l'écoulement de l'air en salle propre [36,38] 86

Annexe II : Mise en application des termes ALCOA/ALCOA+ à un ticket de résultat de prélèvement particulaire 87

Liste des tableaux et figures

TABLEAUX

Tableau I: Définition du terme ALCOA/ALCOA+[17] 31
Tableau II : Les différentes parties de la norme ISO 14644 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés 39
Tableau III : Classes ISO de la propreté particulaire de l'aire [20] 42
Tableau IV : Concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air selon les BPF [1] 43
Tableau V : Classification des salles selon les BPF et ISO 14644-1 pour les particules de taille 0,5 µm [1] 44
Tableau VI : Points de prélèvement en fonction de la surface de la salle propre [20] 48
Tableau VII : Limites recommandées de contamination microbiologique selon la classe [1] 50
Tableau VIII : Valeurs guide de performance selon norme NF S90-351 [39] 58
Tableau IX : Fréquence de réalisation des prélèvements d'air de routine (surveillance) en fonction de la classification de la salle [34] 66
Tableau X : Exemple de logigramme global de la qualification d'une salle 67
Tableau XI : Résumé des principaux besoins à impact qualité de la salle 70
Tableau XII : Résumé conditions de réalisation QP et tests effectués 76
Tableau XIII : Extrait état validé de la salle de production de classe mixte 79

FIGURES

Figure 1: La production en formule [2] 4
Figure 2 : Les différentes étapes d'une qualification 4
Figure 3 : Les grandes étapes du cycle en V 12
Figure 4 : Représentation du cycle en V appliqué à la Qualification 13
Figure 5 : Autre représentation du cycle en V appliquée à la Qualification 13
Figure 6 : Liste des documents importants dans le cadre d'une qualification 14
Figure 7 : Exemple de tableau catégorisant les modifications – Extrait des lignes directrices de la commission européenne 2013/C 223/01 [10] 19
Figure 8: Processus de management du risque - Extrait de la norme ISO 31000 [13] 22
Figure 9: Processus de gestion des risques liés à la qualité - Extrait de l'ICH Q9 [11] 23
Figure 10 : Représentation du diagramme des 5M 29
Figure 11 : Quelques référentiels abordant les salles propres 36
Figure 12 : Représentation schématique d'une CTA [30] 47
Figure 13 : Exemples de découpage pour une salle de 30 m² et positionnement des points de prélèvements [31] 48
Figure 14 : Exemple de cascade de pression entre des salles adjacentes de propreté de plus en plus élevée [36] 53
Figure 15 : Implantation générale de la salle 69
Figure 16 : Implantation des portes, du contrôle d'accès et visualisation des pressions de salles 70
Figure 17 : Implantation des arrivées et sorties d'air de la salle 70
Figure 18 : Visualisation des emplacements présentant des non-conformités 74
Figure 19 : Plan de prélèvement particulaire 75
Figure 20 : Proportion capitalisation des tests SAT en QIQO 75
Figure 21 : Plan de prélèvement microbiologique d'air pour la QP 77
Figure 22 : Plan de prélèvement microbiologique de surface pour la QP 78
Figure 23 : Plan de prélèvement microbiologique via des boîtes de sédimentation pour la QP 78
Figure 24 : Plan de prélèvement microbiologique d'air pour la routine 80
Figure 25 : Plan de prélèvement microbiologique de surface pour la routine 80
Figure 26 : Plan de prélèvement microbiologique via des boîtes de sédimentation pour la routine 81

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPDG	Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
BPF /*GMP*	Bonnes Pratiques de Fabrication / *Good Manufacturing Practices*
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
CAPA	Action Corrective & Action Préventive / *Corrective Action & Preventive Action*
CC	Change Control
CCU / *URS*	Cahier des Charges de l'Utilisateur / *User Requirement Specification*
CQC	Caractéristiques Qualitatives Critiques
CQV	Commissioning, Qualification, Validation
CSP	Code de la Santé Publique
CTA	Centrale de Traitement d'Air
EMA	European Medicines Agency
EPI	Equipement de Protection Individuelle
FDA	Food and Drug Administration
HR	Humidité Relative
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
N/A	Non-applicable
OMS / WHO	Organisation Mondiale de la Santé / *World Health Organization*
P&ID	Tuyauterie et. Schéma d'instrumentation / Piping and. Instrumentation Diagram
PCP	Paramètres Critiques du Procédé
PDV (PMV) / *VMP*	Plan Directeur(ou Maître) de Validation / *Validation Master Plan*
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PV / *VP*	Plan de Validation / *Validation Plan*
Q	Qualification
QC / *DC*	Qualification de la Conception / *Design Qualification*
QI / *IQ*	Qualification de l'Installation / *Installation Qualification*
QO / *OQ*	Qualification opérationnelle / *Operational Qualification*
QP/ *PQ*	Qualification de la performance / *Performance Qualification*
SI/SA	Système Informatisé/Système Automatisé
TAU / *FAT*	Tests d'acceptation en usine/ *Factory Acceptance Test*
TAS / *SAT*	Tests d'acceptation sur site / *Site Acceptance Test*
TRH	Taux de Renouvellement Horaire d'air
V	Validation
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée
ZCC	Zone à Contamination Contrôlée
ZEC	Zone à Environnement ou Empoussièrement Contrôlé

Note : L'anglais étant la langue scientifique dominante par rapport au français et malgré l'existence du vocabulaire dans les deux langues, l'utilisation des abréviations de termes anglais dans les documentations scientifiques ou internes aux entreprises est courante. C'est pourquoi, bien que la préférence du français soit utilisée dans cette thèse, les termes anglais sont également cités ou utilisés.

Introduction

Le domaine de la **Qualification & Validation** (Q/V) n'est pas spécifique à l'industrie pharmaceutique mais occupe une place importante et nécessaire à celle-ci. En plus d'être une obligation légale de par le Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (1), la qualification et la validation permettent à l'industrie une meilleure connaissance et compréhension de ses propres systèmes.

A la question « Pourquoi fait-on de la Qualification & Validation ? », plusieurs réponses peuvent être données mais toutes se rejoignent : il s'agit d'**apporter de la confiance :**

- Aux utilisateurs finaux : les patients prenant un médicament, ainsi qu'à leurs familles,
- Au corps médical qui prescrit les traitements médicamenteux ou les administre via un dispositif médical,
- Aux autorités compétentes, à la Société,
- Aux partenaires de l'établissement en question et à l'établissement lui-même,
- Dans le procédé de fabrication, de conditionnement, de transport, de stockage, de distribution,
- Dans les équipements de production, les équipements de laboratoire servant aux analyses,
- Dans les résultats obtenus de ces analyses avec ces équipements,
- Aux opérateurs effectuant les opérations, ainsi qu'aux responsables vérifiant et approuvant les résultats,
- A l'environnement où se déroulent ces opérations.

Cette confiance s'obtient notamment grâce à l'ensemble des tests qui sont effectués pour vérifier que tout est conçu, installé, fonctionne, et continue de fonctionner dans le temps conformément aux spécifications de départ. En cas de résultat non conforme aux spécifications, un système de gestion des non conformités existe, permettant de les définir, d'identifier leurs causes et leurs impacts, de mettre en place des actions correctives et préventives (CAPA), ainsi que d'évaluer les risques réels, potentiels et résiduels. Cette confiance s'obtient également par les rapports de Q/V statuant sur l'état qualifié/validé du système ou du procédé en question, sur son périmètre d'action et ses restrictions. A ces tests, gestion des non conformités et rapports, il faut ajouter le système de requalification, les maintenances (préventives et curatives), la métrologie, et les réévaluations périodiques permettant d'assurer cet état qualifié/validé dans le temps. Ce dernier est aussi contrôlé dans le temps pour vérifier que les systèmes en question répondent toujours aux

spécifications définies. L'ensemble de la documentation de Q/V, les procédures et instructions de travail constituent la preuve de cette confiance. Enfin, pour garantir l'intégrité de ces preuves, de ces données, des mesures de protection de l'intégrité des données sont mises en place.

Cette confiance obtenue tout au long du cycle de fabrication du produit est importante pour le produit lui-même. En effet, dans le cadre d'un médicament, celui-ci doit prouver son efficacité, son innocuité et sa qualité pour son utilisation afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Si les systèmes et procédés utilisés pour produire ce médicament ne garantissent pas leurs robustesses et reproductibilités, il s'avèrerait alors difficile de garantir les propriétés du médicament en question (ou du produit en général) à son utilisateur final.

Parmi les systèmes entrant dans le cycle de fabrication d'un produit, nous retrouvons son environnement direct à savoir l'établissement lui-même, le bâtiment et ses différentes salles. La **qualification des locaux** en industrie pharmaceutique constitue le sujet de la présente thèse. Après une présentation de l'approche générale de la Qualification ; le pourquoi, comment et quels suivis post-qualification des locaux seront développés. Pour terminer, une étude de cas sera appliquée à un exemple concret au travers de la qualification des locaux.

1. DEFINITIONS ET RAPPELS THEORIQUES

1.1. La Qualification : Approche actuelle

D'après les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la **Validation** est « l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés ». La **Qualification,** quant à elle, se définit comme « l'opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification »(1).

L'approche de Qualification/Validation (Q/V) dans l'industrie pharmaceutique par exemple, est présente dans l'ensemble du cycle de vie du médicament. Ces principes de Q/V, décrit dans l'annexe 15 des BPF, s'appliquent, ainsi, aussi bien aux installations, utilités (sources d'énergie ou de fluides nécessaires à l'utilisation d'un procédé, ex : eau, gaz, électricité…), équipements, systèmes informatiques qu'aux procédés de fabrication ou de nettoyage. Dans la suite de ce sous-chapitre, le terme « système » sera utilisé de façon générique pour les désigner.

La différence entre la qualification et la validation est parfois complexe à faire comprendre, et parfois un terme est utilisé à la place de l'autre. Ce qu'il faut retenir, c'est que la qualification se rapporte à un équipement, une utilité, un local… et que la validation se rapporte à un procédé de production ou de nettoyage. La nuance réside dans le fait qu'il soit nécessaire d'avoir des équipements, utilités et/ou locaux qualifiés pour valider un procédé.

1.2. La place de la Qualification dans la production d'un médicament

D'après les BPF, la **Production** rassemble « Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini » (1). La figure ci-après représente de manière schématique ce qu'est la production d'un médicament.



Figure 1: La production en formule [2]

La Qualification est présente dans la fabrication et le conditionnement des produits via notamment la qualification des équipements et des locaux. Elle est aussi présente dans la maintenance par exemple afin de s'assurer que les procédures de maintenance des équipements existent. Enfin, la qualification est présente dans la logistique pour s'assurer que le transport et le stockage des matières premières, produits semi-finis, produits finis ou articles de conditionnements soient réalisés dans des conditions permettant de garantir leur qualité. Par conséquent, la qualification au sens large est une étape initiale indispensable au cycle de la production, présente dans toutes les étapes d'une industrie.

1.3. Les différentes étapes de la Qualification

Différentes étapes se distinguent dans cette approche de la qualification qui sont également reprises dans l'annexe 15 des BPF. La représentation ci-après décrit l'enchaînement de ces étapes qui seront développées dans les parties suivantes. Les quatre étapes en rouge sont celles propres à la qualification, l'ensemble est désigné par le sigle "CQV" pour Commissioning, Qualification & Validation.

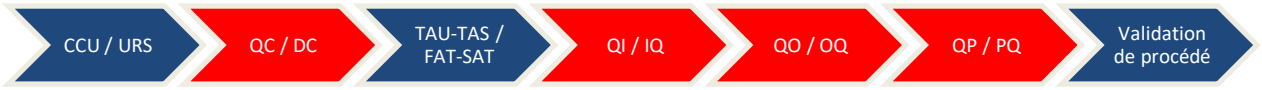


Figure 2 : Les différentes étapes d'une qualification

Avant de démarrer une qualification, il est nécessaire de définir le besoin à travers un document appelé Cahier des Charges de l'Utilisateur (CCU) ou User Requirement Specification (URS).

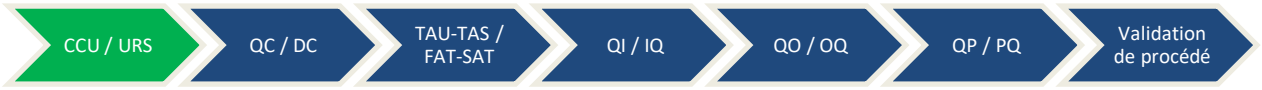
Puis, les différentes étapes d'une qualification se succèdent. A savoir, la Qualification de la Conception (QC) ou Design Qualification (DC), la Qualification de l'installation (QI) ou Installation Qualification (IQ), la Qualification opérationnelle (QO) ou Operational Qualification (OQ) et la Qualification de performances (QP) ou Performance Qualification (PQ).

Selon le système à qualifier et la stratégie retenue, une étape intermédiaire entre la QC et QI peut être réalisée. Celle-ci fait appel au fournisseur. Il s'agit des Tests d'Acceptation en Usine (TAU) & Tests d'Acceptation sur Site (TAS) ou Factory Acceptance Test (FAT) & Site Acceptance Test (SAT).

Enfin, une fois les systèmes nécessaires qualifiés, la validation des procédés (de production et de nettoyage) peut avoir lieu.

Avant de démarrer les étapes de qualification et la définition du besoin, une analyse peut être réalisée afin de définir le système en question et son impact qualité, et ainsi confirmer s'il nécessite d'être qualifié ou non.

1.3.1. Le CCU ou URS



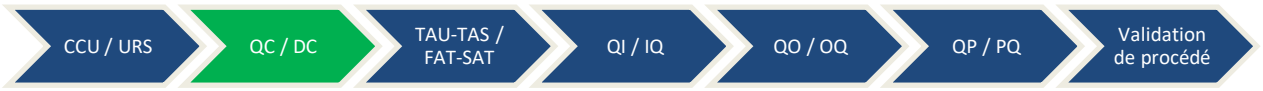
Le **Cahier des Charges de l'Utilisateur (CCU)** – ou *User Requirement Specification (URS)* en anglais – se définit comme « l'ensemble de critères relatifs au propriétaire, à l'utilisateur et à l'application technique nécessaires et suffisants pour créer une conception faisable répondant à l'objectif visé du système ». C'est le premier document qui doit être établi. Il définit les spécifications (dimensions, fonctionnement, système informatisé/système automatisé (SI/SA), matière, sécurité… pour répondre aux besoins de l'utilisateur final) concernant le système à intégrer. Il est « un point de référence tout au long du cycle de validation »(1), autrement dit, c'est l'élément clé de toute Q/V. La définition du besoin est requise en amont de l'intégration d'un nouveau système notamment afin de prendre en compte les impacts qualités et pour réduire, à un niveau jugé acceptable, les risques associés aux BPF, aux normes et réglementation des différents pays dans lesquels les produits sont destinés à être vendus.

Ce cahier des charges de l'utilisateur décrit les exigences auxquelles le système devra répondre pour satisfaire au besoin exprimé dans ce document, c'est pourquoi sa rédaction est primordiale. Compte tenu de la complexité du système, de l'état d'avancement dans la Q/V, des oublis de spécifications, des modifications du besoin en cours de Q/V ou des modifications lorsque le système est déjà en cours d'utilisation (= améliorations) ; des mises à jour de ce document peuvent avoir lieu afin de décrire plus spécifiquement le besoin.

La formalisation du besoin dans un document n'est pas toujours aisée pour l'utilisateur, d'autant plus que ce document doit présenter le besoin requis et non la solution ou la manière de répondre à chacune des exigences.

1.3.2. La QC ou DC

Après avoir défini les besoins dans le CCU, la Qualification peut alors démarrer avec la première étape : la **Qualification de Conception (QC)** – ou *Design Qualification (DC)* en anglais.

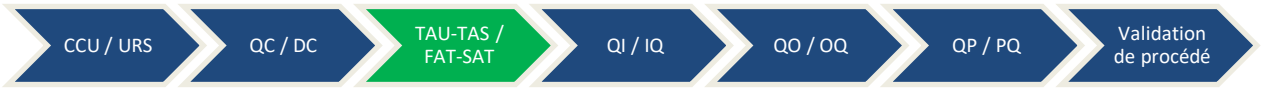


La Qualification de Conception fait suite au CCU et se définit comme la « vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé » (1).

L'ouvrage « Qualification & Validation dans l'industrie pharmaceutique » précise qu'en parallèle de la Qualification de la Conception du système, une analyse de criticité peut être menée pour les systèmes complexes. Cependant, cette QC et cette analyse de criticité doivent être clôturées avant le début des rédactions des protocoles de QI, QO et QP. L'analyse de criticité permet de déterminer les éléments critiques du système ou encore le produit « worst case » à utiliser pour la Q/V. Elle peut être effectuée à l'aide de différents outils tel que l'Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leur Criticités (AMDEC), les 5M ou encore le diagramme d'Ishikawa (3).

A cette étape, chacune des exigences formulées dans le CCU doit être vérifiée. Ceci permet de s'assurer que les spécifications sont prises en compte et d'éviter la découverte d'une non-prise en compte d'un besoin essentiel pour le système lors d'une étape plus avancée dans la qualification. Ainsi, à chaque besoin exprimé correspond une solution technique proposée par le fournisseur. Toute exigence, partiellement ou non couverte, doit faire l'objet d'une mesure palliative ou d'une justification pour être acceptée. La fin de la QC permet d'autoriser et ainsi de démarrer la fabrication du système selon les conclusions et solutions retenues.

1.3.3. *Les TAU & TAS ou FAT & SAT*



A la suite de la QC, et avant de débuter la QI, selon le type de système à qualifier, il peut être nécessaire de procéder à des tests avec le fournisseur de ce système. C'est le but des **tests d'Acceptation en Usine (TAU) & Tests d'Acceptation sur Site (TAS)** – ou *Factory Acceptance Test (FAT) & Site Acceptance Test (SAT)* en anglais.

Par exemple, dans le cadre d'équipements complexes ou intégrant une nouvelle technologie, mais non exclusivement ; des tests en usine peuvent être réalisés chez le fournisseur avant la livraison, et peuvent être suivis par des tests sur site après la réception du système. La complexité du système est multiple et propre à chaque entreprise. Un système complexe peut désigner un système non standard, conçu sur mesure, de taille importante, avec plusieurs éléments physiques identifiés critiques lors de la QC, combinant plusieurs sous-systèmes…

Le but de ces tests avec le fournisseur est une vérification générale de l'équipement.

La FAT est d'autant plus importante car elle permet de vérifier et de corriger, le cas échéant, la documentation technique et qualité. Elle permet aussi de vérifier que le système fonctionne.

Les vérifications effectuées lors de la FAT sont par exemple la dimension de l'équipement, les types de matériaux utilisés à travers la documentation, ou encore certaines fonctions comme le système d'agitation ou de chauffage. Si des éléments généraux ne satisfont pas au besoin établi dans le CCU, la FAT permet de le mettre en évidence et de faire rectifier les non-conformités par le fournisseur avant que l'équipement ne soit envoyé sur le site client. Elle permet justement l'autorisation de l'envoi du système sur le site client.

La SAT est réalisée après le transport et l'installation du système sur le site client. Elle permet d'une part, de vérifier que le système est complètement installé, intègre et de vérifier que cette installation est documentée : on parle de « SAT statique ». D'autre part, elle permet de vérifier le système d'un point de vue fonctionnel dans son environnement définitif. Toutes les exigences du CCU doivent être vérifiées. Parfois une phase de mise en service peut s'avérer nécessaire. Elle permet de « déboguer » le système avant de lancer les cycles et les vérifications : on parle de « SAT dynamiques ».

Ces FAT et SAT permettent également au client de s'approprier l'équipement avec la participation aux tests fournisseurs et ainsi faire le lien avec les documents de conception. Elles permettent aussi au fournisseur de transmettre ses connaissances à travers des formations qui sont généralement dispensées en fin de SAT aux différents utilisateurs du site.

L'annexe 15 des BPF offre la possibilité de réaliser une revue de la documentation ainsi que certains tests fonctionnels à cette étape, lorsque cela est approprié et justifié, sans nécessiter leurs répétitions aux étapes de QI et QO s'il est démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité (1). Il s'agit de la « capitalisation », autrement dit de valoriser les essais réalisés lors des phases de FAT et/ou SAT lorsqu'ils sont communs aux requis des tests de QI et QO. Autrement dit, les tests conformes exécutés en FAT/SAT ne seront pas ré-exécutés en QI/QO. Les résultats obtenus en FAT/SAT seront directement utilisés pour la QI/QO. Cette stratégie de capitalisation doit être clairement spécifiée dans les protocoles de FAT/SAT et de QI/QO. La capitalisation ne sera possible que sous réserve de certaines conditions devant toutes être remplies et vérifiées. Ainsi, selon ces conditions remplies, la capitalisation prévue en FAT/SAT pourra être « totale », « partielle » ou « nulle » en QI/QO.

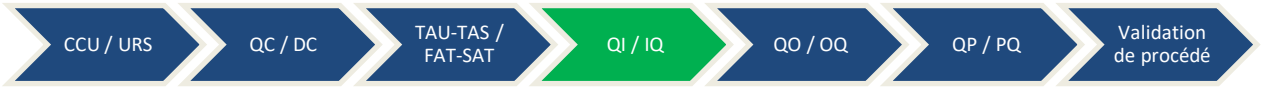
Par exemple, la vérification durant la FAT/SAT de la dimension d'un équipement, de la capacité d'une cuve, des matériaux de construction… si l'équipement n'a pas été endommagé par le transport ou s'il n'est pas modifié entre les FAT/SAT et l'étape de QI/QO ; la vérification durant la QI/QO de ces éléments générera les mêmes résultats. La répétition de ces tests en QI/QO n'a alors pas de valeur ajoutée, et l'utilisation des résultats obtenus durant les FAT/SAT est donc un gain de ressources pour le client.

Cependant, tous les résultats des tests effectués durant les FAT/SAT ne peuvent pas être valorisés lors de l'étape de QI ou QO, notamment s'il y a eu une modification de l'équipement. C'est aussi le cas par exemple de la vérification de la vitesse de rotation d'une cuve ; même si le transport n'a pas d'impact sur cette fonction, la cuve dépend à minima d'une source d'énergie pour fonctionner qui doit être vérifiée après son installation sur le site client.

La justification pour valoriser des tests de FAT/SAT, prend en compte la vérification de ces tests en présence d'un représentant qualité client témoignant de l'authenticité des résultats obtenus. De plus, ces tests doivent répondre à certaines conditions et aux exigences documentaires en termes de protocoles de tests ou de documentation des preuves de tests (4).

La participation active du fournisseur est ainsi tout l'intérêt des FAT/SAT puisqu'il « apporte toute sa connaissance et son savoir-faire. Ainsi, connaissant les possibilités mais aussi les limites de son matériel, il va pouvoir adapter sa conception aux besoins de son client » (4).Tous les besoins utilisateurs doivent être vérifiées au cours des FAT et SAT.

1.3.4. La QI ou IQ

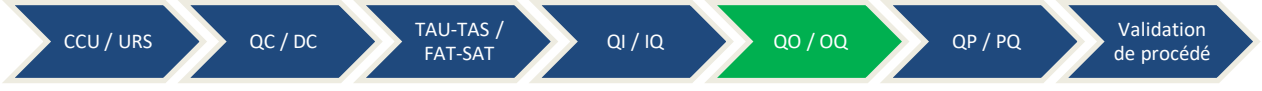


La **Qualification de l'installation (QI)** – ou *Installation Qualification (IQ)* en anglais – fait suite à la QC et aux FAT/SAT le cas échéant. Elle se définit comme la « vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.»(1).

Contrairement aux FAT/SAT, seuls les éléments ayant une criticité qualité selon le CCU sont obligatoirement vérifiés en QI. Toujours selon les BPF, la QI doit à minima comporter les éléments suivants :

- la vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications,
- la vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis,
- la collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur,
- l'étalonnage des instruments,
- la vérification des matériaux de construction.

1.3.5. La QO ou OQ



La **Qualification opérationnelle (QO)** – ou *Operational Qualification (OQ)* en anglais – « est normalement effectuée après la QI, mais selon la complexité des équipements, l'une et l'autre peuvent être effectuées simultanément dans le cadre d'une qualification de l'installation/des opérations (QIO) » (1). Dans ce cas, cette approche doit notamment être décrite dans la stratégie

des documents maîtres de validation et des protocoles de qualification. Avant de débuter la QO, tous les tests de QI doivent être réalisés et conformes ou sans anomalies bloquantes. Le risque de réaliser la QI et QO en parallèle est notamment de découvrir des anomalies bloquantes de QI après la réalisation de tests de QO et de devoir ré-exécuter des tests de QO après les actions correctives en QI.

La QO se définit comme la « vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées » (1).

A la différence de la QI, et tout l'intérêt de la QO, est que cette qualification soit réalisée avec le système en fonctionnement et dans son environnement définitif afin de tester les différentes fonctions requises par le CCU.

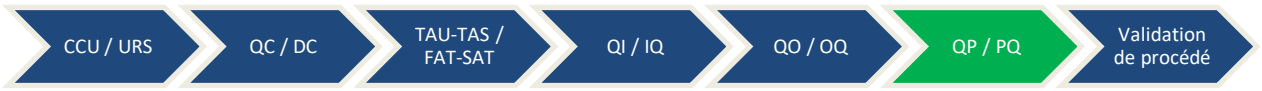
Selon les BPF, la QO doit à minima comporter les éléments suivants :

- les tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu,
- les tests confirmant les limites supérieures et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case »).

Le pire cas est la « condition ou ensemble de conditions intégrant les circonstances et les limites de traitement supérieures et inférieures, dans le cadre des procédures standard de fonctionnement, qui définissent les plus grandes chances d'échec du produit ou du processus par rapport aux conditions idéales. De telles conditions n'induisent pas nécessairement l'échec du produit ou du procédé » (1).

Les BPF précisent également qu'une « QO menée à bien doit permettre la finalisation des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive ». Ces derniers points peuvent aussi être intégrés à l'étape de qualification suivante, permettant de laisser une durée suffisante aux rédacteurs pour la création ou la mise à jour de ces documents. D'autant plus que certains documents devront intégrer des conclusions de tests réalisés lors de la dernière étape de qualification.

1.3.6. *La QP ou PQ*



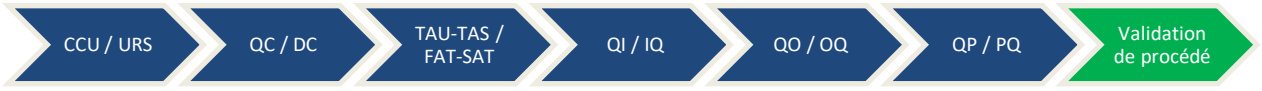
La **Qualification de performances (QP)** – ou *Performance Qualification (PQ)* en anglais – « doit normalement être effectuée après qu'une QI et qu'une QO aient été menées à bien. Mais dans certains cas, il peut être préférable de l'effectuer en même temps que la QO ou la validation du procédé ». Dans ce cas, cette approche doit être décrite dans la stratégie et les documents maîtres de validation. La QP se définit comme la « vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit » (1).

Selon les BPF, la QP doit à minima comporter les éléments suivants :

- les tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée,
- les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles.

La QP est ainsi la dernière étape de la Qualification.

1.3.7. *La Validation du procédé*



La **Validation du procédé** (de production, conditionnement et nettoyage), quant à elle, se définit comme les « Informations documentées attestant que le procédé, utilisé dans le cadre des paramètres établis, est capable de fonctionner efficacement et de manière reproductible pour produire un médicament répondant aux spécifications et caractéristiques qualitatives préalablement déterminées ».

Plusieurs approches de validation du procédé existent et sont décrites dans les BPF mais ne seront pas développées dans ce document. Un des liens de la validation du procédé avec les différentes étapes de Qualification décrites précédemment est que « les équipements, les installations, les utilités et les systèmes utilisés pour la validation du procédé doivent être qualifiés » (1).

1.4. Le Cycle en V

Les quatre phases énoncées précédemment sont parfois présentées comme le modèle 4Q pour Qualification de la conception, Qualification de l'installation, Qualification opérationnelle et Qualification des performances. Mais le plus souvent, ces étapes sont présentées et intégrées sous la forme du **Cycle en V**.

Cette approche du cycle en V, issue du modèle en cascade, s'est développée et répandue depuis les années 1980 à différents domaines dont la gestion de projet de Q/V en industrie pharmaceutique. Le cycle en V est appelé ainsi de par sa forme en « V » ; avec une partie à gauche descendante regroupant la planification et spécification du besoin, et une partie à droite ascendante regroupant la vérification jusqu'à la mise en exploitation du système. La figure suivante, traduite en français, présente ces grandes étapes du cycle en V (5).

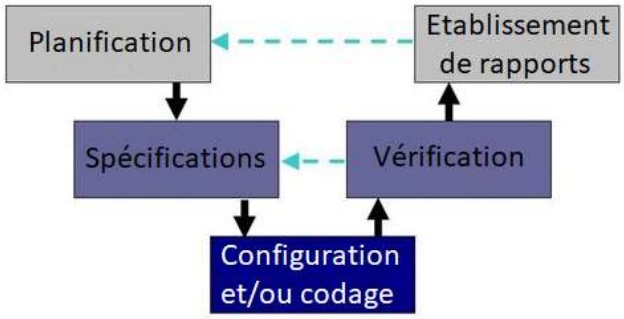


Figure 3 : Les grandes étapes du cycle en V

Différentes représentations du cycle en V existent concernant son application dans la Qualification. La figure suivante en est un exemple qui intègre les différentes étapes de la Qualification dans le cycle en V (5).

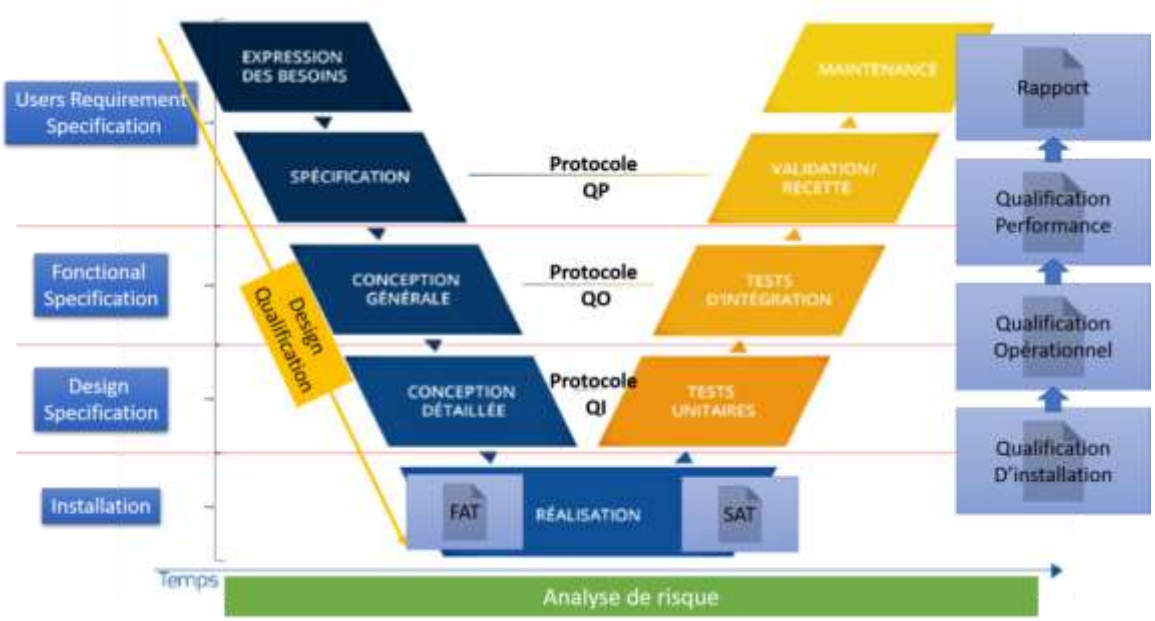


Figure 4 : Représentation du cycle en V appliqué à la Qualification

Une autre représentation de ce cycle en V qui reprend à l'identique les différentes étapes de la qualification (en rouge) vu précédemment est présentée ci-après :

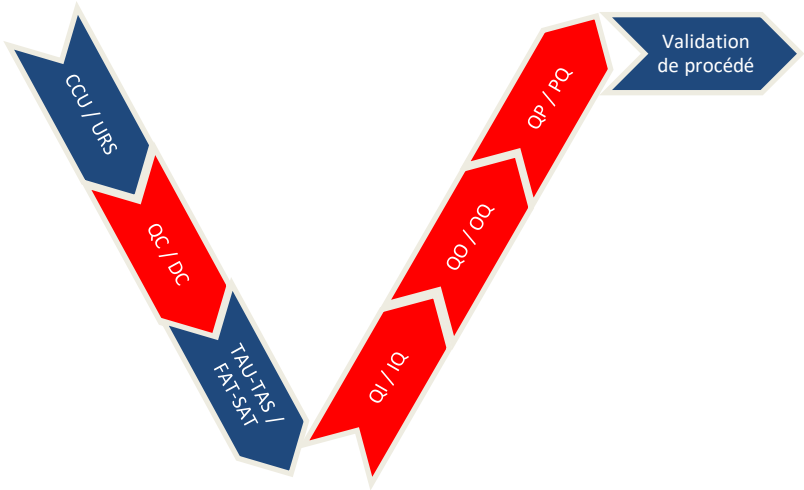


Figure 5 : Autre représentation du cycle en V appliquée à la Qualification

1.5. La Documentation

Le chapitre 4 de la Partie I des BPF traite spécifiquement de la documentation. Ainsi « une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF ». Ce chapitre précise également l'objectif principal du système documentaire qui « doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments » (1).

« Tout ce qui n'est pas écrit n'existe pas » est un adage qui s'applique à la Qualité et au Management de la Qualité. Ceci explique que la documentation occupe une place importante afin de s'assurer de l'intégrité des données sur la base desquelles vont être prises des décisions pouvant avoir un impact sur la Qualité, l'Efficacité et/ou la Sécurité des produits.

« J'écris ce que je dois faire, je fais ce qui est écrit et j'écris ce que j'ai fait » est un autre adage qui s'applique parfaitement au domaine de la Qualification / Validation. En effet toutes les opérations de Q/V devant être effectuées sont planifiées à l'avance et sont décrites dans des procédures ou protocoles avant d'être suivies ou réalisées selon ces modes opératoires. Lors de ces opérations, tout ce qui est réalisé ainsi que les résultats sont renseignés afin d'apporter la preuve de la réalisation. Enfin une vérification qualité est réalisée pour s'assurer de la conformité des résultats au regard des spécifications et modes opératoires.

Les bonnes pratiques documentaires s'appliquent donc bien également aux activités de Q/V dont certains documents sont spécifiques à ce domaine.

La figure suivante reprend les principaux types de documents importants dans le cadre d'une qualification :



Figure 6 : Liste des documents importants dans le cadre d'une qualification

Chacun de ces documents va être présenté ci-après, avec leurs objectifs principaux et quand ils doivent être émis.

1.5.1. Le PDV ou VMP



Le **Plan Directeur de Validation (PDV),** aussi appelé Plan Maître de Validation (PMV) – *ou Validation Master Plan (VMP) en anglais* – est un document exigé par l'annexe 15 des BPF qui doit

définir « les éléments clés du programme de qualification et de validation du site » (1). Cette annexe 15 des BPF décrit les éléments devant être inclut à minima dans ce document, à savoir :

- la politique de qualification et de validation,
- la structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation,
- le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification et de validation,
- la maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation,
- les recommandations pour la détermination des critères d'acceptation,
- les références aux documents existants,
- la stratégie de qualification et de validation, incluant la re-qualification, le cas échéant.

Il est également précisé que dans le cadre de grands projets complexes, il est possible de définir la stratégie de Q/V dans un ou plusieurs document(s) distinct(s). Le terme de Plan de Validation (PV) – *ou Validation Plan (VP) en anglais* – sera alors privilégié. Cela peut être le cas d'un projet d'agrandissement d'un site de production avec l'intégration de nouveaux équipements complexes. Ainsi, généralement, il existe un PDV site puis des PDV pour les projets. Les PDV sont ensuite détaillé en PV pour chaque grande sous partie.

La place du PDV site, des PDV projets et des PV est donc située en amont de la qualification d'un système. Le PDV site intègre la planification de l'ensemble des qualifications à venir pour une durée déterminée, généralement annuelle. Au vu des priorités du site pouvant évoluer comme de l'intégration de nouveaux systèmes non planifiés, le PDV site mais aussi les PDV projets et les PV peuvent être mis à jour. A la fin de celle-ci, un bilan de ce qui aura réellement été qualifié pourra être documenté sous forme de rapport. Il permettra de reprendre et justifier les éventuels changements avec le PDV site/PDV projet/PV initial, et servira de donnée d'entrée à l'établissement du PDV site de la période suivante.

1.5.2. *Les modifications ou changements*



Cette planification de la Q/V rejoint également la **planification des modifications** telle que décrit dans la norme ISO 9001 « Systèmes de management de la qualité — Exigences », spécifiant que les modifications du système de management de la qualité doivent être planifiées afin d'être tracées et de déterminer les éventuels impacts (6).

L'annexe 15 des BPF stipule le « Contrôle des changements » ; il s'agit du « Système formel par lequel les représentants habilités des disciplines concernées révisent les changements proposés ou réels susceptibles d'affecter le statut de validation des installations, des systèmes, des équipements ou des procédés. L'objectif est de déterminer la nécessité de prendre des mesures pour garantir et documenter le maintien de l'état de validation du système » (1).

Pour cela, « des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre en cas de changement planifié » pour tous type de système. De plus, les BPF précisent notamment que « la gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, le système qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système afin d'éviter toute conséquence involontaire et planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé » (1).

Si la maîtrise des changements planifiés intègre des procédures écrites, elle se poursuit par la traçabilité et la conservation des données, obtenues lors de la réalisation jusqu'à l'autorisation de mise en place du changement (6).

Par exemple, concernant l'ouverture d'un établissement pharmaceutique en France, elle va obligatoirement nécessiter une autorisation préalable de l'ANSM. D'après l'article R. 5124-10 du Code de la Santé Publique, « Sont soumises à autorisation, en raison de leur caractère substantiel, les modifications de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique, prévue à l'article L. 5124-3 » et notamment pour :

- « la mise en œuvre d'une nouvelle opération pharmaceutique de fabrication, d'importation ou d'exploitation,

- la création de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations pharmaceutiques de fabrication, d'importation, de distribution en gros ou de stockage,
- la suppression de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations de production et de contrôle de la qualité, ou toute suppression de locaux dans les cas prévus à l'article R. 5124-14 » (7).

D'autres cas sont décrits dans les articles R. 5124-10 et suivants du Code de la Santé Publique concernant les modifications de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique.

En effet, la demande d'autorisation d'ouverture doit comprendre des informations permettant « d'évaluer la conformité du projet à la réglementation pharmaceutique et d'apprécier l'adéquation entre la nature de l'activité et les moyens mis en œuvre pour l'exercer ». Pour l'établissement, il comporte notamment :

- « des plans lisibles des locaux comprenant :
    - un plan coté des locaux, précisant notamment toutes les ouvertures et accès et la localisation des contrôles d'accès, les lieux d'exercice des opérations pharmaceutiques, et le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités,
    - le cas échéant, un ou plusieurs plans précisant les flux des personnes, des matières premières et des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations pharmaceutiques,
    - […]
- la date d'ouverture envisagée de l'établissement et, s'il y a lieu, le calendrier de réalisation des travaux ; le planning comprendra notamment les phases de qualification et de validation (locaux, équipements, système informatisé, procédés de fabrication, nettoyage, etc.) » (8).

Ainsi, « le directeur général de l'ANSM notifie sa décision au demandeur dans un délai de trente jours à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet ». Il peut demander des informations complémentaires ainsi que réaliser une enquête, ou encore prolonger le délai prévu de 90 jours afin de prendre sa décision. Ce délai étant suspendu jusqu'à la réception des informations demandées. Puis, en fonction de l'établissement pharmaceutique, « le silence gardé par le directeur général, soit à l'issue du délai de trente jours, soit, s'il a demandé un complément de dossier, du délai de quatre-vingt-dix jours, vaut refus d'autorisation » ou au contraire « autorisation tacite » (7).

Concernant les autres pays et autres types d'établissements tels que les établissements de dispositifs médicaux ; les réglementations et autorités légales sont différentes et les délais de réponse peuvent aussi être différents, mais ils reposent sur une réglementation d'autorisation préalable au changement et/ou de déclaration post-changement dans un certain délai.

En Europe, suite à l'autorisation obtenue, les changements sont traités comme des « **variations** » et sont classés selon différentes catégories. Il existe les extensions d'une autorisation de mise sur le marché, les modifications mineures de type IA, les modifications mineures de type IB et les modifications majeures de type II. *(Voir le Règlement (CE) No 1234/2008 modifié par les Règlements (UE) No 712/2012 et No 2021/756 pour plus d'information)* (9).

Chaque changement est répertorié selon sa nature et l'ampleur des modifications dans les quatre catégories suivantes :

- A- les modifications administratives,
- B- les modifications qualitatives,
- C- les changements concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance,
- D- les changements dans les dossiers permanents du plasma et les dossiers permanents de l'antigène vaccinant.

Ces quatre catégories sont elles-mêmes divisées pour représenter les différentes modifications. A chaque cas est associé le type de modification correspondant (type IA, IB ou II) avec le cas échéant la liste des conditions à remplir et celle des documents à fournir pour le cas en question. Cela est présenté sous forme de tableau récapitulatif comme dans l'exemple ci-après. *(Voir les lignes directrices de la commission européenne 2013/C 223/01 pour plus d'information)* (10).

Les modifications mineures de type IA désignent « toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles ». Les modifications majeures de type II quant à elles désignent « toute modification qui n'est pas une extension et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné ». Une extension d'une autorisation de mise sur le marché comprend toute modification qui figure à l'annexe I du règlement (CE) No 1234/2008 et qui remplit les conditions qui y sont exposées. Enfin, les modifications mineures de type IB désignent « toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA ni une modification majeure de type II ni une extension » (9).

Par exemple, le « remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini » est une modification qualitative d'un produit fini concernant la fabrication. Chaque modification étant référencée selon un numéro, celle-ci est la « B.II.b.1 ». Dans cette catégorie, plusieurs cas sont retrouvés. Par exemple s'il s'agit d'un « site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles », sa référence est alors « B.II.b.1.e » et le type de modification associée est une modification mineure de type IB (10).

B.II.b.1 Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Site de conditionnement secondaire	1, 2	1,3, 8	IA_{IN}
b) Site de conditionnement primaire	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA_{IN}
c) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire, pour les médicaments biologiques/immunologiques ou pour les formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes			II
d) Site nécessitant une inspection initiale ou spécifique à un produit			II
e) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire pour les médicaments stériles (y compris ceux qui sont fabriqués dans des conditions d'asepsie), à l'exclusion des médicaments biologiques/immunologiques		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Figure 7 : Exemple de tableau catégorisant les modifications – Extrait des lignes directrices de la commission européenne 2013/C 223/01 [(10)]

Les conditions à remplir et les documents à fournir le cas échéant sont présentés à la suite de ces tableaux dans ces lignes directrices.

Ce processus de contrôle de changements dans le cadre d'une qualification peut donc avoir une partie légale selon la modification souhaitée comme introduit ci-dessus, mais il contient également une partie dédiée à la qualification elle-même. Ce processus est généralement tracé dans un document appelé « change control » (CC). Ce document comprend la description du changement demandé, décrit les actions nécessaires pour sa mise en place selon un planning établi, et reprend les dates effectives de réalisation des actions.

Afin d'établir les actions à mettre en place pour ce changement, dont celles de qualification, une analyse de l'impact de ce changement est réalisé. Il s'agit d'analyser l'impact dans son ensemble : sur la qualité, efficacité, sécurité, système de management de la qualité, système documentaire, procédures ou instructions de travail, procédé de fabrication, étalonnage, maintenance, réglementaire, logistique, fournisseur, ressources coût et humaine, économie énergétique…

Les actions à mettre en place et leurs niveaux d'exigences vont également dépendre de la réalisation d'une analyse de risque sur les impacts définis de ce changement (voir § 1.5.3).

Tout comme le processus de qualification est répartie en plusieurs étapes (voir § 1.3), celui de « change control » l'est également. Ces principales étapes sont résumées ci-dessous :

- l'ouverture du « change control » avec sa description et ses analyses,
- l'approbation du changement dans son ensemble : description, analyses, actions à réaliser,
- la réalisation des actions dont la qualification du système,
- l'approbation de l'ensemble des actions réalisées,
- la mise en place du changement,
- la clôture du changement.

Enfin, en fonction du changement, après sa mise en place et avant la clôture du CC « une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement » (1). Cela permet de vérifier l'efficacité du changement dans son état actuel vis-à-vis du besoin exprimé. Cette évaluation permet aussi de conclure sur la nécessité d'ajustement du changement ou de mettre en place un nouveau changement.

1.5.3. *La gestion du risque*



Dans le domaine pharmaceutique et concernant les médicaments, la gestion du risque est primordiale. La qualité, la sécurité et l'efficacité sont au cœur de tout médicament. De même, un médicament est évalué par rapport à une balance bénéfices/risques. Cette **gestion du risque** est retrouvée dans le processus de qualification.

Le **risque** est défini comme un « effet de l'incertitude » dans la norme ISO 9000 relative au système de management de la qualité, et comme un « effet de l'incertitude sur les objectifs » dans la norme ISO 31000 relative au management du risque. Cet effet signifiant « un écart, positif ou négatif, par rapport à une attente ». Ce risque étant « exprimé en termes de combinaison des conséquences d'un évènement (y compris des changements de circonstances) et de la vraisemblance de son occurrence ». C'est cette approche d'être une « combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité » que l'on retrouve dans les lignes directrices Q9 de *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) relatif à la gestion du risque qualité qui est reprise dans la partie III des BPF (1,11–13).

Le processus de management du risque tel que présenté dans la norme ISO 31000 est applicable à la qualification. La figure suivante, extraite de cette norme présente ce processus :

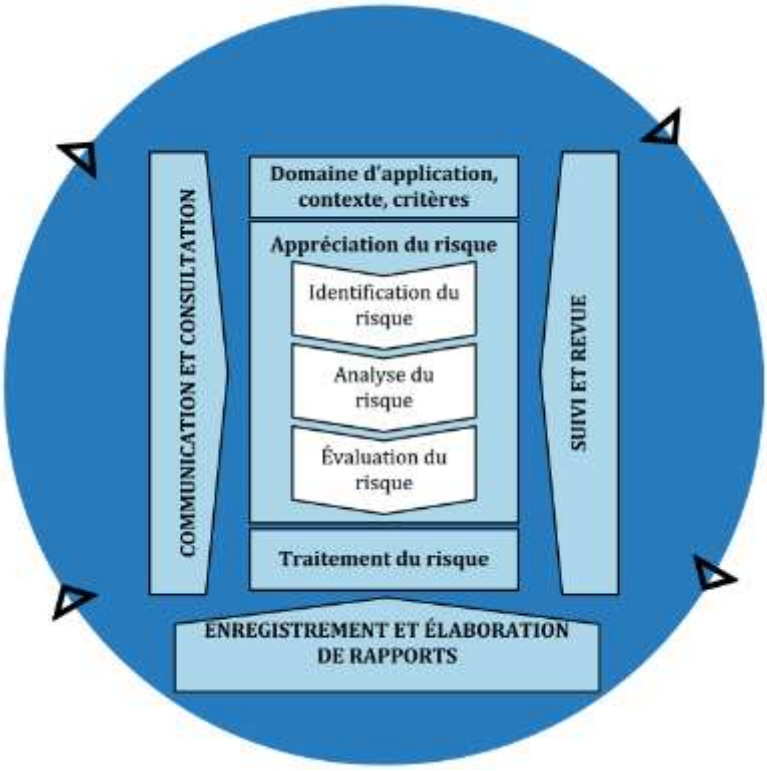


Figure 8: Processus de management du risque - Extrait de la norme ISO 31000 [13]

La gestion des risques liés à la qualité est « un processus systématique d'appréciation, de maîtrise ou contrôle, de communication et de surveillance des risques liés à la qualité des produits pharmaceutiques (médicamenteux) tout au long du cycle de vie du produit » (11). Une autre représentation de ce processus est reprise dans la figure en page suivante.

De même que les BPF sont la référence pour les médicaments, l'ICH Q9 est la référence pour la gestion du risque qualité. Les éléments à prendre en considération pour démarrer ce processus de gestion des risques qualités sont présentés dans ces lignes directrices :

- « définir le problème et/ou le danger, y compris les hypothèses pertinentes quant au risque potentiel,
- rassembler l'information de base et/ou les données sur le danger, le préjudice ou l'effet potentiel sur la santé humaine dans le contexte de l'appréciation des risques,
- désigner un leader et déterminer les ressources nécessaires,
- établir un échéancier, les produits à livrer et le niveau approprié de prise de décision dans le cadre du processus de gestion des risques » (11).

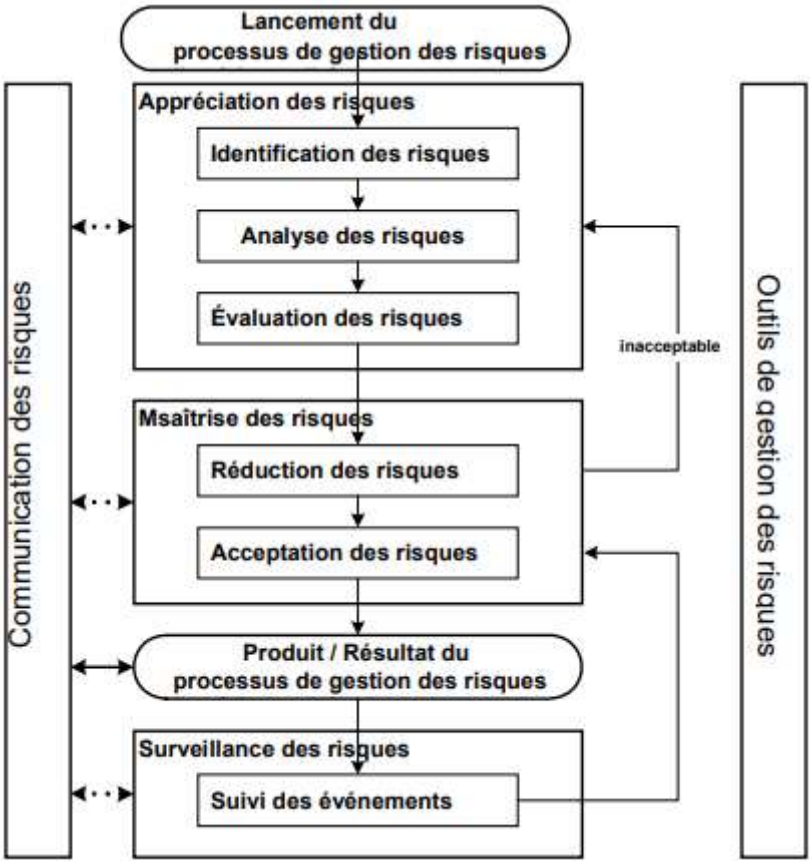


Figure 9: Processus de gestion des risques liés à la qualité - Extrait de l'ICH Q9 [(11)]

Concrètement, afin de réaliser ces analyses de risque et analyse de criticité, plusieurs outils usuels sont cités dans ces lignes directrices ICH Q9 et reprises dans la partie III des BPF. L'annexe 1 de ces lignes directrices ICH Q9 reprise dans la partie III des BPF présente ces différents outils cités ci-après :

- « méthodes de base pour faciliter la gestion du risque (diagrammes, formulaires de vérification, etc.),
- analyse des modes de défaillance et de leurs effets - AMDE (Failure Mode Effects Analysis FMEA),
- analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité - AMDEC (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA),
- arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA),
- analyse des risques et maîtrise des points critiques (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP),
- analyse de risques et d'opérabilité (Hazard Operability Analysis - HAZOP),
- analyse préliminaire des risques (Preliminary Hazard Analysis - PHA),
- classement et filtration des risques (« risk ranking and filtering »),
- outils statistiques complémentaires (« supporting statistical tools ») » (1,11).

1.5.4. Les protocoles de Qualification



Après avoir exprimé le besoin dans le CCU (voir § 1.3.1), tracé et analysé la demande de changement (voir § 1.5.2 et § 1.5.3), il est nécessaire d'établir la stratégie de qualification « en définissant les systèmes, les attributs et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés » (1) dans un « **protocole** » de qualification. D'après les BPF, les Caractéristiques Qualitatives Critiques (CQC) sont définis comme les « caractéristiques ou propriétés physique, chimique, biologique ou microbiologique qui devraient figurer dans une limite, une gamme ou une distribution approuvée pour garantir la qualité souhaitée du produit ». Quant aux Paramètres Critiques du Procédé (PCP), ils désignent le « Paramètre du procédé dont la variabilité a une incidence sur une caractéristique qualitative critique, et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour garantir que le procédé produit bien la qualité souhaitée » (1).

Pour chacune des étapes de qualification (voir § 1.3), un protocole est rédigé. Selon le système et l'approche retenue, il est également possible de fusionner des étapes dans un seul et même protocole, par exemple en fusionnant les étapes de QI et QO dans un même protocole comme évoqué au § 1.3.5.

Ces protocoles comprennent plusieurs éléments nécessaires à leur compréhension et leur traçabilité afin de pouvoir expliquer et justifier l'approche de qualification ainsi que la conformité aux spécifications, notamment en cas d'audit ou d'inspection par des tiers ou autorités réglementaires compétentes. Sont présents : (3)

- un nom et un numéro d'identification unique du protocole permettant de faire le lien avec le PDV (voir § 1.5.1),
- une description du système à qualifier,
- l'objectif de la qualification avec un renvoi à la justification du changement, avec ce qui rentre et ce qui est exclu du périmètre de la qualification,
- les rôles et responsabilités de chaque acteur au déroulement du protocole (fournisseur, service de production, service qualité…),

- les produits ou articles de conditionnement fabriqués, conditionnés ou stockés dans les équipements ou locaux,
- une description des méthodes et procédures pour réaliser la qualification, les éléments à contrôler ou à mesurer,
- les critères d'acceptation et les résultats attendus de chaque test,
- une description de la gestion des éventuelles déviations / non-conformités à ce protocole.

Comme décrit dans les BPF, ces protocoles « doivent être approuvés et autorisés par le personnel compétent tel que défini dans le système qualité pharmaceutique ». De même, lorsqu'ils sont « fournis par un tiers prestataire de services de validation, le personnel compétent du site de fabrication doit confirmer leur adéquation et leur conformité aux procédures internes avant approbation » (1).

1.5.5. Les fiches de tests associées au protocole



Les **fiches de tests** de qualification sont étroitement liées au protocole, elles servent de support pour tracer la réalisation de la qualification. Bien qu'il n'y ait pas de formalisme défini, ces fiches de tests sont généralement présentées sous forme de tableaux et sont constituées au minimum des éléments suivants :

- un nom et numéro d'identification de la fiche de test,
- une description résumée ou un renvoi aux méthodes et procédures pour réaliser chaque test, les éléments à contrôler ou mesurer,
- les critères d'acceptation et les résultats attendus de chaque test de façon précise,
- un espace pour ajouter toute information complémentaire lors de la réalisation du test,
- un espace pour statuer sur la conformité aux spécifications du test et aux résultats attendus,
- un espace pour identifier les dates de réalisation des tests ainsi que les testeurs et vérificateurs des tests.

Les fiches de tests peuvent être classées selon plusieurs thématiques : (3)

- les fiches de tests à réaliser proprement dites, comprenant les éléments décrits ci-dessus,
- les fiches référençant l'ensemble des personnes intervenant pour enregistrement et prise de connaissance du protocole, aussi bien les testeurs que les vérificateurs. Celles-ci peuvent, le cas échéant, prévoir la possibilité de joindre en annexe les certificats de formation ou d'habilitation de ces personnes,
- les fiches référençant l'ensemble des matériels et instruments utilisés lors des tests. De même, elles peuvent prévoir la possibilité de joindre en annexe leurs certificats d'étalonnage. Ces vérifications peuvent aussi être inclues dans chaque fiche de test les utilisant,
- les fiches de synthèses des tests réalisés autrement dit une compilation des résultats obtenus avec leurs statuts de conformité. Ces dernières fiches peuvent par exemple servir à autoriser le passage à l'étape de qualification suivante en attendant l'approbation du rapport de qualification.

Ces fiches de tests, étant des documents de qualification, elles doivent également être approuvées par le personnel compétent avant utilisation. A noter que le protocole de qualification et les fiches de tests associées peuvent constituer un seul document et ainsi être approuvés en un seul temps.

La rédaction des fiches de tests et du protocole correspond ainsi à la première partie de l'adage **« J'écris ce que je dois faire,** je fais ce qui est écrit et j'écris ce que j'ai fait ». En parallèle, la réalisation des tests correspond à l'autre partie de cet adage « J'écris ce que je dois faire, **je fais ce qui est écrit et j'écris ce que j'ai fait ».**

Durant la réalisation des tests, les fiches de tests sont complétées par les testeurs. Les résultats sont renseignés et la documentation est jointe en annexe des tests le cas échéant. Puis la conformité du test selon les critères d'acceptation est statuée. Si un critère d'acceptation n'est pas atteint ou si la méthodologie à suivre n'est pas respectée, une déviation ou non-conformité est alors ouverte (voir § 1.5.7).

Les tests sont réalisés selon une logique d'enchaînement défini dans le protocole qui détermine s'ils sont indépendants ou s'ils doivent s'enchaîner. Par exemple, il peut ne pas être autorisé de réaliser un test avant qu'un autre le soit entièrement, si le résultat du second est influencé par le résultat du premier test.

Lors de la réalisation et la vérification des tests, les testeurs et vérificateurs (techniques et qualités) complètent ces fiches en respectant les bonnes pratiques de la documentation décrites dans les BPF et selon les procédures propres à l'entreprise.

- « les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile » (1), le crayon à papier par exemple n'est donc pas autorisé,
- « les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée » (1). Il n'est donc pas permis de pré-remplir le test ou au contraire de le compléter à postériori, ni d'utiliser un brouillon pour recopier les résultats,
- « toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté » (1). C'est notamment la marche à suivre si une erreur lors du renseignement d'un test a lieu, comme par exemple un résultat de calcul erroné.

Si les fiches de tests vierges sont associées au protocole de qualification, une fois complétées lors de la réalisation des tests, elles sont alors associées au rapport de qualification.

1.5.6. Les rapports de Qualification



Suite à la réalisation des tests et pour chacune des étapes de qualification, un « **rapport** » de qualification est rédigé. Ce rapport permet de conclure sur le statut de l'état qualifié du système (conforme, non-conforme) et pour quelle plage d'utilisation. De nombreuses informations sont présentes dans ce document. En effet, les rapports de qualification permettent de tracer les conclusions de la qualification du système en question. Tout comme les protocoles, les rapports sont des documents permettant de justifier la conformité du système, par exemple en cas d'audit ou inspection par des tiers ou autorités réglementaires compétentes.

Ces rapports contiennent ainsi plusieurs éléments essentiels à leurs compréhension et notamment : (3)

- un nom et un numéro d'identification unique par rapport,
- un rappel de l'objectif de la qualification, son périmètre de réalisation, le système qualifié,

- un historique des précédentes qualifications, le cas échéant,
- les résultats des tests et une analyse de ceux-ci,
- un récapitulatif des déviations, non-conformités et évènements non prévus survenus durant la phase de qualification ainsi que leurs impacts sur celle-ci,
- une conclusion sur la conformité de la phase de qualification, sa plage d'utilisation et de restriction le cas échéant, ainsi que toute recommandation à la suite de l'évaluation des tests et évènements survenus
- une autorisation de passage à la phase suivante (QI → QO → QP → Validation/Production).

De même que pour tout document de qualification, ces rapports doivent être approuvés par le personnel compétent.

1.5.7. La gestion des déviations / non-conformités



Comme évoqué précédemment, des « **déviations ou non-conformités »** sont ouvertes lors de la réalisation des fiches de tests en cas de résultats non conformes aux spécifications ou de non-respect des méthodologies décrites. Elles sont résumées dans les rapports de qualification. De même, « tout changement significatif au protocole approuvé pendant son exécution, (par exemple, concernant des critères d'acceptation, des paramètres de fonctionnement, etc.), doit être documenté comme une déviation et justifié selon une approche scientifique » (1).

La gestion des déviations ou non-conformités rencontrées durant les phases de qualification est nécessaire pour statuer sur l'état de la qualification du système. Cette gestion peut prendre le formalisme d'une fiche comprenant plusieurs éléments et notamment :

- une référence au rapport et test de qualification concerné,
- une description précise de la déviation ou non-conformité,
- une analyse de l'impact de la déviation ou non-conformité sur le test en question, le système en cours de qualification et la qualification elle-même,
- l'identification de la cause racine de la déviation ou non-conformité,

- la définition des actions correctives à réaliser pour résoudre la déviation ou non-conformité, ainsi que le cas échéant, la définition des actions préventives à mettre en place pour éviter leur répétition,
- l'approbation du plan d'actions correctives et/ou préventives,
- la réalisation, vérification et approbation des actions réalisées et mises en place.

L'identification de la cause racine de la déviation ou non-conformité est donc primordiale afin de définir le meilleur plan d'action et éviter une répétition de celle-ci lors d'une prochaine qualification. En effet, si la cause identifiée n'est qu'une cause intermédiaire, la répétition de la déviation ou non-conformité n'est pas exclue.

Plusieurs outils existent pour identifier la cause racine et résoudre le problème. Il peut notamment être utilisé :

- le diagramme 5M ou diagramme d'Ishikawa ou diagramme en arêtes de poisson ou diagramme de causes et effets,
- le QQOQCCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi) ou méthode du questionnement,
- la méthode des 5P ou méthode des 5 Pourquoi.

Le diagramme 5M est un outil conçu par Kaoru Ishikawa (1915 – 1989). Il permet de représenter graphiquement et d'analyser les grandes catégories de causes pour parvenir à un effet particulier, c'est-à-dire la déviation ou non-conformité dans ce cas précis, afin de résoudre le problème. Les causes sont regroupées en 5 catégories qui commencent toutes par la lettre M, d'où le nom du diagramme des 5M. Ces 5 catégories sont les suivantes : Matières, Matériel, Méthodes, Milieu et Main-d'œuvre auxquelles est parfois ajouté une sixième catégorie voire d'avantage, parlant alors des 6M, 7M… : Mesure, Maintenance, Moyens financiers, Management... (14)

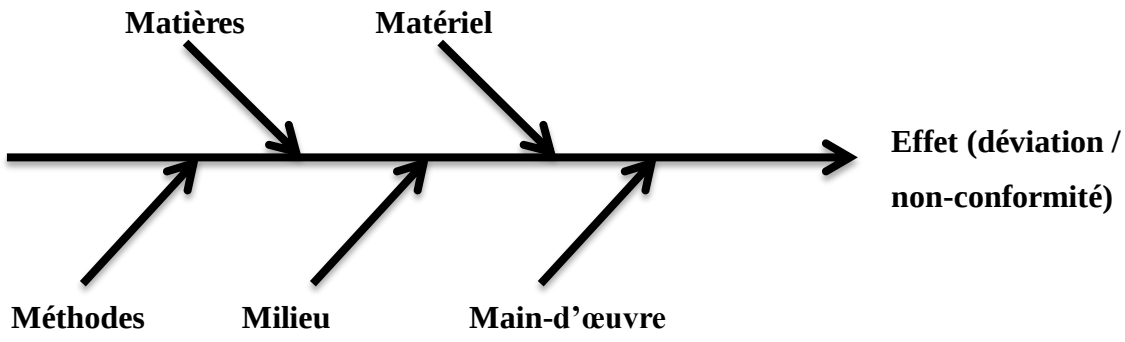


Figure 10 : Représentation du diagramme des 5M

Le QQOQCCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi) ou méthode du questionnement est un outil d'aide à la résolution de problèmes comportant une liste quasi exhaustive d'informations sur la situation. Une application simple de cette méthode peut se traduire par une liste de réponse aux questions suivantes : (15)

- Quoi : objet, action, phase, opération…
- Qui : personnel, clients, fournisseurs…
- Où : lieu, service, distances…
- Quand : jour, nuit, moment, durée, fréquence…
- Comment : méthodes, manières, procédés, fournitures, transports…
- Combien : coût, moyens, ressources…
- Pourquoi : définir le but, la finalité…

La méthode des 5P ou méthode des 5 Pourquoi a été développée par Taiichi Ohno (1912 –1990). Elle permet d'identifier les causes profondes d'un phénomène observé, c'est-à-dire la déviation ou non-conformité rencontrée. Cette méthode consiste à poser 5 fois de suite la question pourquoi afin d'arriver au résultat souhaité. Cette technique très simple est très utilisée pour la résolution de problème (16).

En fonction de la déviation, la cause racine peut être identifiée après 3 ou 4 « Pourquoi ? » successif. Par exemple, dans le cadre d'un document non joint en annexe d'un test, après s'être posé 5 fois la question « Pourquoi ? », la cause racine est identifiée.

- 1- Pourquoi le document n'est pas joint en annexe ?
    - Car il n'est pas disponible
- 2- Pourquoi le document n'est pas disponible ?
    - Car le fournisseur ne l'a pas transmis
- 3- Pourquoi le fournisseur n'a pas transmis le document ?
    - Car le document n'a pas été demandé au fournisseur
- 4- Pourquoi le document n'a pas été demandé au fournisseur ?
    - Car le document n'avait pas été identifié lors de l'établissement du cahier des charges et accord technique avec le fournisseur
- 5- Pourquoi le document n'a pas été identifié lors de l'établissement du cahier des charges et accord technique avec le fournisseur ?
    - Car il n'existe pas de liste générique récapitulant les documents type à transmettre par le fournisseur dans le cadre d'une qualification type d'un système

Une fois toutes les déviations ou non-conformités résolues, la phase de qualification peut être terminée et le rapport de qualification rédigé et approuvé pour autoriser la prochaine étape de qualification. Dans le cas où une déviation ou non-conformité n'est pas entièrement traitée, il peut néanmoins être possible d'autoriser le passage à l'étape suivante dans le cas où « une évaluation documentée confirmant l'absence d'incidence significative sur l'activité suivante » existe (1).

1.6. Les Données

De par la documentation et la réalisation des tests de qualification présentés précédemment, de nombreuses « **données »** sont générées et utilisées au cours de la Qualification. La gestion du risque devant être appliquée tout au long du cycle de vie du médicament, « des vérifications appropriées doivent être intégrées dans les activités de qualification et validation pour garantir l'intégrité de toutes les données obtenues » (1).

Ces bonnes pratiques documentaires **d'intégrité des données** – ou *Data Integrity* en anglais – sont également essentielles dans le domaine pharmaceutique, et les opérations de Qualification n'en sont pas exclues

Pour expliquer ce qu'est l'intégrité des données, l'approche **ALCOA/ALCOA+** est généralement utilisée. Cette approche est applicable aussi bien pour les données papiers que pour les données électroniques. ALCOA est un acronyme anglais pour : « *Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate* » ; et ALCOA + désigne une version élargie de cette approche en ajoutant « *Complete, Consistent, Enduring, Available* ».

Le tableau suivant, extrait et traduit du Guide sur l'intégrité des données du Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) reprend et explique ses différents termes ALCOA/ALCOA+ (17).

Tableau I: Définition du terme ALCOA/ALCOA+[17]

Elément d'intégrité des données	Exigence
« ***Attributable*** » ➔ **Attribuable**	Il **doit être possible d'identifier** l'individu ou le système informatique qui a effectué une tâche enregistrée et le moment où cette tâche a été effectuée. Ceci s'applique également à toute modification apportée aux enregistrements, comme les corrections, les suppressions, et les changements pour lesquels il est important de savoir qui a effectué un changement, quand et pourquoi.

Elément d'intégrité des données	Exigence
« ***Legible*** » ➔ **Lisible**	Tous les documents doivent être lisibles - les informations **doivent être lisibles et sans ambiguïté** afin d'être compréhensibles et utiles. Cela s'applique à toutes les informations qui devraient être considérées comme complètes, y compris tous les enregistrements ou entrées originaux. Lorsque la nature "dynamique" des données électroniques (possibilité de recherche, d'interrogation, de tendance, etc.) est importante pour le contenu et la signification du document, la possibilité d'interagir avec les données au moyen d'une application appropriée est importante pour la "disponibilité" du document.
« ***Contemporaneous*** » ➔ **Extemporanée**	Les preuves d'actions, d'événements ou de décisions **doivent être enregistrées au moment où ils se produisent**. Cette documentation doit servir d'attestation précise de ce qui a été fait, ou de ce qui a été décidé et pourquoi, c'est-à-dire ce qui a influencé la décision à ce moment-là.
« ***Original*** » ➔ **Originale**	Le document original peut être décrit comme **la première capture de l'information**, qu'elle soit enregistrée sur papier (statique) ou électroniquement (généralement dynamique, selon la complexité du système). Les informations qui sont initialement capturées dans un état dynamique doivent rester disponibles dans cet état.
« ***Accurate*** » ➔ **Précise / Exacte**	Pour être exacts, les enregistrements **doivent représenter fidèlement les faits**. La garantie de l'exactitude des enregistrements est obtenue grâce à de nombreux éléments d'un système de qualité pharmaceutique robuste. Il peut s'agir : - des facteurs liés à l'équipement tels que la qualification, l'étalonnage, la maintenance et la validation informatique. - des politiques et des procédures pour contrôler les actions et les comportements, y compris les procédures d'examen des données pour vérifier l'adhésion aux exigences des procédures. - la gestion des écarts, y compris l'analyse des causes profondes, les évaluations d'impact et les CAPA - un personnel formé et qualifié qui comprend l'importance de suivre les procédures établies et de documenter ses actions et ses décisions. Ensemble, ces éléments visent à garantir l'exactitude des informations, y compris des données scientifiques, qui sont utilisées pour prendre des décisions critiques sur la qualité des produits.
« ***Complete*** » ➔ **Complète**	**Toutes les informations qui seraient critiques pour recréer un événement** sont importantes pour essayer de comprendre l'événement. Il est important que les informations ne soient pas perdues ou supprimées. Le niveau de détail requis pour qu'un ensemble d'informations soit considéré comme complet dépend de la criticité des informations. Un enregistrement complet des données générées électroniquement comprend les métadonnées* pertinentes
« ***Consistent*** » ➔ **Consistante / Cohérente**	Les informations **doivent être créées, traitées et stockées de manière logique et avec une cohérence définie**. Cela comprend les politiques ou les procédures qui aident à contrôler ou à normaliser les données (par exemple, l'ordre chronologique, les formats de date, les unités de mesure, les méthodes d'arrondi, les chiffres significatifs, etc.)

Elément d'intégrité des données	Exigence
« ***Enduring*** » ➔ **Durable / Pérenne**	Les documents **doivent être conservés** de manière à ce qu'ils existent **pendant toute la période** au cours de laquelle ils pourraient être nécessaires. Cela signifie qu'ils doivent rester intacts et accessibles en tant que documents indélébiles/durables tout au long de la période de conservation des documents.
« ***Available*** » ➔ **Disponible**	Les dossiers **doivent être disponibles** pour examen **à tout moment pendant la période** de conservation requise, **accessibles** dans un **format lisible** à tout le personnel concerné qui est responsable de leur examen, que ce soit pour des décisions de rejet de routine, des enquêtes, des tendances, des rapports annuels, des audits ou des inspections.

*<u>*Métadonnées* :</u>

- *Données internes qui décrivent les attributs d'autres données, et fournissent un contexte et une signification. En général, il s'agit de données qui décrivent la structure, les éléments de données, les interrelations et d'autres caractéristiques des données. Les métadonnées permettent également d'attribuer les données à un individu (ou, si elles sont générées automatiquement, à la source de données originale). Les métadonnées font partie intégrante du document original. Sans le contexte fourni par les métadonnées, les données n'ont aucune signification* (17).
- *Par exemple, la date et le nom de la personne qui accompagne une donnée manuscrite sont des métadonnées.*

L'annexe II présente une mise en application de ces termes avec un exemple concret adapté à la qualification des locaux.

Cette notion d'intégrité des données n'est pas récente et l'approche ALCOA remonte aux années 1990 et continue dans les années 2000 via les « Warning Letters » émises par la Food and Drug Administration américaine (FDA). Cependant ces notions sont de plus en plus présentes et mises en avant de par la multiplication des systèmes informatisés par lesquels transitent les données (18).

Les bonnes pratiques d'intégrité des données participent ainsi à donner de la « confiance dans la robustesse des décisions pharmaceutiques et font partie intégrante du système qualité. Les risques d'altération des données doivent être pilotés au même titre que les risques sur les produits, car la qualité d'un produit pharmaceutique est étroitement liée à la qualité de ses enregistrements de traçabilité » (18).

Une section entière du Guide sur l'intégrité des données du PIC/S traite de l'influence organisationnelle et du comportement du personnel pour la réussite de la gestion de l'intégrité des données. « La sensibilisation des personnels, leur protection vis-à-vis de "pressions" qui pourraient

intervenir pour les pousser à falsifier des données, est un point nécessaire à maîtriser » (19). Pour cela, « il importe donc de :

- considérer la mise en place de la Data Integrity au sein d'une organisation comme un programme directement sponsorisé par les plus hautes responsabilités de l'entreprise,
- organiser les actions pour que les collaborateurs soient des participants actifs à l'intégrité des données,
- mettre en place les actions de formations adéquates pour les former sur l'importance et la fragilité des données aussi bien que sur des concepts clés, comme la signature électronique, la traçabilité des opérations sur les données (ex : modification, suppression), les revues d'audit trail,
- ne pas oublier d'établir des moyens de revue, de contrôle et de correction pour se réadapter » (19).

En effet, « les inspecteurs et auditeurs attendent clairement que cette volonté soit l'expression d'une culture d'entreprise permettant de garantir que des mesures frauduleuses d'altération des données ne puissent pas intervenir » (19). Les opérations de Qualification doivent donc respecter cette approche avec les données générées durant toutes les étapes de qualification.

1.7. Les locaux

Comme présenté précédemment, la Qualification comprend plusieurs étapes et fait appel à de nombreux documents. Elle utilise et génère de nombreuses données dont leur intégrité est primordiale pour apporter la confiance recherchée dans ces opérations de qualifications ainsi qu'auprès des utilisateurs finaux des produits fabriqués.

Lorsqu'on parle de **qualification des locaux**, il existe un vocabulaire très varié pour désigner les locaux. La série de norme ISO 14644 parle de « **salles propres** et environnements maîtrisés apparentés ». Elle définit une salle propre comme étant une « salle dans laquelle la concentration en nombre de particules en suspension dans l'air est maîtrisée et classée, et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce » (20).

Parmi le vocabulaire utilisé pour désigner ces locaux, on retrouve : salle propre, salle blanche, zone à atmosphère contrôlée (ZAC), zone à environnement ou empoussièrement contrôlé (ZEC), zone à contamination contrôlée (ZCC), salle ou bloc stérile, cleanroom…

Les locaux peuvent également être nommés selon leur fonction ou l'activité réalisée dans celui-ci, par exemple : zone de production, zone de conditionnement, zone de stockage, laboratoire de contrôle, laverie, couloir, sas, chambre de réfrigération ou de congélation…

La fonction d'une salle est donc primordiale pour définir le niveau requis d'exigence en termes de qualification et de suivi de routine. La prochaine partie de cette thèse traitera sur le pourquoi et comment qualifier des locaux, ainsi que les suivis post-qualification pour maintenir l'état qualifié des locaux.

2. Pourquoi et comment qualifier des locaux ?

2.1. Histoire des Salles propres à travers ses principaux référentiels

La notion de « salle propre » débute avec la problématique de l'empoussièrement. C'est ainsi que la définition d'une salle propre donnée par l'ISO 14644 fait référence à une concentration de particules en suspension dans l'air.

Il faut remonter à la moitié du 20ème siècle pour que la poussière devienne une préoccupation de l'armée des Etats-Unis d'Amérique. En effet, lors de guerre de Corée, les radars n'ont été que peu disponibles en raison de la détérioration des pièces mécaniques par des poussières parasites. De plus, avec l'avancée technologique, de plus en plus de composants tels que les gyroscopes miniatures, roulements à billes miniatures ou contacts électriques sont inopérants à cause de fines poussières. Toujours pour des besoins de l'armée, il a été nécessaire de développer une « production hors poussière ». Ainsi, la première salle blanche à écoulement laminaire mur-mur est inaugurée en 1960. En parallèle, ce paramètre poussière est mieux maîtrisé dans les salles blanches classiques à écoulement turbulent (21).*(Voir l'annexe I pour une visualisation schématique des différents écoulements d'air).*

Plusieurs normes, standards et guides de référence introduits ci-après, ainsi que les BPF/GMP (Good Manufacturing Practices) s'empareront du sujet des locaux et des particules présentes dans ces derniers à travers leurs révisions successives.

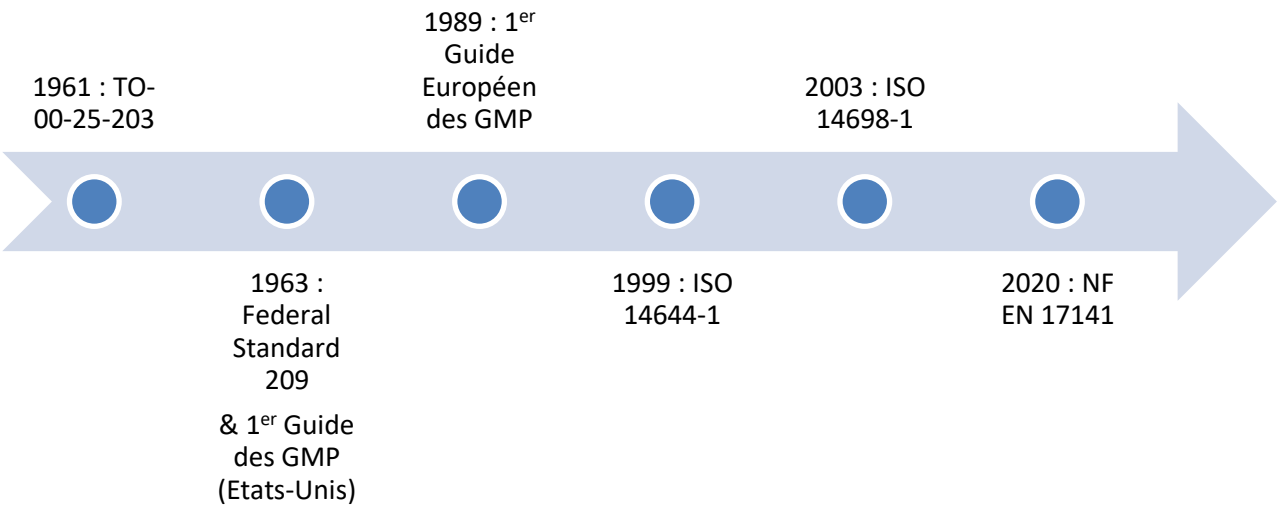


Figure 11 : Quelques référentiels abordant les salles propres

Afin de classer la propreté des salles blanches, des limites de concentration de particules en fonction de leur taille à respecter sont alors proposées dans un standard à destination première de l'armée de l'air américaine en 1961 : le « TO-00-25-203 Standards and guidelines for the design & operation of clean rooms and supplemental devices ». Cette problématique de la poussière n'étant pas limitée à l'armée mais touchant également l'industrie privée, une norme est alors élaborée : le « Federal Standard 209 » dont la première version est publiée en 1963. Ce Standard puis cette norme fournissent des informations pour la conception et l'utilisation des salles blanches. (21)

Le « Federal Standard 209 » fournit également des vitesses d'air à respecter pour les écoulements laminaires. *(Voir § 2.5.7 pour le test des vitesses d'air et l'annexe I pour une visualisation schématique des différents écoulements d'air).* Cette norme devient un succès international qui se poursuivra avec ses diverses révisions dont la première a eu lieu en 1966 jusqu'à sa dernière révision en 1992 qui fut abrogée en 2001 au profit de la série de normes ISO 14644 (dont la première version date de 1999). Parmi les évolutions du « Federal Standard 209 », on notera dans sa première et deuxième révision, la prise en compte de la biocontamination des salles blanches lorsqu'elle est justifiée, notamment celle de l'air. Cependant, dans les révisions postérieures, ce critère est supprimé au profit de textes spécialisés pour ce paramètre microbiologique qui seront les bases des normes ISO 14698 datant de 2003 (traitant de la maîtrise de la biocontamination) (21). Ces normes ISO 14698 seront elles-mêmes remplacées en Europe par la norme 17141 en 2020.

Quant à la partie IV des BPF, elle fait référence à la série de norme ISO 14644 pour la qualification de ses zones d'atmosphères contrôlées (1). Ces normes ISO 14644, dédiées aux salles propres et aux environnements maîtrisés apparentés, seront plus profondément abordées dans les parties suivantes de cette thèse.

2.2. Aspects réglementaires, normes et guides de références pour la qualification des locaux

Le besoin de maîtriser son environnement de production vis-à-vis des « poussières », plus communément appelées « particules », est un enjeu concernant de nombreux domaines d'activités dont l'industrie pharmaceutique fait partie. La construction et la maîtrise des salles propres remontent ainsi à la moitié du 20ème siècle comme exposé dans la partie précédente.

En parallèle de la maîtrise de son environnement, des guides de bonnes pratiques ont été établis. Pour en citer quelques-uns : les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ou GMP), les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) ou encore les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). Ces guides font mention de l'importance d'avoir un local à environnement maîtrisé.

Le principe des locaux énoncés dans le chapitre 3 de la partie I des BPF est ainsi retrouvé dans le chapitre 3 des BPDG. « Les locaux doivent être conçus ou adaptés de manière à assurer le maintien des conditions de stockage requises. Ils doivent être en bon état, correctement sécurisés, et leur capacité suffisante pour permettre de stocker et de manipuler les médicaments en toute sécurité. Les espaces de stockage doivent être éclairés de manière adéquate pour permettre d'accomplir toutes les opérations de manière correcte et sûre » (22).

Ces guides peuvent faire référence à d'autres normes ou textes de loi. Ainsi, dans les BPP, les locaux doivent être « adaptés aux opérations effectuées et sont conformes aux dispositions précisées dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (Chapitre "Locaux et matériels" § 3.3.4.) et, pour les officines de pharmacie, dans le CSP (article R.5125-10) » (23). Les BPF font référence à plusieurs reprises aux normes ISO 14644, tel que dans l'extrait suivant : « les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être classés conformément à la norme ISO 14644-1 » (1). La classification des locaux sera détaillée dans la partie suivante de cette thèse.

L'approche de la validation, quant à elle, s'est également développée à partir de la seconde moitié du 20ème siècle. Le premier guide des GMP remonte ainsi en 1963 aux Etats-Unis mais la validation n'y est pas encore mentionnée. En 1987, la FDA publie une première directive générale relative aux principes de validation du procédé "Guideline on General Principles of Process Validation". Il faudra attendre les années 90 pour que la validation soit intégrée aux GMP. En janvier 2011, est publiée la nouvelle directive liée au « Process Validation: General Principles and Practices » (24).

Concernant les documents équivalents pour l'Europe, c'est seulement en 1989 que la première version des BPF est publiée, soit plus de vingt ans après celle des Etats-Unis. C'est en 2001 que les BPF intègrent l'annexe 15 relative à la qualification et validation, qui a été mise à jour en 2015. En 2016, l'European Medicines Agency (EMA), l'Agence Européenne des Médicaments, publie la directive sur la validation des procédés pour les produits finis (25). Plus récemment, en 2017, la révision de l'annexe 1 des BPF relative à la fabrication de médicaments stériles a été publiée pour

consultation par l'EMA, la PIC/S et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), puis une nouvelle révision de cette annexe 1 pour consultation a eu lieu en 2020 (26).

Si les textes cités précédemment donnent les lignes directives et certains éléments à respecter, ils ne traitent pas spécifiquement ou exclusivement de la qualification des locaux. Les premières normes internationales dédiées aux salles propres remontent néanmoins à deux décennies. En 1999, la partie 1 de la norme ISO 14644 est publiée. Aujourd'hui, les normes ISO 14644 sont constituées de près d'une vingtaine de partie et sont devenues une référence internationale. Le tableau suivant présente le domaine d'application des différentes parties des normes ISO 14644.

Tableau II : Les différentes parties de la norme ISO 14644 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés

Partie de la norme ISO 14644	Titre	Etat actuel
14644-1	Partie 1: Classification de la propreté particulaire de l'air	1ère Edition : 1999 (annulée) 2nd Edition : 2015 (publiée)
14644-2	Partie 2: Surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulaire de l'air	1ère Edition : 2000 (annulée) 2nd Edition : 2015 (publiée)
14644-3	Partie 3: Méthodes d'essai	1ère Edition : 2005 (annulée) 2nd Edition : 2019 (publiée)
14644-4	Partie 4: Conception, construction et mise en fonctionnement	1ère Edition : 2001 (publiée) Dernier examen en 2016 2nd Edition : En projet
14644-5	Partie 5: Exploitation	1ère Edition : 2004 (publiée) Dernier examen en 2018
14644-6	Partie 6: Vocabulaire	1ère Edition : 2007 (annulée en 2014)
14644-7	Partie 7: Dispositifs séparatifs (postes à air propre, boîtes à gants, isolateurs et mini-environnements)	1ère Edition : 2004 (publiée) Dernier examen en 2013
14644-8	Partie 8: Classification de la propreté chimique de l'air	1ère Edition : 2006 (annulée) 2nd Edition : 2013 (publiée) 3ème Edition : En projet
14644-9	Partie 9: Classification de la propreté des surfaces par la concentration de particules	1ère Edition : 2012 (publiée) 2nd Edition : En projet
14644-10	Partie 10: Classification de la propreté chimique des surfaces	1ère Edition : 2013 (publiée) 2nd Edition : En projet
14644-11	Non-Applicable	Non-Applicable
14644-12	Partie 12: Spécification de la propreté de l'air en fonction de la concentration des nanoparticules	1ère Edition : 2018 (publiée)

Partie de la norme ISO 14644	Titre	Etat actuel
14644-13	Partie 13: Nettoyage des surfaces afin d'obtenir des niveaux de propreté par rapport aux classifications particulaire et chimique	1ère Edition : 2017 (publiée)
14644-14	Partie 14: Évaluation de l'aptitude à l'emploi des équipements par la détermination de la concentration de particules en suspension dans l'air	1ère Edition : 2016 (publiée)
14644-15	Partie 15: Évaluation de l'aptitude à l'emploi des équipements et des matériaux par la détermination de la concentration chimique aéroportée	1ère Edition : 2017 (publiée)
14644-16	Partie 16: Efficacité énergétique dans les salles propres et les dispositifs séparatifs	1ère Edition : 2019 (publiée)
14644-17	Partie 17: Applications de taux de dépôt de particules	1ère Edition : 2021 (publiée)
14644-18	Non-Applicable	1ère Edition : En projet

Ces séries de normes ISO 14644 traitent ainsi de différents domaines des « salles propres et environnements maîtrisés apparentés ». La première partie classifie la propreté particulaire de l'air. La partie 4 sera utilisée pour la conception, construction et mise en fonctionnement des salles propres, tandis que pour leur exploitation, ce sera la partie 5. Concernant les méthodes d'essai pour le fonctionnement des salles propres, celles-ci se retrouvent dans la partie 3. La surveillance du maintien des performances des salles propres pour la propreté particulaire est indiquée en partie 2. Enfin, pour citer une dernière partie, l'efficacité énergétique dans les salles propres est traitée dans la partie 16. Cette dernière traite de la conception, de l'exploitation et de la maintenance des salles propres afin de réduire leur consommation énergétique. Concernant la qualification des locaux, la partie 3 avec les différents essais que l'on peut réaliser pour vérifier le fonctionnement d'une salle propre, et la partie 1 classifiant les salles propres, seront présentées dans la suite de la présente thèse.

L'importance d'un environnement maîtrisé est au-delà d'une simple obligation légale pour le secteur pharmaceutique en raison de la particularité qu'est le médicament et de son impact sur sa population cible. La qualification des locaux en industrie pharmaceutique ne répond pas à une réglementation unique et spécifique. Elle est comprise au travers des Bonnes Pratiques, nécessaire à la validation, nécessaire à l'exploitation des établissements pharmaceutiques. En France, le Code

de la Santé Publique (CSP) présente certaines dispositions réglementaires que les produits de santé, tel que le médicament, doivent respectées. L'ANSM est, au niveau français, « l'acteur public qui permet, au nom de l'État, l'accès aux produits de santé en France et qui assure leur sécurité tout au long de leur cycle de vie » (27). Au niveau Européen, l'agence en charge est l'EMA. Chaque pays ou presque possède sa propre agence, par exemple aux Etats-Unis, il s'agit de la FDA.

2.3. Classifications des locaux

En raison de la diversité des types de locaux que l'on peut retrouver dans un établissement pharmaceutique (salles de production, de conditionnement, de stockage, les laboratoires d'analyses/contrôle qualité), de la diversité d'utilisation de ces locaux, du risque de contamination particulaire du produit par l'environnement ou au contraire du risque de contamination du personnel par le produit, ainsi que de par le niveau de propreté particulaire recherché, une classification en fonction de la concentration particulaire dans l'air a été proposée.

Ainsi, en 1961, le standard TO-00-25-203 propose 4 classes de propreté croissante pour les salles propres, avec des limites de concentration en particules à ne pas dépasser selon leur taille. En 1963, le « Federal Standard 209 » propose à son tour 3 classes de propreté pour les salles propres avec des seuils différents de ceux du TO-00-25-203. Avec les avancées technologiques permettant de mesurer plus précisément les particules de petites tailles contenues dans l'air, et l'avantage de l'utilisation des unités métriques plutôt que les unités anglo-saxonnes, l'ISO 14644 a proposé une classification internationale des salles propres selon 9 classes différentes. (21)

La dernière classification proposée par l'ISO 14644 est établie dans la 1ère partie de la série de norme datant de sa seconde révision en 2015. Le tableau ci-après, extrait de cette norme, présente pour chacune des 9 classes dites « ISO » la concentration maximale autorisée pour différentes tailles de particules.

Tableau III : Classes ISO de la propreté particulaire de l'aire [20]

Numéro de classe ISO (N)	Concentrations maximales admissibles (particules/m³) en particules de taille égale ou supérieure à celles données ci-dessous[a]					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
1	*10*[b]	d	d	d	d	e
2	100	*24*[b]	*10*[b]	d	d	e
3	1 000	237	102	*35*[b]	d	e
4	10 000	2 370	1 020	352	*83*[b]	e
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9g	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

[a] Toutes les concentrations données dans le tableau sont cumulées. Par exemple, pour la classe ISO 5, les 10 200 particules indiquées à 0,3 µm incluent toutes les particules de tailles égales ou supérieures à cette taille.

[b] Ces concentrations conduiront à prélever des volumes importants aux fins de classification. La procédure de prélèvement séquentiel peut être appliquée, voir l'Annexe D.

[c] Les concentrations maximales admissibles ne s'appliquent pas dans cette partie du tableau car elles sont très élevées.

[d] Les limites du prélèvement et les limites statistiques sur ces faibles concentrations rendent la classification inappropriée.

[e] Les limites des mécanismes de prélèvement, dues à la fois aux faibles concentrations et au prélèvement de particules de tailles supérieures à 1 µm, rendent la classification inappropriée à cause des particules potentiellement non mesurées car retenues à l'intérieur du système de prélèvement.

[f] Pour réaliser une classification à cette taille de particules, pour la classe ISO 5 on peut adapter le descripteur macroparticules M en l'associant à au moins une autre taille de particules (voir Annexe C.7).

[g] Cette classe est uniquement applicable pour l'état en activité.

Concernant, le secteur pharmaceutique et assimilé, les salles propres sont généralement représentées par les classes ISO 5 à ISO 8 d'après la norme ISO 14644-1, ainsi que par les classes A à D d'après les BPF.

En plus de la taille des particules, la classification des salles propres dépend également de son état d'occupation au moment des mesures. Trois différents états d'occupation sont retrouvés et définis par l'ISO 14644 :

- l'état après construction : la salle propre est « achevée, avec toutes les servitudes connectées et en fonctionnement, mais hors présence des équipements, du mobilier, des matières de production et des personnes »,
- l'état « au repos » : la salle propre est « achevée, et les équipements sont installés et en fonctionnement selon un mode convenu, mais hors présence des personnes »,
- l'état « en activité » : la salle propre « fonctionne selon le mode prescrit avec les équipements en fonctionnement ainsi qu'avec l'effectif spécifié présent » (20).

La définition de ces états d'occupation des salles peut varier selon le choix retenu de l'entreprise concernant l'état « au repos » et le fonctionnement des équipements. Ainsi à l'état « au repos », les équipements sont seulement présents, installés et connectés le cas échéant, mais à l'arrêt. Le fonctionnement des équipements ne sera alors retrouvé qu'à l'état d'occupation « en activité ». Cette définition peut correspondre à celle définie dans l'actuelle annexe 1 des BPF où le fonctionnement des équipements est bien indiqué pour l'état « en activité », mais où l'état « au repos » n'est présenté que comme celui « où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place, sans que les opérateurs soient à leur poste » (1). Il n'est pas fait mention de l'état de fonctionnement ou non des équipements. Dans la révision de l'annexe 1 des BPF en cours de consultation, il est explicitement précisé qu'à l'état « au repos », les équipements sont installés et prêts à fonctionner (28). Selon cet état d'occupation, la propreté particulaire de la salle recherchée correspond à une classe ISO plus ou moins stricte. Autrement dit, pour une salle donnée, à l'état « au repos », la propreté particulaire recherchée peut être associée à une spécification plus stricte que pour cette même salle à l'état « en activité ».

Concernant les mesures particulaires de l'air des salles propres, la norme ISO 14644 précise de les réaliser pour plus d'une taille particulaire, et qu'un taux d'au moins 1,5 fois distingue les tailles de particules choisies. Par exemple, il pourra être retenu de s'intéresser aux particules de tailles 0,5 et 5 µm. Ce sont précisément ces deux tailles de particules que recommandent de vérifier les BPF.

L'annexe 1 des BPF présente ainsi, pour les particules de tailles 0,5 et 5 µm à l'état d'occupation « au repos » et « en activité », un nombre maximal de particules autorisées correspondant à quatre classes de grade A, B, C et D.

Tableau IV : Concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air selon les BPF (1)

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

La classification des salles établies par les BPF diffère de celle de la norme ISO 14644-1 concernant le nombre maximal de particules autorisées pour une taille ≥ 5µm. Selon la classe, la limite autorisée d'après les BPF pour cette taille de particule peut être de 2900 ou de 29000, tandis que d'après la norme ISO 14644-1 pour l'équivalence de cette classe, la limite autorisée est de 2930 et 29300. De plus, la limite de 20 particules/m^3 n'est pas retrouvée avec la norme ISO 14644-1. A l'inverse, il n'y a pas d'équivalence de la classe ISO 6 dans les BPF. Cependant, des équivalences sont retrouvées comme dans le tableau suivant extrait de la partie IV des BPF.

Tableau V : Classification des salles selon les BPF et ISO 14644-1 pour les particules de taille 0,5 µm (1)

	Nombre maximal autorisé de particules d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm		
	Au repos (par m^3)	En activité (par m^3)	Classification ISO (au repos/en activité)
Classe			
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Non défini	8

Pour ces classes A, B C et D, les BPF donnent une définition plus précise concernant le type de salle propre pour la fabrication de médicaments stériles dans son annexe 1.

- la classe A : correspond aux salles 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 ».
- la classe B : correspond aux salles où sont réalisées « les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A ».
- les classes C et D : correspondent aux salles « destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles ». (1)

2.4. Appareils et instruments de mesure

Afin de mesurer la concentration en particules dans l'air pour définir la classe d'une salle propre, il est nécessaire d'avoir un appareil adéquat : le compteur de particules. Depuis la commercialisation des premiers compteurs de particules au milieu du 20ème siècle, leurs tailles et masses se sont réduites, et leurs précisions et performances se sont améliorées, notamment concernant les capteurs et le traitement des résultats avec calculs statistiques.

Que ce soit les compteurs de particules ou les autres appareils et instruments de mesures utilisés lors de la qualification, ils doivent garantir leurs résultats et donc être à minimum étalonnés à fréquence régulière ou être eux-mêmes qualifiés. Cette vérification, par exemple au travers de la vérification de la validité des certificats d'étalonnage, est intégrée à la qualification des locaux à chaque étape où un appareil ou instrument est utilisé. De plus, lorsqu'une formation ou une habilitation est nécessaire pour utiliser un appareil, cette vérification est également intégrée aux étapes de qualification.

Il est également important de vérifier que l'appareil en question répond aux exigences de précisions et de plage d'utilisation attendues. De plus, comme ces appareils génèrent des données (voir § 1.6 sur les données), il est important de garantir leur intégrité. Par exemple, si un appareil ne génère pas de rapport ou ticket de résultat papier ou électronique enregistrable, une seconde personne témoin du test double vérifie le résultat et le renseigne aussitôt. Les critères ALCOA/ALCOA+ doivent être respectés (voir Tableau I du § 1.6). Par exemple, les tickets de résultats générés par certains compteurs de particules le sont sur du papier thermique. Les données imprimées sur ce type de papier s'effacent avec le temps et la lumière, il est donc nécessaire de réaliser une copie des données pour garantir leur intégrité dans le temps.

Un point de vigilance concerne les appareils ou instrument utilisés dans le cadre d'une qualification, qui sont étalonnés à fréquence régulière mais dont la vérification n'est pas réalisée systématiquement avant et après utilisation. Que ce soit en raison du faible risque de dérive d'étalonnage de l'appareil et/ou en raison du coût que représente un étalonnage, la fréquence d'étalonnage des appareils peut être variable.

L'intervalle de ces étalonnages peut conduire à observer, dans le pire des cas, une dérive de l'appareil à postériori de son utilisation. Il est alors impossible de savoir si l'appareil était correctement étalonné au moment de la qualification ou si la dérive a eu lieu après la qualification

mais avant le nouvel étalonnage. Dans ce cas, il convient de prendre l'hypothèse d'une dérive avant utilisation, de réaliser une analyse d'impact de la dérive sur les résultats obtenus durant la qualification et de conclure si ces derniers restent acceptables ou s'ils sont remis en cause.

Ce suivi des appareils utilisés durant une étape de qualification et de leurs étalonnages requiert une gestion adéquate. La vigilance est d'autant plus importante lorsqu'un test de qualification n'est pas réalisé avec des appareils vérifiés directement par l'entreprise, ou lorsqu'un test est sous-traité à un prestataire utilisant ses propres appareils. Dans ce dernier cas, il convient d'intégrer au contrat d'intervention, la transmission d'information à l'entreprise de toute dérive constatée sur un appareil à postériori d'une utilisation de qualification avec son potentiel impact sur les résultats.

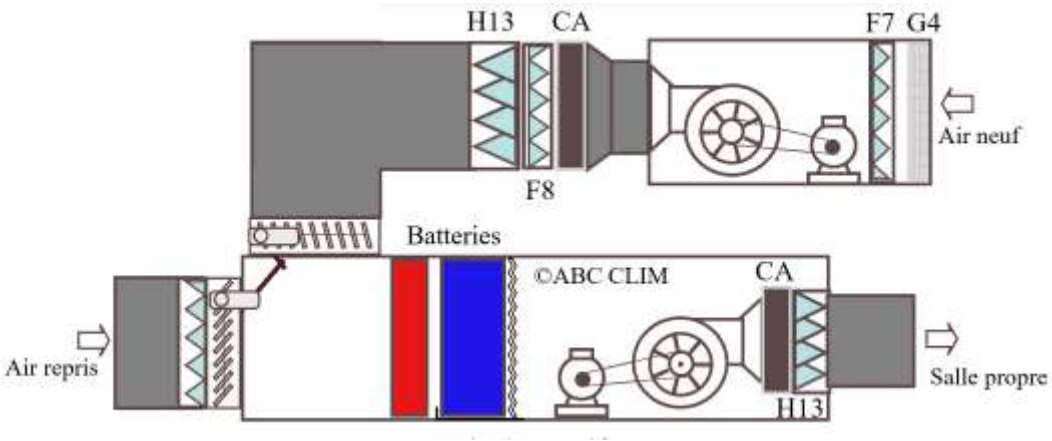
2.5. Tests de qualification des locaux

Si la classification des locaux repose sur la concentration maximale de particules en suspension dans l'air, la qualification des locaux dispose de plusieurs tests pouvant être réalisés afin de conclure sur un état qualifié et ainsi garantir la maîtrise de son environnement.

Le chapitre 3 de la partie I des BPF fournit des lignes directrices sur la manière dont les locaux « doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer » (1). La classification A, B, C et D fournit également d'autres précisions sur ce qui est attendu pour des locaux de ces classes. La norme ISO 14644-3 traite des méthodes d'essai pour le fonctionnement des salles propres « dans le but de satisfaire aux classifications de propreté de l'air et aux conditions maîtrisées associées » (29).

Les sous-parties suivantes de la thèse vont aborder les essais pouvant être classiquement réalisés lors de la qualification de locaux. Des descriptions plus précises sont retrouvées dans la norme ISO 14644-3 mais ne seront pas détaillées ici. Les essais suivants peuvent être réalisés à différents états d'occupation (après construction, au repos ou en activité) et à différentes étapes de qualification (QC, QI, QO, QP). Ils peuvent être accompagnés de spécifications précises, de recommandations ou de valeurs guides permettant de définir les critères d'acceptation des tests. Ils seront cités ci-après sans ordre de réalisation particulier (Voir § 2.6 abordant ce sujet).

Avant d'évoquer différents tests réalisables, une courte présentation des centrales de traitement d'air (CTA) est nécessaire. Les CTA sont des systèmes permettant le traitement, le renouvellement et l'extraction de l'air. Elles permettent d'apporter un air de propreté adéquate via le passage de l'air à travers des systèmes de filtration retenant les plus grosses particules. Elles sont notamment composées de batteries chaudes et froides afin de contrôler la température et l'hygrométrie dans la salle. Le ventilateur permet d'assurer la fonction débit/pression de l'air soufflé (30). Une CTA peut desservir plusieurs salles, cependant si la salle doit avoir un traitement d'air spécifique comme pour une animalerie, celle-ci doit avoir une CTA dédiée. C'est également le cas d'une chambre froide avec les groupes froids par exemple.



Légende : CA= Charbon actif ; G4, F7, F8, H13 = Filtres d'efficacité différente

Figure 12 : Représentation schématique d'une CTA [30]

2.5.1. Vérification particulaire de l'air

La vérification des particules en suspension dans l'air a déjà été introduite précédemment, avec la classification ISO et de grade A/B/C/D des salles propres. Le test peut être résumé en vérifiant la concentration des particules en suspension dans l'air à différents endroit dans la salle. Il peut être réalisé dans les trois états d'occupation. Des critères d'acceptations précis sont donnés selon la classe exigée ou recherchée. Cet essai visant à définir le niveau de particules présent dans l'air, il est nécessaire que la salle soit dans des conditions de propretés adéquates, ainsi ce test ne peut pas être réalisé à n'importe quel moment de la qualification.

Un point essentiel de cette vérification particulaire est la détermination du nombre de point de prélèvement à réaliser et la localisation de ces points de prélèvements. Le nombre de point de prélèvement à réaliser est fonction de la superficie de la salle en question. La norme ISO 14644-1

fournit un tableau du nombre minimum de point à prélever en fonction de la surface du local dont un extrait est présenté ci-dessous.

Tableau VI : Points de prélèvement en fonction de la surface de la salle propre [20]

Surface de la salle propre (en m^2) inférieure ou égale à	Nombre minimal de points de prélèvement
2	**1**
4	**2**
…	**…**
52	**10**
…	**…**
192	**21**
232	**22**
…	**…**

Concernant la localisation des points de prélèvements, la norme ISO 14644-1 précise, entre autre, de diviser la salle en surface égales du nombre de points de prélèvement à réaliser (20), les surfaces n'étant pas forcément de forme carrée et les points de prélèvements n'étant pas forcément positionnés au centre de chaque surface. Ce positionnement résulte de l'analyse de risque effectuée (31). Dans l'exemple d'une salle de 30 m², plusieurs découpages en 8 surfaces égales peuvent être représentés avec un positionnement différent des points. La figure suivante illustre ceci avec trois exemples de découpage et positionnement des points de prélèvements pour une même salle.

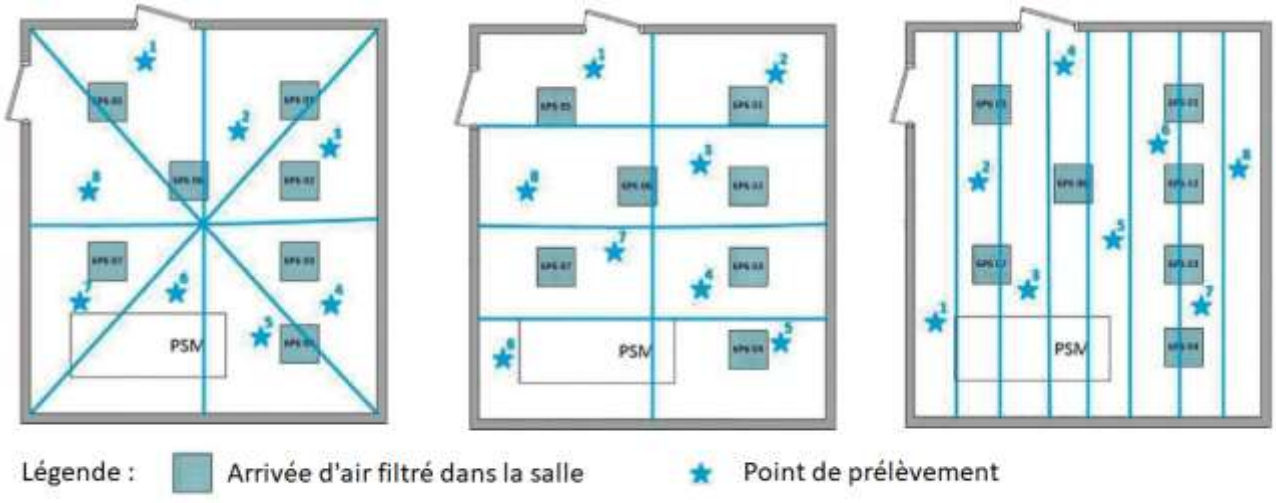


Figure 13 : Exemples de découpage pour une salle de 30 m² et positionnement des points de prélèvements [31]

Concernant la méthodologie, il convient de respecter un volume minimal d'air à prélever et un temps minimum de prélèvement afin d'être représentatif.

Il est possible d'effectuer plusieurs prélèvements d'un même point. Dans ce cas, la concentration moyenne du point devra être établie. Cela présente l'avantage de vérifier la stabilisation de la concentration de particules dans une même zone. L'inconvénient est que si la conformité du point est statuée sur la moyenne obtenue, une succession abusive de prélèvements pourrait conduire à un abaissement de la moyenne du point concerné et permettre d'obtenir un résultat moyen conforme mais proche de la limite maximale acceptable, alors que cette limite maximale pourrait être dépassée pour certains prélèvements (20,31).

2.5.2. Vérification microbiologique de l'air et des surfaces

Si la vérification particulaire s'intéresse aux particules présentes sans distinction des particules viables et non-viables, la vérification microbiologique s'intéresse, elle, aux particules viables présentes dans une salle propre. Les particules viables sont définies comme étant des particules comprenant un ou plusieurs micro-organismes vivants. Il est d'usage de dénombrer les particules viables en unité viable (une unité viable = une ou plusieurs particules viables). Lorsque le dénombrement est réalisé sur un milieu gélosé, il est d'usage d'appeler ces unités viables « Unités Formant Colonie (UFC) » (une UFC = une ou plusieurs unité viable) (32–34).

De façon similaire à la vérification particulaire de l'air, la vérification microbiologique de l'air et des surfaces est réalisée à différents endroits de la salle propre et des critères d'acceptation sont spécifiés selon la classe attendue de la salle. Le tableau ci-après, extrait des BPF, présente les limites acceptables de contamination microbiologique selon la classe d'une salle propre durant la qualification.

Tableau VII : Limites recommandées de contamination microbiologique selon la classe [(1)]

Classe	Échantillon d'air UFC/m^3	Boîtes de sédimentation (diamètre 90 mm) UFC/4 heures*	Gélose de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque
A**	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Certaines boîtes de sédimentation peuvent être exposées moins de 4 heures. Les limites indiquées dans le tableau s'appliquent également si les boîtes de sédimentation sont exposées moins de 4 heures. Ces boîtes doivent être exposées pendant toute la durée des opérations critiques et être changées lorsque cela est nécessaire au-delà de 4 heures.

** Il convient de noter que le résultat attendu pour la classe A est de 0 UFC ; tout résultat supérieur ou égal à 1 UFC doit donner lieu à une enquête.

Trois types de prélèvements microbiologiques différents sont présentés :

- les échantillons d'air : le principe est similaire à celui des prélèvements particulaire d'air. Il s'agit de faire circuler un volume d'air défini durant un temps défini à travers un collecteur d'air sur une gélose,
- les prélèvements de surface, à l'aide d'une gélose de contact : il s'agit de laisser la gélose au contact d'une surface durant un temps défini,
- et les prélèvements à l'aide de boîte de sédimentation : il s'agit de laisser une gélose exposée à l'air libre durant un temps défini.

A l'issue des prélèvements, les conditions de conservation, de transport et d'incubation sont essentiels afin d'obtenir des résultats pertinents. Ainsi, les principaux référentiels s'accordent aux conditions d'incubation suivantes : « 30-35 °C pendant 3 jours pour les bactéries et 20-25 °C pendant 5 jours pour les moisissures ». Le dénombrement microbiologique est effectué au bout de la durée d'incubation (35).

Tout comme la localisation des points de prélèvements particulaires de l'air, celui des prélèvements microbiologiques de l'air et des surfaces est primordiale afin d'avoir une représentation réelle de la contamination microbiologique présente dans la salle propre. La réalisation d'une analyse de risque s'avère ainsi nécessaire. Cependant, contrairement à la vérification particulaire, ni les BPF ni les normes ISO 14644 ou 14698 ne fournissent de nombre minimum de point à prélever. La

nouvelle norme européenne NF EN 17141, n'en fournit pas non plus pour l'opération de qualification, mais en donne pour la surveillance (monitoring de routine) (voir § 2.7).

Les résultats microbiologiques obtenus durant la qualification d'une salle seront pris en compte pour l'établissement du plan de surveillance microbiologique. Ainsi, lors de la qualification, la réalisation d'un nombre de prélèvements microbiologiques important permettra de définir les emplacements les plus à risques et ceux les mieux maîtrisés. Le plan de surveillance microbiologique en routine pourra alors comprendre moins de prélèvements que lors de la qualification et ciblera les points les plus critiques.

La vérification microbiologique durant la qualification d'une salle propre est à effectuer en activité afin d'être représentatif de l'état le plus à risque pour le produit. La réalisation de ce test à l'état au repos, sans activité humaine ni d'équipement en fonctionnement, fourni des informations sur le niveau de contamination microbiologique de base d'une salle propre. Si ce niveau de contamination en fonction de la classe de la salle, à l'état au repos, est déjà élevé, il s'avère judicieux de rechercher les causes racines et de le réduire. Tout comme, la concentration particulaire, la concentration microbiologique est dépendante des conditions de propreté de la salle. Un nettoyage adéquat est ainsi à réaliser avant d'effectuer cette vérification, mais ce nettoyage doit être réalisé selon les mêmes conditions et la même fréquence de nettoyage que lorsque la salle est utilisée en routine.

Enfin, contrairement aux autres tests de qualifications, les résultats microbiologiques ne sont pas obtenus immédiatement, en raison du temps d'incubation des prélèvements. Ce délai d'incubation doit être pris en compte dans la réalisation de la qualification. Afin de réduire au maximum ce qui peut s'apparenter à un « temps mort », la réalisation d'autres tests, l'analyse des résultats des autres tests déjà effectués et la préparation des étapes suivantes de la qualification peuvent être mises au profit durant cette période.

2.5.3. Vérification des pressions et différentiels de pression

La prévention d'une éventuelle contamination aéroportée d'une salle à une autre s'effectue également grâce à l'utilisation appropriée de sas et la mise en place de différentiel de pression entre les salles adjacentes. Une circulation d'air des salles de propreté plus élevée vers des salles adjacentes de propreté moins élevée permet de maintenir la qualité de l'air. Cette circulation d'air est possible grâce à un différentiel de pression positif entre des salles adjacentes de propreté plus

ou moins élevée. Au contraire, certaines salles adjacentes peuvent nécessiter une pression négative (dépression) en raison d'un risque bactériologique par exemple afin de contenir ce qui se trouve à l'intérieur de la salle pour ne pas que cela sort de celle-ci. Dans ce cas, ces salles à pression négative (dépression) doivent tout de même être entourées de salles à pression positive (surpression) (1).

Des salles de classes différentes adjacentes doivent présenter un écart de pression entre elles. Les valeurs guides de ces différentiels de pression sont de l'ordre de **10 à 15 Pa** (1).

La norme ISO 14644-3 fourni des éléments sur le type de manomètre pouvant être utilisé pour ces mesures de différentiel de pression, ainsi que sur la méthodologie de la mesure. Cette vérification peut être effectuée dans les trois états d'occupation d'une salle (29).

La mise en place de différentiel de pression pour la circulation de l'air des salles de propreté plus élevée vers les salles de propreté moins élevée crée ainsi une **cascade de pression**. Il est nécessaire de prendre en compte l'ensemble de cette cascade de pression lors de la conception des salles pour maintenir les différentiels de pression et obtenir des pressions absolues adéquates dans les salles de propreté les plus élevées.

La figure suivante est un exemple représentant des cascades de pressions de locaux de classe C, D et non-classé. Sur le même principe, l'intégration d'une salle de production de classe A et d'un couloir de circulation de classe B en lieu et place de ceux de classe C sur la figure 14 ci-après peut être possible. Il peut également exister des locaux adjacents de même pression, ce qui n'est pas représenté sur cette figure 14. De plus, l'auteur de cette figure a privilégié un écart de pression plus important entre des locaux de classe différente qu'entre ceux de même classe. Comme cité ci-dessus, les BPF recommandent un écart de 10 à 15 Pa entre des locaux adjacents de classe différente.

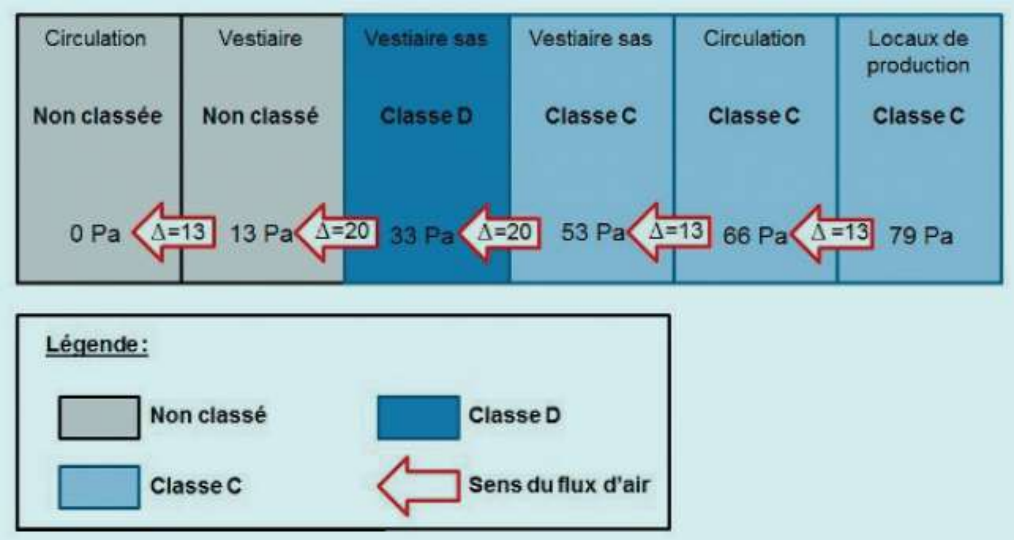


Figure 14 : Exemple de cascade de pression entre des salles adjacentes de propreté de plus en plus élevée [36]

Cet essai, en complément du test de récupération de la classe (voir § 2.5.12), peut aussi servir à établir la durée pendant laquelle les différentiels de pression peuvent rester hors des limites de spécifications sans justifier une analyse d'impact sur le produit (37).

2.5.4. Vérification de la température ambiante

La vérification de la température ambiante d'une salle est nécessaire lorsqu'un risque thermique est associé à un des produits présent en salle. Qu'il s'agisse de matière première, produit semi-fini ou fini, réactif, article de conditionnement… ; des conditions de conservation, de stockage ou d'utilisation peuvent imposer que la température ambiante de la salle ne dépasse pas certaines valeurs. Une salle de production, une salle de stockage ou une salle réfrigérante n'auront pas les mêmes exigences de tenu de la température vis-à-vis des produits présents.

La température ambiante d'une salle est également un élément à prendre en considération pour le confort du personnel. L'activité de la salle (avec son procédé de fabrication et ses équipements) et le type d'habillage du personnel sont à prendre en considération. Ceci afin de définir la température de consigne et l'étendue maximale de variation autorisée autour de cette température de consigne, autrement dit la définition d'une plage de température dans laquelle les variations de température n'affectent pas les produits. Par exemple, dans une salle propre, la température de consigne peut être de l'ordre de 21°C avec une variation de température autorisée de +/- 2°C (36).

La partie 4 de la norme ISO 14644, relative à la conception, construction et mise en fonctionnement d'une salle propre, introduit les principales pertes et apports thermiques à prendre en considération dans le local, les variations de température et d'humidité pouvant générer une condensation non-souhaitée. L'éclairage, le personnel et le procédé de fabrication avec les équipements sont les principales sources de chaleur à l'intérieur d'une salle propre. La variation de la quantité d'air entant en salle est un moyen pour compenser ces apports thermiques. Ainsi, la CTA peut réguler la température ambiante de la zone considérée (38).

Comment vérifier la température ambiante d'une salle lors de sa qualification ? Si cet essai peut être effectué à chacun des états d'occupation d'une salle, la dernière version de l'ISO 14664-3 ne fournit pas de méthodologie à suivre pour sa réalisation. Elle mentionne simplement que la durée de mesure et la zone de l'essai doivent être convenues entre le client et le fournisseur. Elle fait elle-même référence à l'ISO 7726 « L'Ergonomie des ambiances thermiques - Appareils de mesure des grandeurs physiques » (29) concernant les caractéristiques des appareillages de mesures pour ce test.

La précédente version de l'ISO 14664-3 de 2005 (version française de 2006) donnait, elle, plus d'informations sur la réalisation de cet essai et la cartographie de température. Si des informations – telles que la position des capteurs de température lors de l'essai devant être à une certaine distance des parois, plafonds et sols – peuvent être retrouvées avec les recommandations fournisseurs dudit capteur, d'autres informations ou recommandations ne le sont pas. C'est le cas du nombre de capteurs à utiliser, leurs positions et hauteurs dans la salle (selon le type de zone traitée), la durée d'enregistrement ou encore la fréquence d'enregistrement entre 2 mesures de température par capteur et les justifications pour ces choix de points.

Les conditions de réalisation de cet essai peuvent donc être différentes selon les entreprises et fournisseurs de services. Mais les éléments suivants sont à prendre à considération pour la réalisation d'une cartographie de température dans une salle :

- le risque température associé au produit,
- l'état qualifié du système de traitement d'air de la salle,
- la superficie et/ou le volume de la salle,
- les sources de variations de température (apport de chaleur ou génération de froid),
- les salles/ou zones d'activités de manipulation et celles de stockage du produit. Ou au contraire les salles/ou zones de passages et celles de sortie de personnel et matériel,

- les flux de production, de personnel, de matériel et les flux d'air (aéraulique) de la salle,
- l'étape de qualification actuelle (pour déterminer l'activité ou le repos),
- les variations d'activité dans la salle,
- la structure de la salle et son positionnement à l'intérieur du bâtiment (son niveau, si elle est entourée par d'autres salles propres ou en contact avec des murs extérieurs).

Ces différents éléments permettront de définir et de justifier la position et le nombre de capteurs utilisés pour la cartographie, ainsi que de la durée de réalisation de l'essai.

A noter qu'en l'absence de risque produit identifié dans la salle, cet essai restera utile comme information sur le niveau de risque de développement microbiologique associé (le développement microbien augmentant avec la température et l'humidité). Cet essai sera également utile comme information pour le confort du personnel et pour les aspects énergétiques de la salle.

2.5.5. Vérification de l'humidité ambiante

De façon similaire au test de température, la vérification de l'humidité (ou hygrométrie relative) ambiante d'une salle est nécessaire lorsqu'un risque liée à l'humidité est associée à un des produits présent en salle. Les mêmes éléments que pour la température sont à prendre en compte pour définir la valeur de consigne et sa plage de variation d'hygrométrie n'affectant pas les produits.

De même, les différentes normes citées pour la vérification de la température ambiante sont retrouvées pour la vérification de l'hygrométrie avec un niveau d'information et recommandation similaire. Les justifications de réalisation de cet essai et les conditions de réalisation sont également similaires au test de température. En l'absence de risque humidité lié au produit identifié pour la salle en question, les éléments cités pour la température s'applique aussi ici.

En addition du risque accru de développement microbien (moisissures), un niveau d'humidité trop élevé en salle, peut générer un risque accru :

- d'absorption ou adsorption d'eau de certains produits (ex : une poudre hygroscopique),
- de condensation autour des équipements, matériels, parois/plafond/sol de la salle,
- de non-fonctionnement d'équipement (ex : défaut de fonctionnement de l'objectif d'une caméra due à la condensation sur l'équipement),
- de sécurité du personnel (risque de chute, de glissade).

Au contraire, un niveau d'humidité trop bas peut avoir une incidence sur certain procédé de fabrication et sur la santé du personnel. A titre d'information, l'hygrométrie d'une salle propre est inférieure à 50 % d'humidité relative (HR) et rarement inférieure à 30 % HR (36).

2.5.6. Vérification de la luminosité dans la salle

Pour ce test, la réalisation peut dépendre du risque lumineux lié au produit. C'est notamment le cas des produits sensibles à la lumière (photosensible) qui doivent être protégés lors de leur stockage. Par exemple les substances végétales et préparations à base de plantes (1).

De plus, certains produits finis, tels que ceux à usage parentéral « doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou tout autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées » (1). Pour cette opération, la luminosité est un facteur à vérifier.

La réalisation de ce test consiste à mesurer la luminosité ambiante de la salle à l'aide d'un appareillage de type luxmètre lorsque l'éclairage de la salle est dans son état final. La définition du nombre de mesure et des emplacements de mesures de la salle tiendra compte de la position de l'éclairage et du type d'activité.

Encore une fois, en l'absence de risque produit lié à la luminosité, la réalisation de ce test reste utile comme information pour le confort du personnel.

2.5.7. Vérification du flux d'air

Considérant le système aéraulique d'une salle, de nombreux tests peuvent être réalisés, comme la mesure du flux d'air entrant en salle, ce qui correspond au flux d'air soufflé en salle à partir de la CTA (voir § 2.5 Figure 12).

Ce test consiste à mesurer la vitesse d'écoulement de l'air entrant en salle. Pour cela, il est nécessaire d'effectuer la mesure en plusieurs points. La norme ISO 14644-3 décrit une formule pour calculer le nombre minimum de points de mesure ainsi que des recommandations et méthodologies pour ces mesures de vitesses d'air. Cette mesure est à réaliser pour chacun des points d'entrée d'air existant dans la salle.

Selon la classe de la salle ou encore le procédé de fabrication, la vérification de l'uniformité (laminarité) de cet écoulement d'air peut être réalisée. Cette uniformité d'écoulement consiste à vérifier l'homogénéité des valeurs mesurées pour les vitesses d'air. Il est à noter que pour les salles de classe A, les BPF précisent que l'air soufflé doit circuler « à une vitesse homogène de 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) » et que le maintien de cet uniformité d'écoulement du flux d'air « doit être démontré et validé » autrement dit, pour les salles de classe A, ce test sera systématiquement réalisé (1).

2.5.8. Vérification du taux de renouvellement ou taux de brassage d'air

A partir des mesures des vitesses d'air réalisées (voir § 2.5.7) et en connaissant la surface du point d'entrée d'air dans la salle, le débit d'air de chaque point d'entrée peut être calculé. L'addition des débits d'air individuel fournira le débit d'air global de la salle.

En divisant ce débit d'air global par le volume de la salle, le taux de renouvellement horaire d'air (TRH), aussi appelé taux de brassage horaire d'air, peut être calculé. Il correspond au nombre de fois où le volume de la salle est soufflé en une heure. Comme l'air soufflé passe à travers un système de filtration, il ne contient quasiment pas de particules. Ainsi, plus le TRH est élevé, plus les particules présentes en salles sont évacuées rapidement (36).

Selon les CTA, l'air soufflé en salle est constitué d'une partie d'air neuf et d'une autre partie d'air recyclé, extrait de la salle. De ce fait, il peut parfois être nécessaire de calculer le taux de renouvellement horaire d'air neuf de la salle. Ceci à partir du précédent calcule du TRH et du pourcentage d'air neuf par rapport à l'air soufflé.

Que ce soit les BPF ou la norme ISO 14644, il n'existe pas de valeur guide concernant le TRH pour les locaux pharmaceutiques. Des valeurs guide sont données par la norme française NF S90-351, applicables aux établissements de santé, selon une classification des salles propre à cette norme (39). En l'absence d'autres référentiels, cette norme apporte certaines indications.

Tableau VIII : Valeurs guide de performance selon norme NF S90-351 [39]

Classe de risque selon norme NF S90-351	Valeur guide de performance au repos	Valeur guide de performance en veille
4	Taux d'air neuf du local ≥ 6 vol/h	6 vol/h minimum d'air neuf à dimensionner pour obtenir une différence de pression de 15+/- 5 Pa avec les locaux adjacents
3	Taux de brassage ≥ 15 vol/h	
2	Taux de brassage ≥ 10 vol/h	

Note : selon la norme NF S90-351, les locaux sont catégorisés en classe de risques 1, 2, 3 et 4 :

- *Classe de risque 1 : n'est pas considéré comme une zone à environnement maîtrisé, ex : chambre d'hospitalisation standard*
- *Classe de risque 2 : ex : salle de stockage dispositif médical stérile*
- *Classe de risque 3 : ex : salle de chirurgie cardio-vasculaire*
- *Classe de risque 4 : ex : salle d'opération de grand brûlé*

2.5.9. Vérification de la direction et visualisation de l'écoulement de l'air

La vérification de la direction et de la visualisation de l'écoulement de l'air permet de démontrer à travers la direction et l'uniformité des vitesses d'air, que l'écoulement d'air répond aux spécifications de conception et de performance. La norme ISO 14644 présente quatre méthodes différentes pour la réalisation de ce test : (29)

- méthode des fils servant de traceurs,
- méthode d'injection d'un traceur,
- méthode de visualisation de l'écoulement d'air au moyen de techniques de traitement de l'image,
- méthode de visualisation de l'écoulement d'air par mesurage de la distribution des vitesses.

Ce test permet de visualiser l'écoulement de l'air dans la salle et de vérifier l'absence de zone de stagnation de l'air ou de zone exempte de flux d'air. Il permet de démontrer que la position des arrivées et reprises d'air dans la salle est justifiée au regard de l'activité présente.

2.5.10. Recherche de fuite de confinement

Selon la partie 3 de l'ISO 14644, la réalisation de ce test vise à « déterminer s'il y a entrée d'air non-filtré dans la salle propre » en provenance de l'extérieur de cette salle « à travers des joints, raccords, portes et plafonds sous pression ». Cet essai s'applique donc à la structure même de la salle. Il peut être réalisé à l'aide d'un compteur de particules ou d'un photomètre d'aérosol pour une salle en dépression afin de détecter si la pollution rentre dans la salle. Quant aux salles

en surpression, cet essai peut être réalisé à l'aide d'un générateur de fumée ou de vapeur afin de détecter si la fumée ou vapeur s'échappe de la salle (29).

2.5.11. Recherche de fuite sur élément de filtration installé (intégrité des filtres)

Contrairement au test introduit au paragraphe précédent, celui-ci s'applique uniquement aux éléments de filtration installés. D'après la partie 3 de l'ISO 14644, cette vérification est réalisée afin de « confirmer que l'élément de filtration terminal à très haute efficacité a été bien installé, en vérifiant l'absence de fuites par passage direct dans l'installation de filtration d'air, ainsi que l'absence de défauts au niveau des filtres (petits trous et autres dommages survenus dans le média filtrant, la structure et le joint d'étanchéité, et fuites dans le châssis de la batterie de filtres) » (29).

Pour la réalisation de ce test, un aérosol est introduit en amont des filtres, puis une recherche de fuite de cet aérosol est effectuée à l'aval direct des filtres et de ses structures de support. Cet essai peut être réalisé à l'aide d'un compteur de particules ou d'un photomètre d'aérosol (29).

Les filtres peuvent être d'efficacité variable. La norme NF EN 1822-1, relative aux filtres à air à haute efficacité présente 3 groupes de filtre :

- groupe E : filtres EPA (filtres à air à haute efficacité),
- groupe H : filtres HEPA (filtres à air à très haute efficacité),
- groupe U : filtres ULPA (filtres à air à très faible pénétration) (40).

Chaque groupe est divisé en deux ou trois classes. Par exemple, les filtres du groupe H sont divisés entre les filtres de classe H13 et de classe H14. L'efficacité du filtre augmente avec le groupe et la classe du filtre ; par exemple, un filtre de classe U16 sera plus efficace qu'un filtre de classe E10. Au pourcentage d'efficacité du filtre est associé un pourcentage de pénétration. Ainsi, un filtre pourra être exprimé en fonction de son pourcentage d'efficacité ou de son pourcentage de pénétration. Par exemple, un filtre de classe H14 a une valeur globale d'efficacité ≥ 99,995 % pour un pourcentage de pénétration ≤ 0,005 % (40).

Une attention particulière concernant les mesures de protection du personnel sont à prendre lors de la réalisation de ce test. Cela, en raison de l'aérosol pouvant présenter un risque pour la sécurité du personnel, et également en raison de l'aérosol pouvant induire une contamination particulaire inacceptable à l'intérieur de certaines installations. La norme ISO 14644-3 mentionne ce point de vigilance mais ne traite pas des questions de sécurité (29).

2.5.12. Vérification de la récupération de la classe

La vérification de la récupération de la classe est un test effectué « afin de déterminer si la salle propre ou la zone propre est capable de revenir à la classe spécifiée de propreté dans un laps de temps fini, après une brève exposition à un aérosol d'essai » (29). Concrètement, l'aérosol va générer une certaine contamination particulaire, puis à l'aide d'un compteur de particules, la concentration particulaire va être mesurée à intervalle régulier durant un temps défini, et au moins jusqu'à ce que le niveau particulaire associé à la classe de la salle soit retrouvé.

Selon la classe de la salle, la norme ISO 14644-3 recommande de générer une contamination particulaire 10 ou 100 fois supérieure à la limite maximale autorisée associée à la classe et à la taille de particule recherchée. De plus, l'intervalle maximal recommandé entre deux mesures particulaires est de 1 minute (29).

A partir des heures correspondantes où la concentration particulaire a dépassé de 10 ou 100 fois la limite maximale autorisée, et de l'heure où elle est redescendue sous la limite maximale autorisée, il est alors possible de calculer le temps nécessaire à la salle pour retrouver sa classification particulaire (29).

Cet essai peut également être utilisé afin de déterminer le temps d'interlockage des portes d'un sas ou celui entre deux ouvertures de porte.

2.5.13. Vérification de la documentation

La vérification de la documentation n'est pas propre à la qualification d'une salle, mais certains documents sont vérifiés spécifiquement dans le cadre de cette qualification. Parmi ces documents, on retrouve (liste non exhaustive) :

- les plans et schémas techniques : pour les plans de la salle tel que construit, plan d'implantation, schéma de la CTA, plan des flux, …
- les fiches techniques des matériaux utilisés : sol, cloison, plafond, porte, joints…
- la compatibilité matière des matériaux utilisés avec l'usage en salle blanche et les produits de nettoyage et de désinfection,
- les certificats d'efficacité des filtres,
- les certificats de formation ou d'habilitation du personnel réalisant les essais de qualification,

- les certificats de validité d'étalonnage de tout équipement ou instrument utilisé durant la qualification,
- les procédures ou instructions de travail telles que les procédures de maintenance des filtres, procédures de nettoyage du local, procédures des flux, …

Ces documents peuvent être vérifiés aux différentes étapes de la qualification.

2.5.14. Vérification de l'installation

Cette vérification consiste à effectuer une revue de la salle par rapport aux plans. Il s'agit de vérifier tous les éléments de la salle ayant un impact qualité, parmi lesquels, le cas échéant :

- les dimensions de la salle : superficie, hauteur sous plafond, volume,
- les portes : position, type (manuelle avec poignée, automatique, coulissante, enroulable),
- les éclairages : position,
- les équipements : implantation,
- les utilités : arrivées/sorties, type, identification, traversées des parois,
- les sondes de surveillance (pression, température, hygrométrie) : identification, position,
- l'identification de la salle,
- les indicateurs lumineux et sonores : position, couleur,
- chaque élément de la salle en lui-même : sol, cloison, plafond, vitre, porte, éclairage, grille de soufflage et de reprise d'air…

Concernant ce dernier point, comme indiqué dans les BPF : « les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection » (1).

2.5.15. Autres tests (liste non-exhaustive)

En fonction de l'activité dans la salle, du procédé de fabrication ou des procédures internes à l'entreprise, d'autres tests peuvent être effectués dans le cadre de la qualification de la salle. Tout ce qui a un impact sur les performances de la salle à maintenir son niveau de qualité, de sécurité et/ou d'efficacité doit être testé.

Par exemple, c'est le cas de la vérification du niveau sonore qui peut avoir un impact sur le confort ou la santé du personnel. Connaître le niveau sonore hors et en activité d'une salle, en présence des équipements, permet d'adapter les mesures de sécurité pour le personnel si le niveau est trop élevé (ex : réduction du bruit au maximum et port d'équipement de protection individuelle (EPI) : casque antibruit). Ce test peut également être pris en charge dans le cadre de la qualification de l'équipement, en fonction de la stratégie de qualification mise en place.

De façon similaire, la vérification du niveau de vibration dans la salle peut être réalisée en cas d'impact sur le procédé de fabrication ou les équipements. Ce test peut également permettre d'adapter les procédures de maintenance des locaux, afin de vérifier que les vibrations n'ont pas d'impact sur la structure de la salle et/ou du bâtiment lui-même.

En fonction de la salle, son accès peut être limité et conditionné par un contrôle d'accès. L'exercice de qualification pourra vérifier la mise en place et le fonctionnement de ce contrôle d'accès, c'est notamment le cas pour l'accès aux produits stupéfiants. Lorsque plus de deux portes donnent accès à une salle, celles-ci peuvent être interlockées entre elles. C'est-à-dire qu'elles ne peuvent pas s'ouvrir en même temps. Cet interlockage de porte est également vérifié en qualification. Cet interlockage entre deux portes d'un sas peut aussi permettre que les cascades de pression ne soient pas impactées : on parle de temporisation d'interlockage. De même, des indicateurs lumineux ou sonores peuvent être présents en salle. En plus de vérifier leur présence, la qualification permettra de vérifier leur bon fonctionnement.

Lorsque deux zones de classes différentes sont séparées par un flux d'air (deux zones ouvertes l'une sur l'autre), il est possible de réaliser une vérification de cette séparation. Pour cela, il est possible de générer des particules dans la zone de classe de propreté inférieure, tout en mesurant la concentration en particules dans la zone de classe de propreté la plus haute. Des recommandations sont fournies par la norme ISO 14644-3 concernant le nombre d'emplacement de mesure ou la position de la sonde de mesure tenant compte de la distance vis-à-vis de la séparation à respecter. A la suite des mesures de concentration particulaire, un indice de protection est calculé à l'aide d'une formule expliquée dans la norme ISO 14644-3 (29).

La partie 3 de l'ISO 14644 présente également un chapitre sur les essais électrostatiques et essai de générateur d'ions. D'après ce chapitre, « les essais électrostatiques s'effectuent afin d'évaluer le niveau de tension électrostatique présent en surface des plans de travail et des produits, ainsi que les propriétés de dissipation de charge des sols, plans de travail, etc. ». Les charges électrostatiques de surface se mesurent à l'aide d'un voltmètre, et les propriétés de dissipation de

charge électrostatique sont mesurées à l'aide d'un ohmmètre pour étudier la résistance de surface. La position et le nombre de mesure à réaliser est à justifier au préalable entre le client et le fournisseur. Quant à l'essai d'un générateur d'ions, il « s'effectue afin d'évaluer les performances de l'ioniseur dans l'élimination des charges électrostatiques présentes sur des surfaces ». Le temps de décharge et la tension induite sont mesurés pour ce test (29).

2.6. Ordre de réalisation des tests

Après avoir introduit différents tests réalisables en qualification, il est nécessaire d'aborder l'ordre de réalisation des tests. En effet, si certains tests sont indépendants les uns des autres, d'autres sont dépendants du résultat d'un autre test. La norme ISO 14644-3 fourni certaines informations sur ce sujet.

Cet ordre de réalisation, aussi appelé séquence de réalisation, enchaînement ou enclenchement des tests, obéit à une logique. Les quatre étapes de qualification ayant un enchaînement, les tests associés à chaque étape respecteront eux aussi cet enchaînement. Les tests de QC seront réalisés en premier, suivis des tests de QI, puis de QO et pour terminer ceux de QP (voir § 1.3).

Tout comme la vérification de la documentation, qui est réalisée tout au long de l'exercice de qualification, certains tests seront réalisés à plusieurs reprises selon l'état d'occupation de la salle.

Il peut notamment s'agir de :

- la vérification particulaire de l'air,
- la vérification microbiologique de l'air et des surfaces,
- la vérification des pressions et différentiels de pression,
- la vérification de la température ambiante,
- la vérification de l'humidité ambiante,
- la vérification de la direction et visualisation de l'écoulement de l'air.

A l'exception de certains tests tels que la vérification de la documentation (autre que certificat de l'équipement en question), de l'installation ou de la luminosité dans la salle ; la plupart des autres tests nécessite que la salle soit dans sa configuration finale vis-à-vis des pressions et différentiels. C'est pourquoi ce test-là est l'un des premiers réalisés. De même, pour la majorité des tests, dont celui des pressions et différentiels de pressions, il est nécessaire que la CTA soit en

fonctionnement. La CTA en fonctionnement est un des seuls prérequis à la vérification de la température et de l'humidité ambiante.

Le nettoyage de la salle est également un prérequis à de nombreux tests. Après la fin des travaux et le nettoyage chantier, une « mise à gris », consistant à nettoyer succinctement les surfaces (sol, mur, plafond, équipement le cas échéant), est réalisée à minima avant de débuter les premiers tests de qualification. Cette « mise à gris » est suivie par une « mise à blanc », consistant à nettoyer les surfaces (sol, mur, plafond, équipement, matériel) de toute contamination particulaire. La mise à gris est un prérequis à la vérification de l'installation (vérification des finitions de la salle) et à la recherche de fuite sur élément de filtration installé. Quant à la mise à blanc, celle-ci est un prérequis à la vérification particulaire de l'air, à la vérification de la récupération de la classe, et à la vérification microbiologique de l'air et des surfaces.

La recherche de fuite sur l'élément de filtration installé est un prérequis aux mêmes tests que ceux dont la mise à blanc est un prérequis. En effet, la mise à blanc et l'intégrité des filtres contribuent à assurer une propreté adéquate de l'air et de la salle vis-à-vis de son utilisation.

La vérification du flux d'air est un prérequis à la vérification du taux de renouvellement d'air, à la vérification de la direction et visualisation de l'écoulement de l'air et à la vérification de la récupération de la classe.

La vérification de la direction et visualisation de l'écoulement de l'air n'est pas un prérequis à la recherche de fuite de confinement, mais elle permet de donner une certaine indication pour réaliser ce test.

Cet ordre de réalisation avec des tests en prérequis peut être adapté avec un enchaînement différent. Cependant, dans tous les cas, si un résultat est non-conforme, cela impliquera d'effectuer une seconde exécution de tous les tests impactés.

2.7. Suivi post-qualification

A la question : "Pourquoi effectuer un suivi post-qualification ?" La réponse pourrait être "pour les mêmes raisons que la qualification est réalisée : afin de maîtriser son environnement et apporter de la confiance". Avec le temps et l'utilisation, les locaux peuvent se dégrader : usure classique d'un local (passage répété de personne et matériels, chocs de matériels contre parois de la salle, répétition du nettoyage), encrassement des filtres, dérive des réglages et des sondes. Or,

d'après le chapitre 3 de la partie I des BPF, les locaux doivent être « **entretenus** de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer ». « Les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits » (1). Des travaux de réparation peuvent permettre de maintenir l'état qualifié de la salle, par exemple la réfection de joints ou le changement d'un sol abîmé. Cependant, des travaux plus complexes, modifiant l'usage ou la structure de la salle, nécessiteront une requalification de la salle, par exemple l'ajout d'un plafond de flux laminaire.

Hormis ces travaux de réparations ou de modifications pouvant nécessiter une requalification partielle ou complète de la salle, des revues périodiques de toutes les transformations qui ont eu lieu dans la salle sont effectuées à intervalles réguliers. Ces revues périodiques permettent de faire un bilan et de définir si des actions sont nécessaires pour maintenir l'état qualifié de la salle.

De façon similaire aux essais réalisés durant la qualification, des contrôles post-qualification peuvent et doivent être réalisés à fréquence régulière. Ces différents contrôles sont définis dans des procédures dédiées spécifiant leur nature, leur méthodologie, leur fréquence de réalisation ainsi que les spécifications attendues. Cela concerne notamment les contrôles particulaires, les contrôles microbiologiques, les flux d'air ou encore la recherche de fuite sur un élément de filtration installé. Ces vérifications de surveillance permettent de visualiser les performances de la salle dans le temps. Pour la surveillance, en plus de définir les critères d'acceptation, il faut définir des seuils d'action et d'alerte. Le seuil d'action est un niveau qui lorsqu'il est dépassé nécessite une action corrective immédiate et l'ouverture d'une anomalie (déviation). Le seuil d'alerte est un niveau d'avertissement de dérive qui lorsqu'il est atteint nécessite une surveillance renforcée ou une action préventive (41).

La vérification des flux d'air avec la mesure des vitesses d'air, la vérification de l'uniformité des vitesses et le calcul des taux de renouvellement d'air peut être réalisée à intervalles réguliers. De même, les systèmes de surveillance environnementale (sondes de pression, de température, d'hygrométrie) doivent être vérifiés et étalonnés à intervalles réguliers.

Concernant la vérification particulaire de l'air, la partie 2 de la norme ISO 14644 traite spécifiquement de ce domaine pour les tailles de particules de 0,1 µm à 5 µm en définissant les « exigences minimales d'un plan de surveillance des performances d'une salle propre ou d'une zone propre en lien avec la propreté particulaire de l'air ». La mise en place d'un plan de surveillance prendra notamment en compte le niveau de propreté de l'air exigé et les caractéristiques de performance de la salle. Il sera établi à la suite d'une analyse de risque. Une

analyse de tendance des résultats permettra de réévaluer ce plan de surveillance (par exemple sur une période d'un an). Comme indiqué dans l'ISO 14644-2, « l'essai de la classification périodique doit être réalisé de façon annuelle conformément à l'ISO 14644-1. Cette fréquence peut être étendue selon l'analyse des risques, l'importance du système de surveillance et la conformité constante avec les limites ou les niveaux d'acceptation définis dans le plan de surveillance » (41).

Quant à la vérification microbiologique de l'air et des surfaces, les normes ISO 14698 et la norme européenne 17141 évoquent également la nécessité de la surveillance microbiologique. Sur le même principe que la surveillance particulaire, un plan de surveillance microbiologique doit être établi et la surveillance réalisée à fréquence régulière. Une analyse de tendance des résultats doit également être établie (par exemple sur une période d'un an). La norme NF EN 17141 fournit des détails sur la réalisation de cette surveillance. Cette norme cite également des recommandations et réglementations traitant de la maîtrise microbiologique en environnements propres maîtrisés comme base bibliographique. Une nouveauté avec la norme 17141, contrairement aux normes 14698, est qu'elle fournit des informations sur le nombre minimum de prélèvements d'air et de surface à réaliser. De même, elle fournit des informations sur la fréquence de réalisation de ces prélèvements d'air en routine, en fonction de la classe de la salle. Le tableau suivant, extrait de cette norme, présente cette fréquence de routine (32–34).

Tableau IX : Fréquence de réalisation des prélèvements d'air de routine (surveillance) en fonction de la classification de la salle [34]

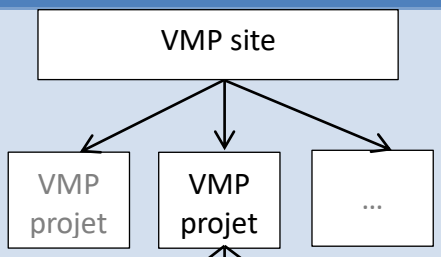
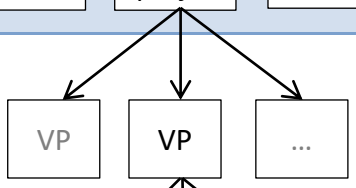
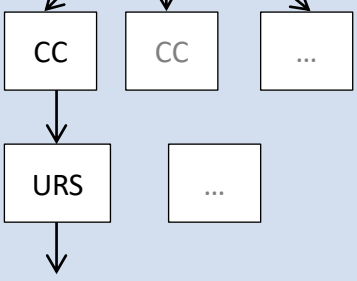
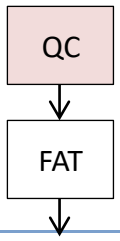
Classe ISO de la salle selon la norme ISO 14644-1	Fréquence de surveillance (en routine)
ISO 5	Par poste
ISO 6	Jour de travail
ISO 7	Hebdomadaire
ISO 8	Mensuel

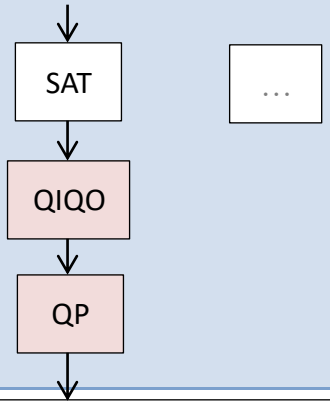
3. Qualification des locaux : Application à une salle de production de classe mixte

Après la présentation théorique de l'approche de la qualification, cette dernière partie est consacrée à la mise en application de la qualification des locaux à travers l'exemple d'une salle de production de classe mixte.

Pour cet exemple, la qualification de cette salle s'intègre à un projet d'augmentation de la capacité de production. Ce projet inclut la création de plusieurs nouvelles salles (production, stockage, conditionnement…), l'intégration de nouveaux équipements et le recrutement et la formation de nouveaux personnels. En résumé des parties précédentes de cette thèse, le logigramme suivant reprend les principales étapes en amont, durant et en aval de la qualification.

Tableau X : Exemple de logigramme global de la qualification d'une salle

Détail / information	Etape / enchaînement	Référence partie théorique thèse
Besoins du site en Q/V : - liés au projet d'augmentation de capacité de production (salles, équipements…), - liés aux autres projets.		§ 1.5.1
- lié à la création de nouvelles salles de production, - lié aux autres sous-projets (ex : création salles de conditionnement, nouveaux équipements, utilités…).		§ 1.5.1
Ouverture d'un change control (CC) : demande de changement, définition du besoin, analyse d'impact, analyse de risque - lié à la création d'une salle de production de classe mixte, - lié à la création des autres salles, - lié autres changements.		§ 1.5.2 § 1.3.1
Parties rédaction des protocoles, exécution des tests, gestion des non-conformités, rédaction des rapports : - pour la salle de production de classe mixte, - pour les autres systèmes.		§ 1.3.2 § 1.3.3

Détail / information	Etape / enchaînement	Référence partie théorique thèse
+ § 1.5.4, 1.5.5, 1.5.6, 1.5.7 et 2.5		§ 1.3.3 § 1.3.4 § 1.3.5 § 1.3.6
Selon rapports de qualification, conclusion sur le système, passage à l'étape suivante et préconisations. ***Ex : procédure de surveillance microbiologique de routine***	Etat validé de la salle. Ajustement : - Mise à jour documentaire, - Emplacement sondes de surveillance (température).	N/A
Dépôts / Autorisations	Réglementaire Mise en place du CC	N/A
Une fois la mise en place des autres CC (partie équipements, utilités…) et validation de procédés/nettoyage le cas échéant	Utilisation de la salle	N/A
Selon le système Une fois toutes les actions du CC réalisées	Evaluation du changement Clôture du changement	§ 1.5.2
Rapports de validation	VPR VMPR projet	§ 1.5.1

3.1. Présentation de la salle

Pour cet exemple, il s'agit d'une salle de production de classe mixte ISO6 et ISO5 intégrant un équipement de production connecté à des utilités. Les principales caractéristiques de la salle sont résumées comme suit :

- les parties ISO6 et ISO5 sont séparées physiquement par l'équipement et des lames de protection (rideau),
- un plafond laminaire (flux unidirectionnel) est présent dans la partie ISO5 de la salle,
- la salle est accessible pour le personnel depuis un couloir. Deux autres salles sont adjacentes : un sas pour l'entrée des produits et une zone d'attente des produits semi-finis,
- une cascade de pression existe entre ces différentes salles et le couloir,
- un interlockage des portes donnant dans la salle est présent ainsi qu'un contrôle d'accès pour la salle « zone d'attente »,
- une nouvelle CTA est dédiée à l'alimentation de cette salle,
- l'équipement présent en salle est connecté à des utilités non qualifiés (électricité, réseau) et à des utilités qualifiés (air comprimé, eau pour préparation injectable (EPPI)),
- deux paillasses sont présentes en salle pour l'activité de production.

La qualification de l'équipement et celle des utilités font l'objet de qualifications spécifiques, non détaillées ici. Pour le détail des tests de qualification de la salle, se reporter au § 2.5.

Les plans schématiques ci-après présentent les caractéristiques de la salle.

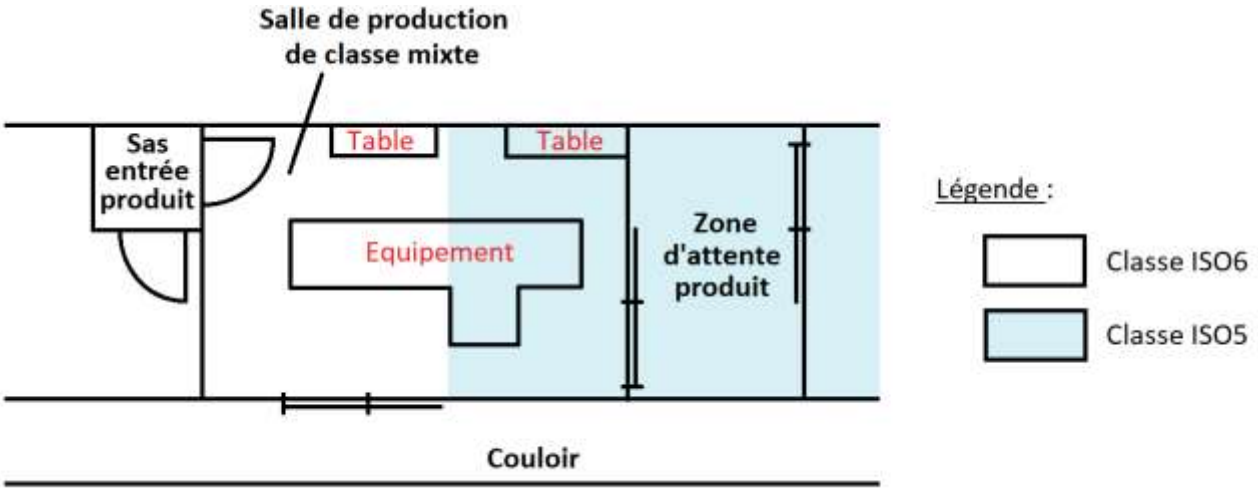


Figure 15 : Implantation générale de la salle

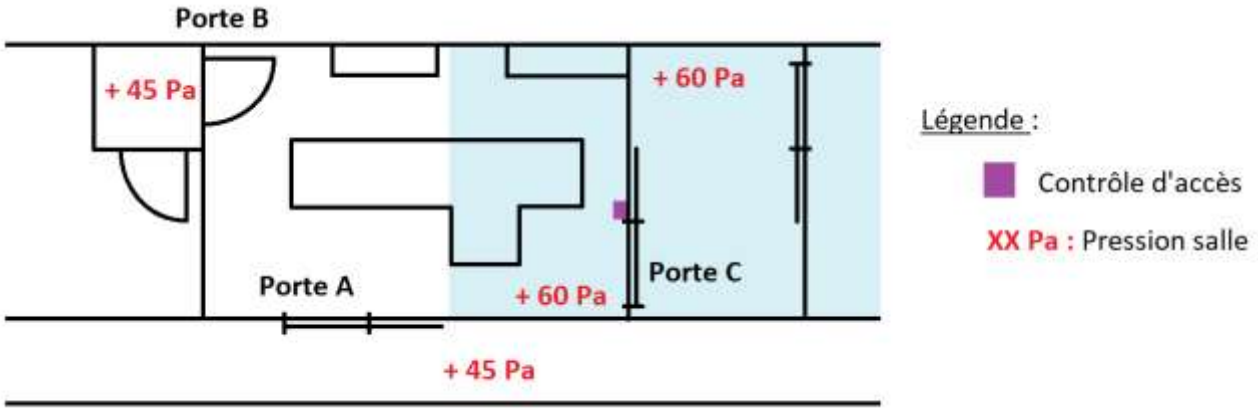


Figure 16 : Implantation des portes, du contrôle d'accès et visualisation des pressions de salles

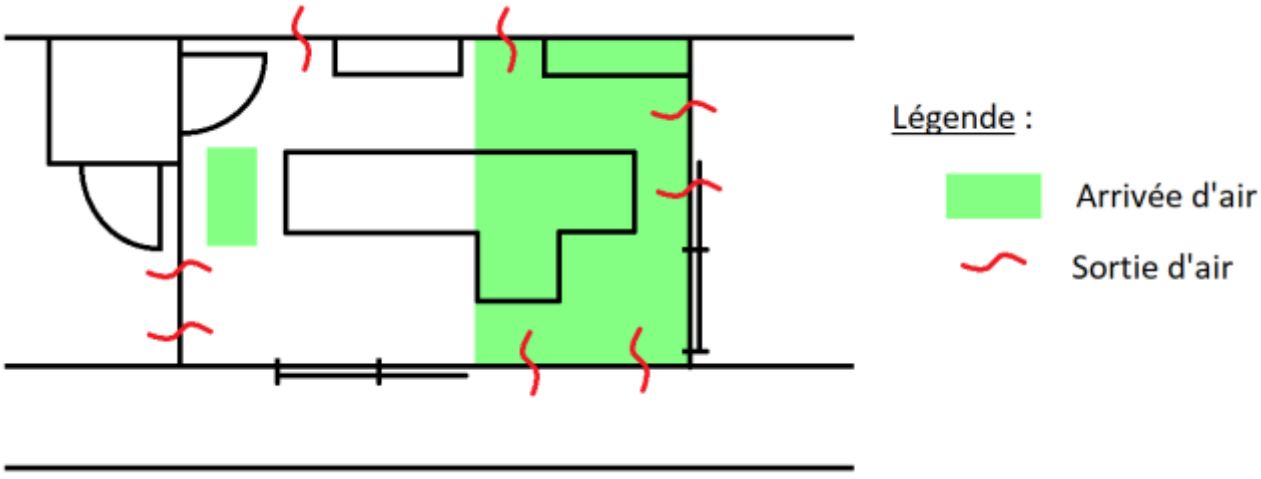


Figure 17 : Implantation des arrivées et sorties d'air de la salle

3.2. Cahier des charges de l'utilisateur (CCU/URS), Qualification de la conception (QC/DC) et Tests d'acceptation en usine (TAU/FAT)

Concernant l'URS de la salle, les principaux besoins de l'utilisateur à impact qualité sont cités ci-après. Les impacts non-qualité tels que pour l'activité de l'entreprise ou pour la sécurité doivent également être présent dans l'URS, mais ne sont pas cités ici car ils sont propres à chaque entreprise.

Tableau XI : Résumé des principaux besoins à impact qualité de la salle

Besoin à impact qualité	Spécification
Classe de la salle	Une zone de classe ISO6 et une zone de classe ISO5
Dimension de la salle	Superficie : Total salle= 35 m² +/- 5 % - Zone ISO 6 = 23 m² +/- 5 % - Zone ISO5 = 12 m² +/- 5 % Hauteur sous plafond = 2,50 m +/- 0,05 m

Besoin à impact qualité	Spécification
Pression et différentiel de pression avec salles adjacentes	Pression salle = 60 +/- 5 Pa Différentiel de pression : - Entre la salle et le couloir = 15 +/- 5 Pa - Entre la salle et le sas d'entrée produit = 15 +/- 5 Pa - Entre la salle et la zone d'attente produit = 0 +/- 5 Pa
Température	21°C +/- 2°C
Hygrométrie	25 à 75 % HR
Luminosité	≥ 700 lux
Laminarité (flux unidirectionnel)	En zone ISO5 = 0,36 à 0, 54 m/s Uniformité des vitesses d'air (homogénéité) = +/- 20%
TRH	≥ 90 vol/h
Interlockage des portes	Entre chacune des portes donnant dans la salle
Contrôle d'accès	Présent pour accéder à la salle « Zone d'attente »
Matériaux utilisés : sol, cloisons, plafond, luminaire, porte, vitrage, paillasse, joints…	Compatible salle propre Compatible produits de nettoyage et de désinfection
Implantation : - des portes, - des arrivées et sorties d'air - de l'équipement avec mise à disposition des utilités.	Selon plans
Nombre maximal de personnes en salle	5*

*Note : Le nombre de personne a été définit comme suit : 2 à 3 personnes pour l'activité de production + 2 personnes en formation / accompagnement / pour activité de prélèvements ou pour l'activité de maintenance pouvant être réalisée concomitamment à l'activité de production. Ainsi, entre 2 et 5 personnes seront présentes dans la salle lors de la production en routine, c'est pourquoi la vérification des tests en activité sera réalisée en présence de 5 personnes.

Dans le cadre de la qualification de la salle, la réalisation de la QC se résume à la vérification de la proposition générale et des plans d'implantation proposés, afin de contrôler l'adéquation avec le besoin utilisateur exprimé. Quant à la réalisation des tests de FAT, autrement dit chez le fournisseur, la vérification se focalise à la centrale de traitement d'air.

3.3. Tests d'acceptation sur site (TAS/SAT) et Qualification de l'installation & Qualification opérationnelle (QIQO/IQOQ)

Concernant la réalisation des tests de SAT, la stratégie est de capitaliser les tests conformes en QIQO pour ceux à impact qualité. Les tests de SAT sont exécutés en deux temps : avant et après l'installation de l'équipement.

Les tests de SAT pouvant s'effectuer après la fin des travaux et avant l'installation de l'équipement en salle sont les suivants :

- vérification des dimensions de la salle : superficie, hauteur sous plafond et calcul du volume de la salle,
- vérification implantation de la salle : arrivées et sorties d'air, portes, luminaires,
- vérification du nettoyage après travaux (mise à gris),
- vérification visuelle des finitions de la salle,
- vérification de la luminosité de la salle,
- vérification de l'identification de la salle,
- vérification de la documentation technique des matériaux utilisés,
- vérification des plans de la CTA : Piping and Instrumentation Diagram (P&ID) (ou Tuyauterie et Schéma d'instrumentation en français),
- vérification du calepinage de la CTA, c'est-à-dire le passage des gaines jusqu'aux filtres terminaux,
- vérification du nombre, emplacement et type (classe) des filtres,
- vérification de la présence des sondes : pression, température, hygrométrie,
- vérification du fonctionnement et de l'étalonnage des sondes,
- vérification du fonctionnement de la CTA,
- vérification du pilotage de la CTA : régulation, surveillance,
- vérification de l'interlockage des portes et du contrôle d'accès,
- vérification des aspects sécurité : sprinkler, douche, rince-œil…
- autres tests spécifiques à l'entreprise.

Une fois l'équipement installé et connecté aux utilités adéquates, les tests de SAT ci-après peuvent être réalisés.

- vérification visuelle des finitions de la salle : aux bornes des utilités et équipement,
- vérification du niveau sonore,
- vérification du niveau de vibration,
- vérification du nettoyage (mise à gris + mise à blanc),
- vérification de l'intégrité des filtres terminaux : les filtres terminaux sont mis en place une fois que l'ensemble des travaux est terminé. Auparavant, des filtres provisoires sont mis en place le temps de la durée des travaux,
- vérification des pressions et différentiels de pression
- recherche de fuite de confinement,
- vérification du flux d'air : vitesses d'air et uniformité des vitesses,
- vérification des taux de brassage et de renouvellement d'air,
- vérification de la direction et visualisation de l'écoulement de l'air,
- vérification de la contamination particulaire,
- vérification de la récupération de la classe (temps de retour à la classe après une contamination particulaire),
- vérification de la température et de l'humidité ambiante : cartographie,
- autres tests spécifiques à l'entreprise.

Concernant la métrologie, la vérification de l'étalonnage fournisseur a été réalisée en SAT statique, et la vérification de l'étalonnage par le site a été réalisée en SAT dynamique.

Durant ces tests de SAT, deux non-conformités ont été rencontrées (voir figure 18 ci-après). La première est relative aux finitions de la salle : le sol au niveau de l'équipement présente une craquelure, l'intégrité du sol est altérée. A long terme, avec le nettoyage de la salle, de l'eau pourrait s'infiltrer et cet endroit pourrait devenir une source de contamination en l'absence d'action corrective. La réfection du sol à cet endroit est décidée comme action corrective lors de l'ouverture de la non-conformité, pour un délai de réalisation avant l'exécution de la QIQO. Plus précisément, cette non-conformité n'a pas d'impact sur les autres tests de QI mais a un impact sur les tests de QO.

La seconde non-conformité rencontrée durant les tests de SAT est relative au flux d'air au niveau de la zone au-dessus de la paillasse côté ISO5 (voir figure 18 ci-dessous). Les vitesses d'air

mesurées dans cette zone sont supérieures à la spécification (0,36 à 0, 54 m/s). Ce flux d'air important pourrait avoir un impact négatif pour l'activité dans cette zone, c'est pourquoi l'action corrective décidée est de réduire la vitesse du ventilateur générant ce flux d'air. Cette action corrective a été réalisée immédiatement avec une réduction du paramétrage des vitesses d'air dans cette zone et une nouvelle mesure des vitesses d'air a été effectuée. L'avantage stratégique d'avoir pu réaliser l'action corrective immédiatement avant de poursuivre les tests au lieu de la réaliser postérieurement, est de pouvoir réaliser les tests suivants dans les conditions attendues. Dans le cas contraire, tous les tests liés à celui-ci auraient dû être ré-exécutés en phase suivante de QIQO (calcul TRH, visualisation écoulement air…).

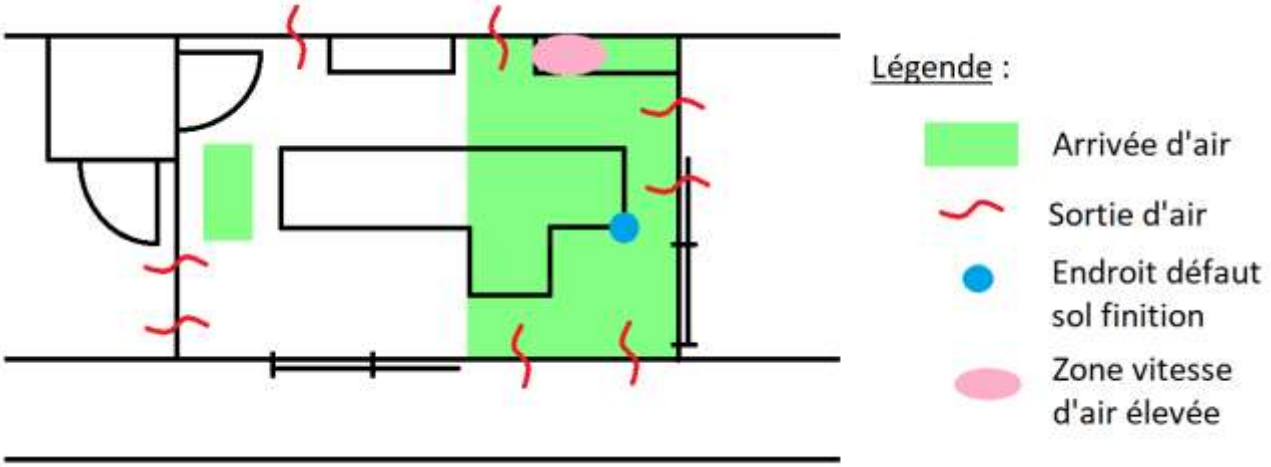


Figure 18 : Visualisation des emplacements présentant des non-conformités

Concernant la vérification particulaire de l'air, d'après la superficie de la salle et selon le tableau A1 de la norme ISO 14644-1, le nombre minimum de points d'échantillon à réaliser pour une salle de 35 m² est de 9. Cependant, compte tenu de la présence de deux classes ISO différentes dans cette salle, le nombre minimum de points à réaliser est défini selon chaque zone ISO. D'autant plus qu'une séparation physique, via le rideau de protection, est présente entre les deux zones ISO dans la salle. Ainsi, selon la superficie de chaque zone et selon le tableau A1 de la norme ISO 14644-1, le nombre minimum de point à échantillonner est de 6 points en ISO6 et de 6 points en ISO5. Soit une différence de 3 points supplémentaires avec ce raisonnement. Le plan de prélèvement particulaire retenu pour ces tests est présenté dans la figure ci-dessous.

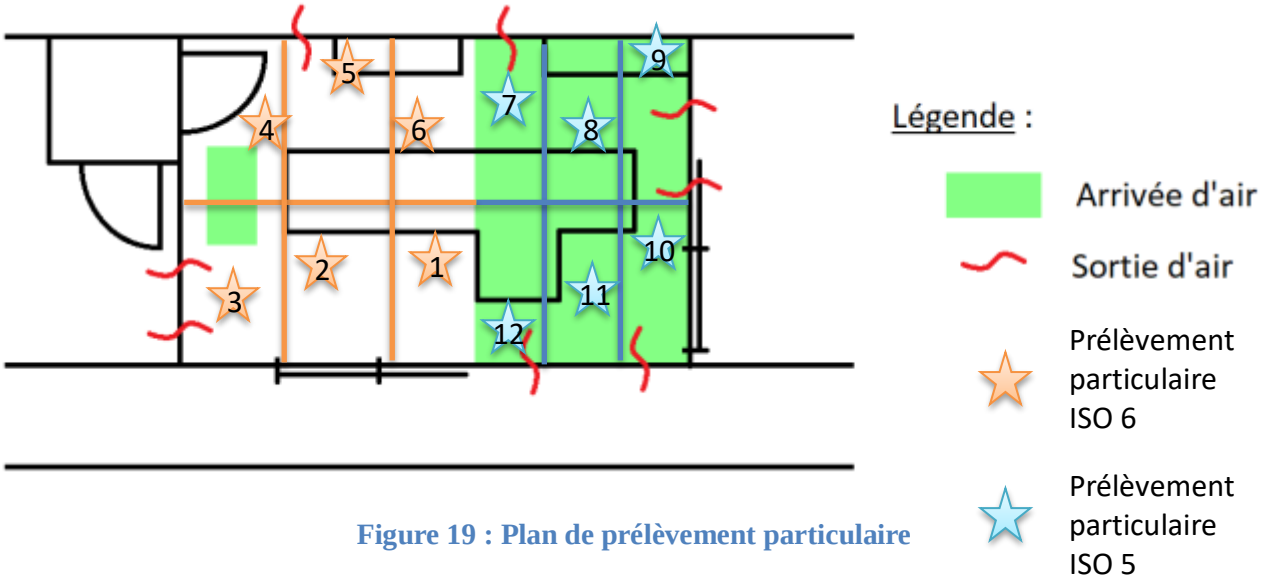


Figure 19 : Plan de prélèvement particulaire

Concernant les tests de QIQO, seuls ceux à impact qualité sont réalisés. La stratégie de capitaliser les tests conformes réalisés durant les SAT lors de la QIQO permet de ne pas ré-exécuter ces tests et de conserver les résultats obtenus. L'ensemble des tests à impact qualité non-conformes lors des SAT doivent cependant être effectués de nouveau lors de la phase de QIQO. C'est le cas de la vérification des finitions de la salle pour laquelle une non-conformité a été rencontrée en SAT.

Les tests spécifiques qui sont réalisés durant la phase de QIQO sont la vérification des formations.

De manière schématique, la figure suivante représente la proportion de test réalisé en SAT capitalisée en QIQO.

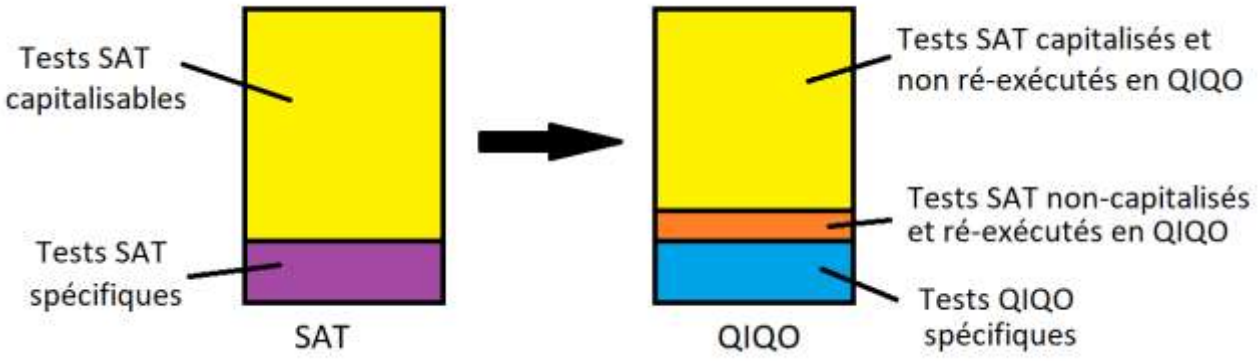


Figure 20 : Proportion capitalisation des tests SAT en QIQO

3.4. Qualification de la performance (QP/PQ)

Concernant la réalisation de la QP, les tests effectués sont les suivants :

- Vérification des documents internes nécessaires à l'utilisation de la salle en routine : procédures de production, maintenance, flux personnel/matériel/produit, formation du personnel,
- vérification de la contamination particulaire de l'air,
- vérification de la contamination microbiologique de l'air et des surfaces,
- vérification des paramètres environnementaux : Pressions/différentiels de pression, température, hygrométrie. Par exemple via l'extraction des courbes.
- vérification et analyse des alarmes survenues,
- autres tests spécifiques à l'entreprise.

La QP de la salle s'effectue en deux temps que l'on peut nommer QP_1 et QP_2. Pour ces deux phases, les tests sont réalisés sur trois jours et le nettoyage de routine de la salle est en place pour être dans des conditions réelles. Le tableau ci-dessous résume les tests effectués et les conditions d'activité pour la QP_1 et la QP_2.

Tableau XII : Résumé conditions de réalisation QP et tests effectués

Conditions et tests effectués	QP_1	QP_2
Etat occupation de la salle	Au repos, c'est-à-dire sans activité	En activité réelle ou simulée, c'est-à-dire en présence du personnel, les équipements en fonctionnements, les matériels présents, les produits présents ou simulés. Les différents flux de personnel, matériel et produit sont respectés.
Tests réalisés le Jour 1	• Contamination particulaire	• Contamination particulaire • Contamination microbiologique
Tests réalisés le Jour 2	• Contamination particulaire	• Contamination particulaire • Contamination microbiologique
Tests réalisés le Jour 3	• Contamination particulaire • Contamination microbiologique	• Contamination particulaire • Contamination microbiologique
Tests réalisés durant les trois jours	• Extraction courbes de Pression / différentiel de pression, Température et Hygrométrie • Vérification des alarmes	• Extraction courbes de Pression / différentiel de pression, Température et Hygrométrie • Vérification des alarmes

Concernant la vérification microbiologique, le nombre et la position des points sont définis comme ci-après selon qu'il s'agit de prélèvement d'air, de surface ou via des boîtes de sédimentation. Ainsi, les plans de prélèvement microbiologique de l'air et de surface pour la salle sont présentés ci-dessous.

Pour les prélèvements d'air (figure 21), les points 1, 2, 3 et 8 permettent d'encadrer la production au niveau de l'équipement, les points 4 et 5 sont disposés au niveau de l'activité des paillasses, et l'ensemble des points permettent d'encadrer les flux produit et personnel.

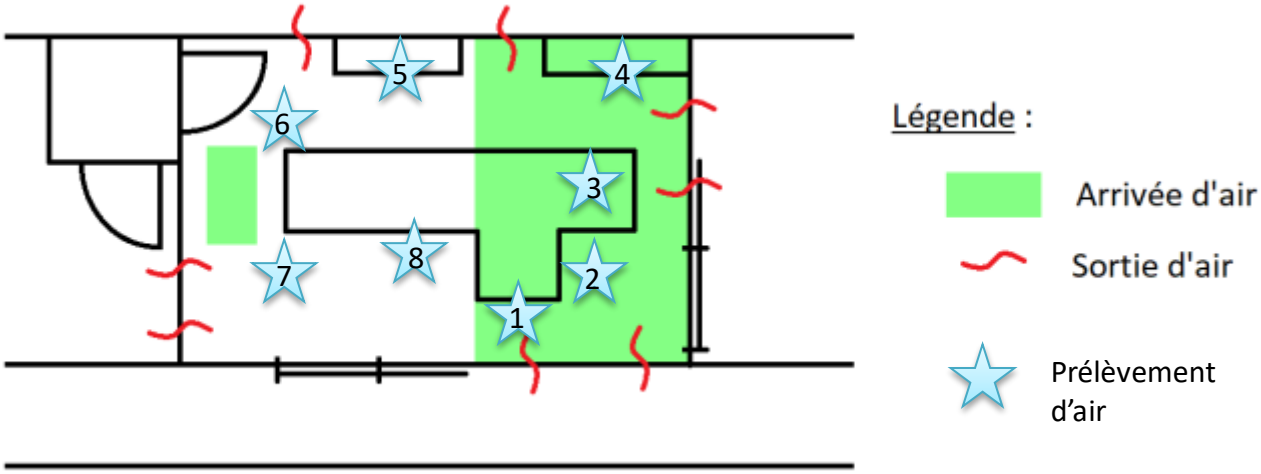


Figure 21 : Plan de prélèvement microbiologique d'air pour la QP

Pour les prélèvements de surfaces (figure 22), les points 1, 2, 4, 5, 10, 14, 16 et 17 sont situés sur l'équipement lui-même. Les points 10 et 14 sont réalisés sur l'équipement car opposés aux paillasses où les points 7, 9, 11 et 13 sont réalisés sur celles-ci. Les points 3, 6, 8 et 12 sont réalisés sur le mur au niveau des zones d'activités. Le point 15 est réalisé sur la poignée de porte. Quant aux points 18 à 25, ils sont réalisés sur le sol au niveau des zones d'activités (18, 19, 21 et 23) et au niveau des zones de passage et devant les portes (20, 22, 24 et 25).

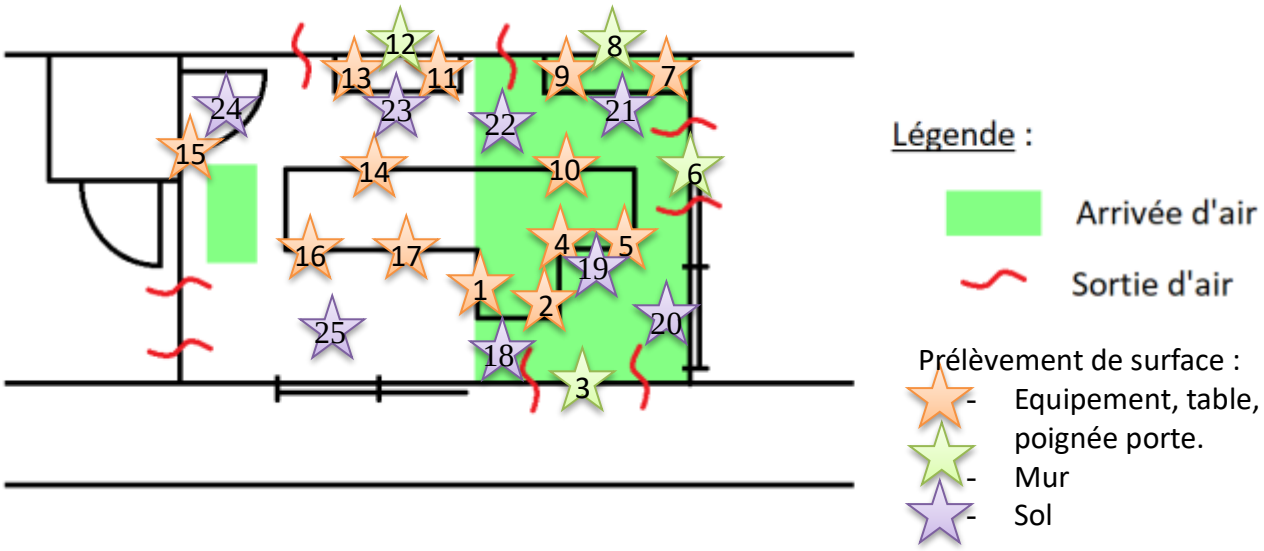


Figure 22 : Plan de prélèvement microbiologique de surface pour la QP

Quant aux prélèvements via les boîtes de sédimentation, ils sont réalisés au niveau de l'activité de production sur l'équipement (points 1, 2 et 3) et sur les paillasses (points 4 et 5). Les points 1 à 3 sont réalisables à cet endroit car une place pour ces boîtes est dédiée sur l'équipement ne gênant pas l'activité de production.

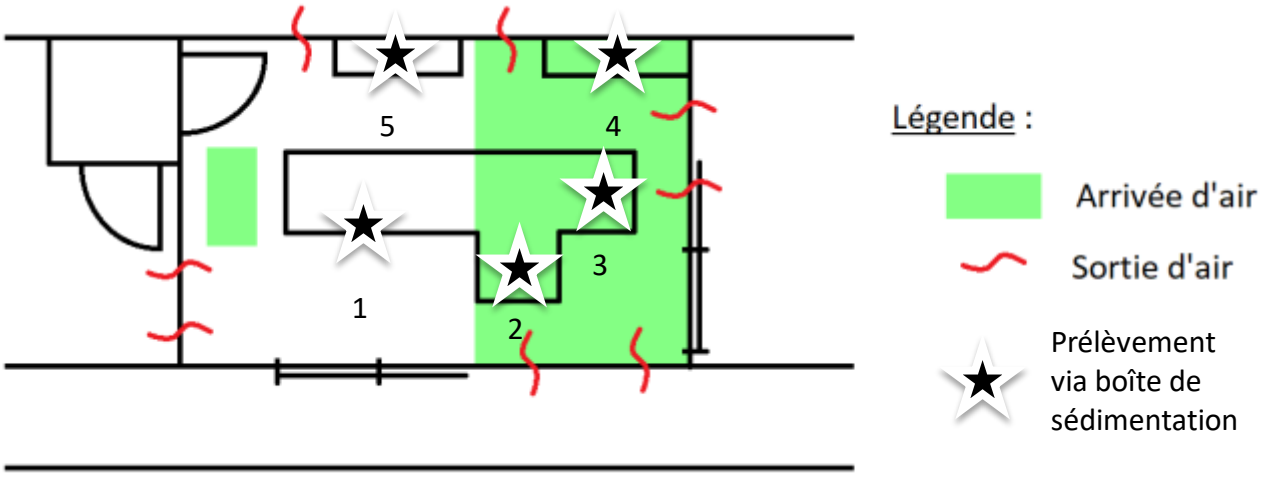


Figure 23 : Plan de prélèvement microbiologique via des boîtes de sédimentation pour la QP

3.5. Post-qualification

A l'issue des différentes étapes de la qualification, un état validé de la salle est établi reprenant l'ensemble des caractéristiques de la salle qui a été qualifié. Un extrait de cet état validé est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIII : Extrait état validé de la salle de production de classe mixte

Spécification	Etat validé
Classe de la salle	Une zone de classe ISO6 et une zone de classe ISO5
Dimension salle	Superficie : - Zone ISO 6 = 23 m² - Zone ISO5 = 12 m² - Total salle= 35 m² Hauteur sous plafond = 2,50 m Volume : 87,5 m^3
Pression et différentiel de pression avec salles adjacentes	Pression salle = 60 +/- 5 Pa Différentiel de pression : - Entre la salle et le couloir = 15 +/- 5 Pa - Entre la salle et le sas d'entrée produit = 15 +/- 5 Pa - Entre la salle et la zone d'attente produit = 0 +/- 5 Pa
Température	21°C +/- 2°C
Hygrométrie	25 à 75 % HR
Luminosité	≥ 700 lux
Laminarité (flux unidirectionnel)	En zone ISO5 = 0,36 à 0, 54 m/s Uniformité des vitesses d'air (homogénéité) = +/- 20%
TRH	≥ 90 vol/h
Nombre maximal autorisé de personnes en salle	5

À la suite des résultats de QP, les procédures peuvent être mises à jour selon les recommandations figurant dans les rapports de qualification. Concernant le positionnement des sondes de température et d'hygrométrie, comme le produit n'est pas sensible à la température ni à l'hygrométrie, un déplacement des sondes n'est pas nécessaire.

Concernant le plan de surveillance microbiologique recommandé pour la routine, le nombre de prélèvement est réduit par rapport à celui de la QP pour cibler les points les plus critiques et les points les plus contaminés au cours des tests.

Par exemple, sur la figure 24, les points de prélèvements microbiologiques d'air 6 et 7 ont été conservés, car les résultats des lectures microbiologiques de ces points ont montrés une contamination inférieure au critère d'acceptation mais non nulle. A l'inverse, les points 2 et 4 ont été conservés bien que les résultats des lectures n'ont montré aucune contamination microbiologique, car ces points sont situés au niveau d'une zone activité.

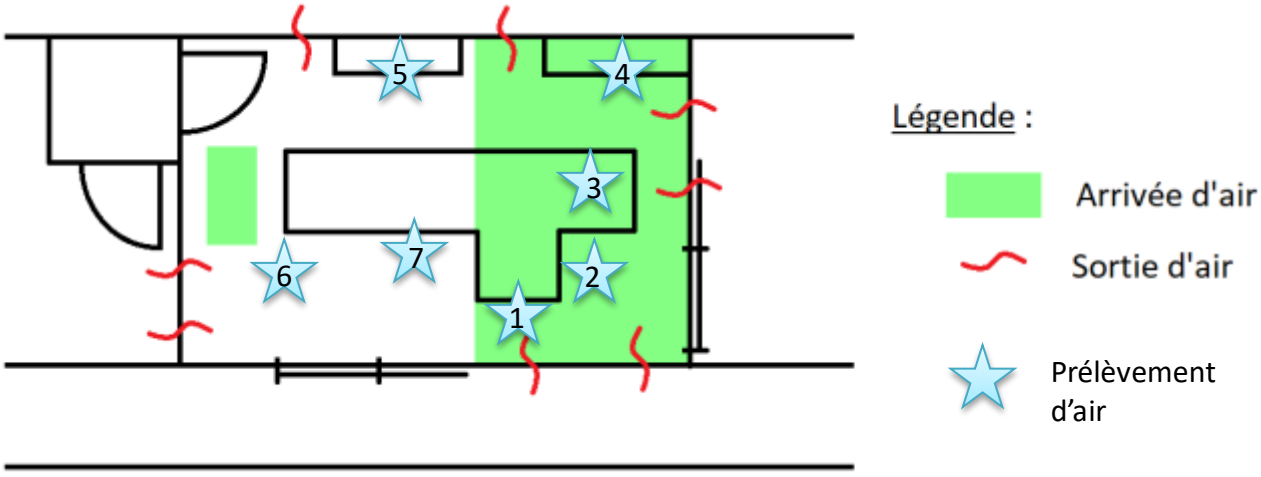


Figure 24 : Plan de prélèvement microbiologique d'air pour la routine

Sur la figure 25, concernant les points de prélèvements microbiologique de surface conservés pour la routine, les points 1, 2, 12 et 13 ont été conservés car les résultats des lectures microbiologiques ont montré la présence d'une contamination non nulle mais inférieure au critère d'acceptation et car ils sont situés au niveau d'une zone d'activité. Sur le même raisonnement, les points 5, 9 et 15 au niveau des paillasses ont aussi été conservés. Les points 6, 7, 8 et 10 ont été conservés car situés à proximité des points 5, 9 et 15 des paillasses. Un nombre plus important de points a été conservé autour des points 5 et 15 que du point 9 car la paillasse des points 5 et 15 est située en zone ISO5 (de propreté plus stricte) que celle du point 9 en ISO6.

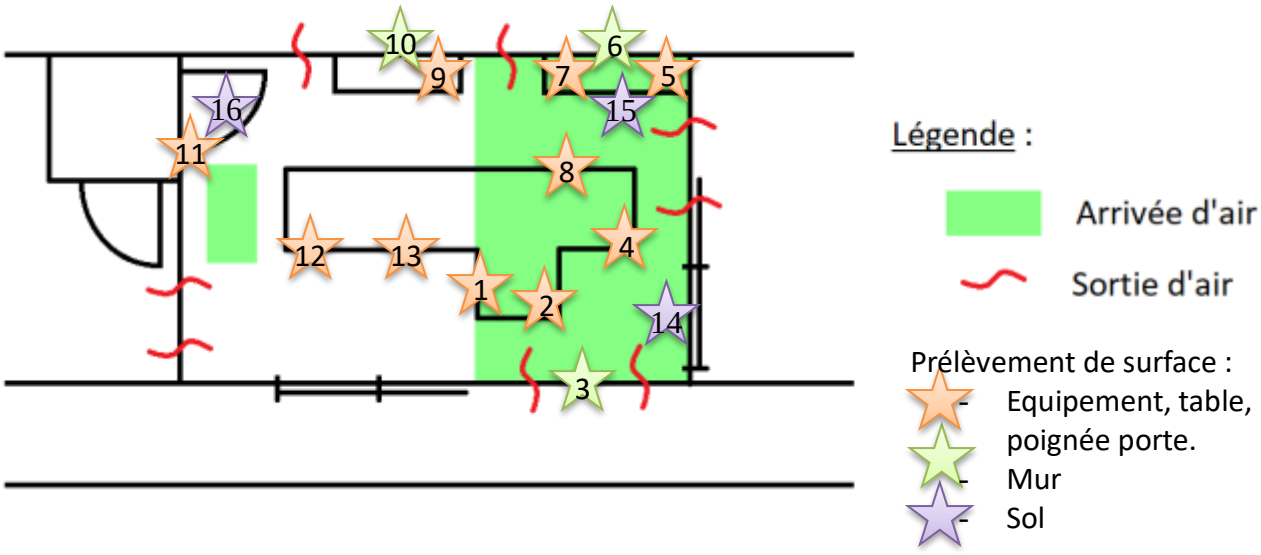


Figure 25 : Plan de prélèvement microbiologique de surface pour la routine

Concernant les points de prélèvements microbiologiques via des boîtes de sédimentation, sur la figure 26, tous les points ont été conservés car situés au niveau de zone d'activité.

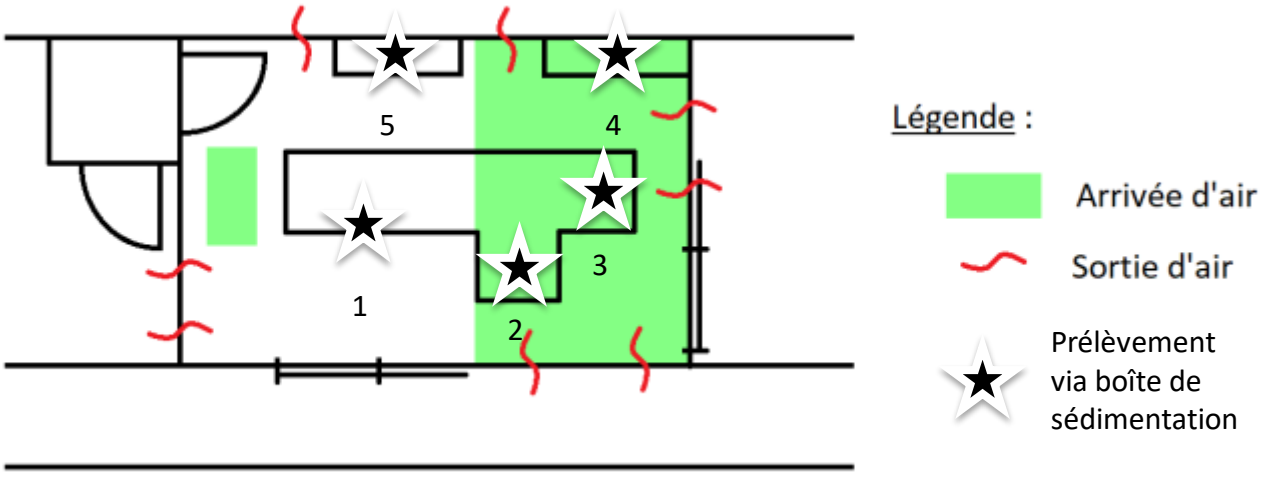


Figure 26 : Plan de prélèvement microbiologique via des boîtes de sédimentation pour la routine

Compte-tenu des résultats qui seront obtenus en routine, ces plans de prélèvements seront réévalués périodiquement afin de confirmer les emplacements de prélèvements ou les modifier. Enfin, avant toute utilisation de la salle en routine, les aspects réglementaires doivent être pris en compte, de même que la mise en place du CC.

Conclusion

L'environnement de production en milieu pharmaceutique est un élément indispensable pour la confiance attendue et nécessaire à l'ensemble des interlocuteurs des produits fabriqués. En assurant la maîtrise environnementale, depuis leur conception jusqu'à leur utilisation en routine, la qualification des locaux joue ainsi un rôle clef. Cette qualification est associée à celle des autres systèmes, tels que les utilités ou les équipements, et complétée par les validations de procédés produits et/ou nettoyage, les suivis de routine et les évaluations périodiques.

Le suivi post-qualification et la surveillance de l'environnement sont les éléments majeurs pour le maintien de la maîtrise de l'environnement et continuer d'apporter la confiance requise. La surveillance particulaire et microbiologique, la maintenance préventive et curative des installations et des centrales de traitement d'air, la métrologie des instruments de surveillance ainsi que le nettoyage et la désinfection des installations apportent une synergie dans cette maîtrise.

La réglementation applicable à l'entreprise dépend non seulement du pays où elle est installée, mais aussi des pays où les produits sont vendus. Les Bonnes Pratiques de Fabrication et les référentiels de ces pays apportent certains éléments supplémentaires à prendre à compte pour la conception, la construction, la qualification et la surveillance des locaux. La série de norme ISO 14644, dédiée aux salles propres et environnements maîtrisés apparentés, est également à considérer pour la qualification des locaux. De même que la série de norme ISO 14698 pour la maîtrise de la bio-contamination.

Des évolutions ont eu lieues et sont également en cours. La série de norme EN ISO 14698 a été annulée et remplacée par la norme européenne EN 17141 en 2020. La révision de l'ISO 14644-3, présentant plusieurs méthodologies de tests, date de 2019 et d'autres parties de cette norme sont en cours de révision. L'annexe 1 des BPF sur la fabrication des médicaments stériles est également en cours de révision dont une partie est dédiée aux locaux et à la maîtrise de son environnement.

De nombreux tests de qualification sont décrits et les moyens de maîtrises de l'environnement sont connus depuis plusieurs décennies mais continuent de s'améliorer. L'aspect énergétique des salles propres est un enjeu à ne pas négliger pour contrôler l'efficacité énergétique d'une salle, et pour réduire la consommation énergétique tout en maîtrisant son environnement.

Références bibliographiques

1. ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication du 29 décembre 2015, modifiée par les décisions des 30 décembre 2016, 6 mai 2019 et 26 novembre 2020 [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain

2. LEEM. La production pharmaceutique c'est quoi ? [Internet]. 2018 [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi

3. Vignaud C, Besset J, Desreumaux M, Bigot R, Duffort S, Martinez A, et al. Qualification & validation dans l'industrie pharmaceutique. 2e éd. Tours, France: IMT éditions; 2017. 136 p.

4. Vittecoq G. Vers une capitalisation des tests de commissioning. Ind Pharma [Internet]. 1 avr 2018 [cité 13 juin 2021]; Disponible sur: https://www.industriepharma.fr/vers-une-capitalisation-des-tests-de-commissioning,93245

5. Le Cycle en V et application dans le monde pharmaceutique [Internet]. Nalys. 2019 [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: https://www.nalys-group.com/fr/blog/technical-library/le-cycle-en-v-dans-le-monde-pharmaceutique

6. NF EN ISO 9001 - Systèmes de management de la qualité — Exigences. 2015.

7. Article R5124-10 modifié par le Décret n°2021-667 du 26 mai 2021 - art. 1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043544670?init=true&page=1&query=r+5124-10&searchField=ALL&tab_selection=all

8. ANSM. Décision du 01/10/2019 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées [Internet]. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/ouverture-detablissement-modification-substantielle

9. Règlement (CE) No 1234/2008 de la commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires [Internet]. [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1234/2021-05-13

10. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures.

11. ICH guideline Q9 on quality risk management

12. NF EN ISO 9000 - Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire. 2015.

13. NF ISO 31000 - Management du risque - Lignes directrices. 2018.

14. Construire le diagramme d'Ishikawa : Exemple, modèle et quiz [Internet]. 2020 [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: https://blog-gestion-de-projet.com/comment-appliquer-le-diagramme-ishikawa-a-la-gestion-de-projet/

15. BENTALAB S. La méthode QQOQCCP, un outil d'analyse simple et performant – QUALIBLOG | Le blog du manager QSE [Internet]. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: https://qualiblog.fr/outils-et-methodes/methode-qqoqccp-outil-analyse-simple-et-performant/

16. Comment utiliser la méthode des 5 pourquoi ou méthode des 5P [Internet]. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: https://blog-gestion-de-projet.com/comment-utiliser-la-methode-des-5p/

17. PIC/S. Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments [Internet]. 2021 [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: https://picscheme.org/en/publications

18. Pelletier L. Data Integrity : vers la mise en place d'un Data Management. La Vague. 30 avr 2018;(57):37 à 30.

19. Charbon P. Le lien entre réglementation, système qualité & Data Integrity. La Vague. 30 avr 2018;(57):31 à 35.

20. NF EN ISO 14644-1- Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1 : classification de la propreté particulaire de l'air. 2016.

21. Guichard J-C, Vandriessche S. Les salles propres (salles blanches), du « Federal standard 209 » aux normes ISO : histoire d'une adaptation aux progrès techniques. Salles Propres. 16 juill 2015;(100).

22. ANSM. Guides des Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain [Internet]. 2014 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros

23. AFSSAPS. Guide de Bonnes pratiques de préparation [Internet]. 2007 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation

24. FDA. Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practices [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf

25. EMA. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf

26. Annex 1 : Manufacture of Sterile Products [Internet]. 2020 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2020_annex1ps_sterile_medicinal_products_en.pdf

27. ANSM. L'ANSM en bref [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/

28. EU Commission. Annex 1 : Manufacture of Sterile Products [Internet]. 2020 [cité 18 août 2021]. Disponible sur: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2020_annex1ps_sterile_medicinal_products_en.pdf

29. NF EN ISO 14644-3 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 3 : méthodes d'essai. 2019.

30. Traitement d'air des salles blanches [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: https://www.abcclim.net/salle-blanche.html

31. Legrand P. Classification particulaire de l'air - Etapes-clés et intégration de l'ISO 14644-1: 2015. Salles Propres. juill 2017;(110):49-54.

32. NF EN ISO 14698-1 - Salles propres et environnementsmaîtrisés apparentés- Maîtrise de la biocontamination - Partie 1 : Principes généraux et méthodes. 2004.

33. NF EN ISO 14698-2 - Salles propres et environnementsmaîtrisés apparentés - Maîtrise de la biocontamination - Partie 2 : Évaluation et interprétation des donnéesde biocontamination. 2004.

34. NF EN 17141 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Maîtrise de la biocontamination. 2020.

35. Polyn F. Contrôles microbiologiques - L'assurance qualité des résultats au laboratoire. Les salles propres. déc 2018;(117):17-25.

36. François PB. A chaque secteur son traitement d'air. Salles Propres. juill 2017;(110):34-8.

37. Polarine J, Kroeger-Steris B. Démarrage initial d'une salle propre et redémarrage après un évènement majeur. La Vague. oct 2016;(51):45-50.

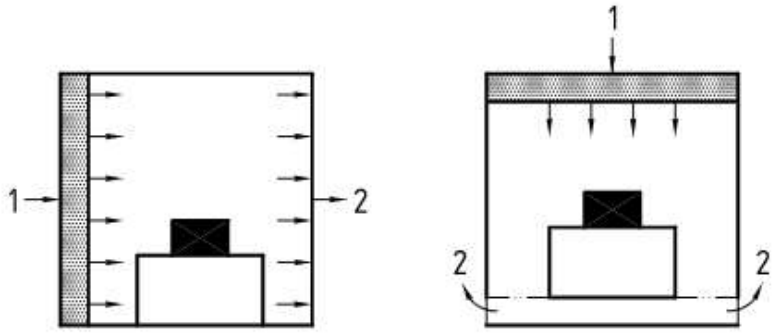
38. NF EN ISO 14644-4 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 4 : Conception, construction et mise en fonctionnement. 2001.

39. NF S90-351 - Établissements de santé — Zones à environnement maîtrisé — Exigences relatives à la maîtrise de la contamination aéroportée. 2013.

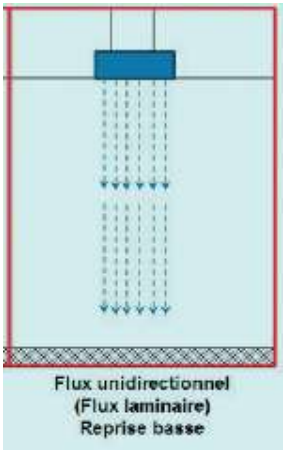
40. NF EN 1822-1 -Filtres à air à haute efficacité (EPA, HEPA et ULPA) — Partie 1 : Classification, essais de performance et marquage. 2019.

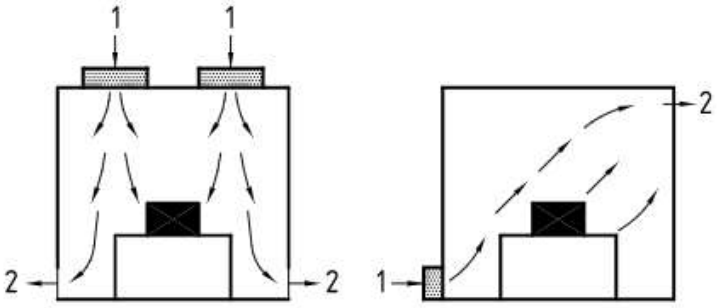
41. NF EN ISO 14644-2 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 2 : Surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulaire de l'air. 2016.

Annexe I : Représentation de l'écoulement de l'air en salle propre [36,38]

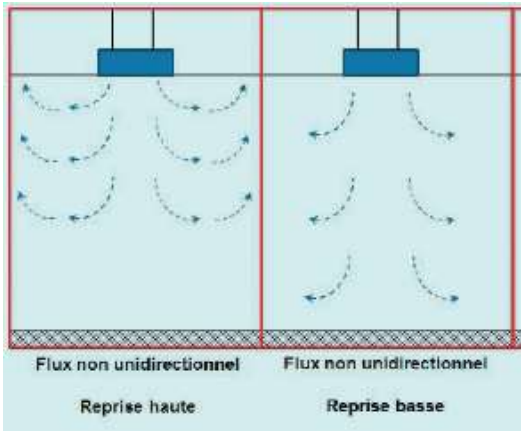


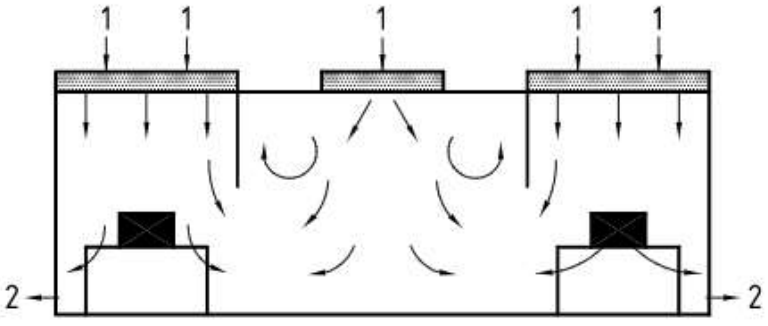
a) Flux d'air unidirectionnel





b) Flux d'air non unidirectionnel





c) Flux d'air mixte

Légende

1 Air soufflé

2 Air repris

Annexe II : Mise en application des termes ALCOA/ALCOA+ à un ticket de résultat de prélèvement particulaire

Soit un ticket de résultat de prélèvement particulaire comprenant à minima les informations suivantes :

Date : Jour / Mois / Année
Equipement : Référence identification
Nombre de prélèvement : Nombre

Date / Heure : début de prélèvement

Point de prélèvement : référence identification point
Résultats : Taille de particule / valeur mesurée / unité
(…) répété selon différentes tailles de particule mesurées
(…) répété selon nombre de prélèvement

Date / Heure : fin de prélèvement

Elément d'intégrité des données	Application avec le ticket de résultat
« ***Attributable*** » ➔ **Attribuable**	Le ticket n'identifiant pas la personne ayant réalisé le prélèvement, cette personne doit signer et dater le ticket.
« ***Legible*** » ➔ **Lisible**	Les informations du ticket doivent rester lisibles, correctement imprimées et non effacées. La signature et date d'identification du préleveur ne doit pas rendre illisible des informations.
« ***Contemporaneous*** » ➔ **Extemporanée**	L'identification du préleveur doit être réalisée immédiatement. Si les résultats sont retranscrit sur un document, cette opération doit être réalisée en parallèle des prélèvements ou immédiatement après.
« ***Original*** » ➔ **Originale**	Le ticket de résultat est l'original. Si les résultats sont retranscrits sur un document, ce document ne devient l'original.
« ***Accurate*** » ➔ **Précise / Exacte**	Pour analyser les résultats, il convient de noter l'état d'occupation de la salle durant les prélèvements ainsi que tout évènement survenu.
« ***Complete*** » ➔ **Complète**	Le ticket de résultat est complet, il ne manque pas une partie. La découpe du ticket n'exclut pas d'information.
« ***Consistent*** » ➔ **Consistante / Cohérente**	Si les tailles de particules analysées sont celles de 0,5 et 5µm, lorsque les informations sont retransmises sur un document, seuls les résultats de ces particules sont notés même si le ticket présente les résultats d'autres tailles de paticules. Cela est décrit dans une procédure du site.
« ***Enduring*** » ➔ **Durable / Pérenne**	Le ticket de résultat étant souvent un papier thermosensible (s'effaçant avec le temps ou lumière notamment), il convient de réaliser une copie du ticket et/ou de recopier les résultats sur un document. Cette opération est suivie d'une double vérification.
« ***Available*** » ➔ **Disponible**	Les tickets et copies sont archivés dans un lieu référencé.

Résumé :

La Qualification des locaux en industrie pharmaceutique est une obligation légale et un enjeu pour la maîtrise de son environnement. Elle participe à apporter la confiance requise aux opérations pharmaceutiques. Les salles sont classées en grade A, B, C et D ou en classe ISO répondant à des critères qualités donnés. Des méthodologies de tests sont décrites dans la norme ISO 14644-3 pour la qualification et la surveillance des salles. Une séquence d'enchaînement des tests doit être établie et respectée pour l'exécution de la qualification. Les quatre étapes d'une qualification sont retrouvées pour les locaux (QC, QI, QO, QP). La surveillance post-qualification des locaux est tout aussi importante et obligatoire afin de poursuivre la maîtrise de son environnement.

Mot-clés :

- Qualification
- Industrie pharmaceutique
- ISO 14644
- Locaux
- Salle propre