



HAL
open science

Gestion du risque aseptique sous isolateur

Marjorie Legrand

► **To cite this version:**

Marjorie Legrand. Gestion du risque aseptique sous isolateur. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03472480

HAL Id: dumas-03472480

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472480>

Submitted on 9 Dec 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 JUILLET 2021

PAR

Mlle **Marjorie Legrand**

Né(e) le **11 juillet 1995** à **Saint-Germain-en-Laye**

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

GESTION DU RISQUE ASEPTIQUE SOUS ISOLATEUR

JURY :

Président : Mr. Le Docteur Alain NICOLAY

Membres : Mme. Le Docteur Véronique ANDRIEU
Mme. Le Docteur Emmanuelle BRACQ

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier ma Directrice de Thèse, le Docteur Emmanuelle BRACQ, Spécialiste en Assurance Stérilité au Laboratoire Eli Lilly & Company, qui m'a encadrée durant mon apprentissage et qui a acceptée de prendre la Direction de cette thèse. Je la remercie pour son implication, sa bienveillance et ses nombreux conseils qui me serviront dans la suite de mon parcours.

A Monsieur Alain NICOLAY, président du jury, merci de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse d'exercice.

A Madame Véronique ANDRIEU, pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre du jury.

A l'ensemble du service d'assurance stérilité du laboratoire Eli Lilly & Company ainsi que toutes les personnes avec qui j'ai pu collaborer, pour leur accueil et leur sympathie. Ce fut un plaisir de travailler au sein de cette équipe.

A mes parents et mon frère, pour leur soutien inconditionnel, pour leurs conseils, et pour leur accompagnement tout au long de mon parcours. Merci de m'avoir offert les conditions idéales pour la réussite de mes études.

A mes amis brigadier : Jeanne, Paul, Sébastien, Amine et Valentin, pour votre amitié, votre soutien et tous les moments partagés ensemble et les autres à venir.

A mes amis Niçois : Julie, Frédéric, Luc et Julia, pour votre joie de vivre et votre amitié.

A mes amis de pharma : Tanguy, Élise, Philippe, Arman, Soubara, je suis heureuse d'avoir partagée toutes ces années avec vous, merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté, et pour notre entraide durant ces années d'études.

Aux copains de Strasbourg : Adrien, Anaïs, Noémie, Samantha et Thierry, pour cette année de master et tous les bons moments passés ensemble.

A mes amis du lycée : Lara, Nils, Pauline, Roxane, Clara, Claire, pour votre amitié toutes ces années.

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Sommaire

SOMMAIRE	4
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ANNEXES	9
GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
PARTIE I - L'ISOLATEUR DE REMPLISSAGE	14
I/ LE REMPLISSAGE ASEPTIQUE	14
1) <i>Zone aseptique conventionnelle</i>	<i>15</i>
2) <i>Restricted Access Barrier System (RABS)(6).....</i>	<i>16</i>
3) <i>Isolateur.....</i>	<i>18</i>
II/ CARACTÉRISTIQUES D'UN ISOLATEUR	19
1) <i>Historique.....</i>	<i>19</i>
2) <i>Définition</i>	<i>20</i>
3) <i>Utilisation.....</i>	<i>22</i>
4) <i>Règlementation</i>	<i>22</i>
4.1 <i>BPF et GMP</i>	<i>23</i>
4.2 <i>Normes ISO</i>	<i>23</i>
4.3 <i>Documents techniques supports.....</i>	<i>24</i>
PARTIE II – CONCEPTION ET MAITRISE DE L'ASEPSIE SOUS ISOLATEUR	26
I/ CONTAMINATIONS SOUS ISOLATEUR	26
1) <i>Contamination particulière.....</i>	<i>27</i>
2) <i>Contamination microbiologique</i>	<i>27</i>
3) <i>Contamination chimique.....</i>	<i>28</i>
4) <i>Contamination croisée</i>	<i>28</i>
II/ MOYENS DE MAITRISE.....	29
1) <i>Conception et design de l'isolateur.....</i>	<i>29</i>
1.1 <i>Le système de traitement d'air</i>	<i>30</i>
1.2 <i>Le système de manipulation</i>	<i>34</i>
1.3 <i>Les systèmes de transferts.....</i>	<i>36</i>
2) <i>Préparation et décontamination de l'isolateur.....</i>	<i>38</i>
2.1 <i>Nettoyage et désinfection de l'isolateur.....</i>	<i>38</i>
2.2 <i>Stérilisation / Décontamination</i>	<i>39</i>
➤ <i>Définitions</i>	<i>39</i>
➤ <i>Agents de décontaminations.....</i>	<i>39</i>
➤ <i>Principe des systèmes de décontamination</i>	<i>40</i>
➤ <i>Exemple de décontamination au peroxyde d'hydrogène.....</i>	<i>41</i>
3) <i>Pratiques sous isolateur.....</i>	<i>42</i>
III/ QUALIFICATION DE L'ISOLATEUR	43
1) <i>Qualification de l'équipement.....</i>	<i>43</i>
1.1 <i>Qualification de conception (QC).....</i>	<i>44</i>
1.2 <i>Qualification d'installation (QI)</i>	<i>44</i>
1.3 <i>Qualification opérationnelle (QO).....</i>	<i>44</i>
1.4 <i>Qualification de performance (QP)</i>	<i>45</i>
2) <i>Qualification de l'environnement de l'isolateur.....</i>	<i>45</i>
2.1 <i>Classification particulière selon ISO</i>	<i>45</i>
2.2 <i>Qualification de performance de surveillance environnementale (EMPQ)</i>	<i>47</i>
3) <i>Aseptic Process Simulation (APS).....</i>	<i>48</i>
4) <i>Requalification</i>	<i>49</i>
IV/ MONITORING DE ROUTINE	49
1) <i>Contrôle de l'air</i>	<i>51</i>

2) Contrôles des surfaces	52
3) Contrôle des gants de l'isolateur	53
4) Contrôles des paramètres de l'isolateur	53
PARTIE III – LES OUTILS D'ÉVALUATION DES RISQUES (RISK ASSESSMENT)	54
I/ METHODES DE GESTION DES RISQUES.....	54
1) <i>Processus de gestion du risque</i>	54
1.1 <i>Appréciation du risque</i>	55
1.2 <i>Maîtrise/contrôle du risque</i>	56
1.3 <i>Communication sur le risque</i>	56
1.4 <i>Revue du risque</i>	56
2) <i>Les outils de gestion du risque</i>	57
2.1 <i>AMDEC</i>	57
2.2 <i>Arbre des défaillances (FTA – Fault Tree Analysis)</i>	57
2.3 <i>HACCP</i>	58
2.4 <i>HAZOP</i>	58
2.5 <i>RRF</i>	58
II/ ÉVALUATION DU RISQUE ASEPTIQUE	59
1) <i>Recommandations</i>	59
2) <i>Évaluation du risque aseptique au sein de l'isolateur</i>	60
PARTIE IV - MISE EN APPLICATION : GESTION DES INCIDENTS ET INTERVENTIONS DANS UN ISOLATEUR DE REMPLISSAGE.....	61
I/ DEFINITIONS	61
1) <i>Incident</i>	62
2) <i>Intervention</i>	63
II/ MATERIEL ET METHODES	64
1) <i>L'outil d'évaluation du risque aseptique</i>	64
2) <i>Utilisation de l'outil d'évaluation du risque :</i>	66
III/ RESULTATS	68
1) <i>Définition des facteurs de risques</i>	68
1.1 <i>Analyse du risque aseptique d'un incident :</i>	68
➤ <i>Proximité</i>	68
➤ <i>État de surface</i>	69
➤ <i>Analyse du flux d'air – Impact sur la protection des pièces critiques</i>	71
➤ <i>Note de risque</i>	72
1.2 <i>Analyse du risque aseptique d'une intervention :</i>	72
➤ <i>Proximité</i>	72
➤ <i>État de surface</i>	73
➤ <i>Analyse du flux d'air – impact sur la protection des pièces critiques</i>	75
➤ <i>Note de risque</i>	76
2) <i>Validation de l'outil</i>	77
2.1 <i>Analyse théorique :</i>	77
2.2 <i>Validation théorique de la limite :</i>	80
2.3 <i>Analyse de cas pratiques</i>	86
IV/ CONCLUSION DE L'ANALYSE DU RISQUE ASEPTIQUE	92
1) <i>Conclusion : Validation de la limite de 90</i>	92
2) <i>Conclusion sur l'outil</i>	92
CONCLUSION.....	94
BIBLIOGRAPHIE	96
ANNEXES.....	99

Liste des figures

Figure 1. Ligne de remplissage en zone conventionnelle

Figure 2. Les différents RABS

Figure 3. Isolateur aseptique

Figure 4. Diamètres des particules selon leur types.

Figure 5. Fonctions d'un isolateur

Figure 6. Caractéristiques de l'enveloppe de l'isolateur

Figure 7. Schéma du flux unidirectionnel dans un isolateur

Figure 8. Gants pour isolateurs.

Figure 9. Isolateur hémi-scaphandre

Figure 10. Système DPTE

Figure 11. Préparation, nettoyage et désinfection de l'isolateur

Figure 12. Cycle de décontamination de l'isolateur au peroxyde d'hydrogène

Figure 13. Schéma d'un biocollecteur

Figure 14. Gélose de contact

Figure 15. Écouvillons de surface

Figure 16. Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique

Figure 17. Calcul du risque aseptique

Figure 18. Évaluation de l'impact aseptique d'un incident et d'une intervention sous isolateur sans outil d'évaluation du risque

Figure 19. Étapes de création de l'outil d'évaluation du risque

Figure 20. Exemple de matrice avec curseur d'acceptation théorique

Figure 21. Évaluation de l'impact aseptique d'un incident et d'une intervention sous isolateur avec outil d'évaluation du risque

Figure 22. Schéma d'un gant

Liste des tableaux

Tableau 1. Avantages et inconvénients de la zone aseptique conventionnelle

Tableau 2. Avantages et inconvénients du RABS

Tableau 3. Avantages et inconvénients de l'isolateur de remplissage

Tableau 4. Valeur d'efficacité de pénétration des filtres à très haute efficacité

Tableau 5. Valeur du taux de brassage en fonction de la classe ISO

Tableau 6. Classes ISO de la propreté particulaire de l'air selon la norme ISO 14644-1

Tableau 7. Classification de la propreté particulaire des zones à atmosphère contrôlée selon l'annexe 1 des GMP

Tableau 8. Recommandations des GMP pour la surveillance microbiologique des ZAC durant la production

Tableau 9. Facteur de risque Proximité pour un incident

Tableau 10. Facteur de risque État de surface pour un incident

Tableau 11. Facteur de risque Analyse du flux d'air – protection des pièces critiques pour un incident

Tableau 12. Facteur de risque Proximité pour une intervention

Tableau 13. Facteur de risque État de surface pour une intervention

Tableau 14. Facteur de risque Analyse du flux d'air – protection des pièces critique pour une intervention

Tableau 15. Détail des combinaisons possibles pour un incident

Tableau 16. Détail des combinaisons possibles pour une intervention

Tableau 17. Incidents aseptiques pour une note de risque de 72

Tableau 18. Interventions pour une note de risque de 72

Tableau 19. Incidents aseptiques pour une note de risque de 90

Tableau 20. Interventions pour une note de risque de 90

Tableau 21. Incidents aseptiques pour une note de risque de 108

Tableau 22. Interventions pour une note de risque de 108

Tableau 23. Exemple n°1 – Incident sous isolateur

Tableau 24. Exemple n°1 – Évaluation du risque aseptique de l'incident

Tableau 25. Exemple n°1 – Intervention sous isolateur

Tableau 26. Exemple n°1 – Évaluation du risque aseptique de l'intervention

Tableau 27. Exemple n°2 – Incident sous isolateur

Tableau 28. Exemple n°2 – Évaluation du risque aseptique de l'incident

Tableau 29. Exemple n°2 – Intervention sous isolateur

Tableau 30. Exemple n°2 – Évaluation du risque aseptique de l'intervention

Tableau 31. Exemple n°3 – Incident sous isolateur

Tableau 32. Exemple n°3 – Évaluation du risque aseptique de l'incident

Tableau 33. Limites de l'outil d'évaluation du risque aseptique de l'incident

Tableau 34. Limites de l'outil d'évaluation du risque aseptique de l'intervention

Liste des annexes

Annexe 1 : Points de prélèvements en fonction de la surface de la salle propre selon la norme ISO 14644-1 :2015 (1)

Glossaire des abréviations

ACP : Articles de conditionnement primaire

AFPT : Air Flow Pattern Testing

AHU : Air Handling Unit

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

APS : Aseptic Process Simulation

ASPEC : Association pour la Prévention et l'Étude de la Contamination

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCS : Contamination Control Strategy

cGMP : Current Good Manufacturing Practice

CSM : Polyéthylène chlorosulfoné

CVR : Contrôle Visuel Renforcé

DPTE : Double Porte de Transert Etanche

FDA : US Food and Drug Administration

FR : Facteur de risque

FTA : Fault Tree Analysis

GMP : Good Manufacturing Practice

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HACCP : Hazard Analysis and Critical Control Points

HAZOP : HAZard Operability

HEPA : High-Efficiency Particulate Air

ICH : International Council for Harmonisation

ISO : International Organization for Standardization

LD1 : Ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication Françaises

LOBUND : Laboratory Of Bacteriology University Notre-Dame

NAS : Niveau d'assurance stérilité

PDA : Parental Drug Association

PIC/S : Pharmaceutical Inspection and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

PVC : Polychlorure de vinyle

QC : Qualification de conception

QI : Qualification d'installation

QO : Qualification opérationnelle

QP : Qualification de performance

QRM : Quality Risk Management

RABS : Restricted Access Barrier System

RRF : Risk Ranking and Filtering

SP : Settle Plate

ULPA : Ultra Low Penetration Air

VHP : Vaporized Hydrogen Peroxide

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

L'industrie pharmaceutique doit se conformer à de nombreuses normes et réglementations concernant la fabrication des produits pharmaceutiques dans l'objectif de délivrer aux patients des médicaments de haute qualité, sûrs et efficaces.

L'environnement dans lequel sont produits les médicaments doit donc répondre à des exigences de plus en plus strictes d'autant plus lorsqu'il s'agit de médicaments injectables qui doivent être stériles, apyrogènes et exempts de particules. C'est la raison pour laquelle la production de ces médicaments doit s'effectuer dans un environnement contrôlé avec un procédé de fabrication fiable et maîtrisé.

L'étape de remplissage aseptique constitue un point critique dans le processus de fabrication des médicaments injectables, et doit donc être réalisé dans un environnement garantissant la qualité du produit. Les contraintes liées à la production de médicaments stériles sont détaillées principalement dans la ligne directrice (LD1) des Bonnes Pratiques de Fabrication, la traduction de « EU GMP Annex 1 : Manufacture of Sterile Medicinal Products » des Eudralex Good Manufacturing Practice (EU GMP), appelé communément Annex 1, dans la FDA Guidance « Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – current Good Manufacturing Practice », et dans le document « PIC/S : Isolators used for aseptic processing and sterility testing » de la PIC/S : Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.

L'utilisation de technologies appropriées, et notamment de l'isotechnie, doit être envisagée lors des processus de fabrication, pour accroître la protection du produit contre les sources potentielles étrangères de contamination particulaire et microbienne, et aider la détection rapide de contaminants potentiels dans l'environnement et le produit. (2)

La technologie des isolateurs représente une réponse aux exigences et aux attentes de l'industrie pharmaceutique. Elle est de plus en plus utilisée pour la fabrication des produits pharmaceutiques.

L'utilisation de cette technologie permet une diminution significative du risque de contamination des produits fabriqués aseptiquement.

Les avantages du travail sous isolateur sont nombreux, cependant cela implique des précautions afin de maintenir un état aseptique de l'enceinte de l'isolateur et éviter la propagation d'une contamination probable.

Les isolateurs doivent être installés qu'après validation appropriée, en tenant compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie. De plus une surveillance en routine de l'isolateur doit être effectuée afin de garantir son intégrité.

L'objectif de cette thèse est de présenter les différents éléments qui interviennent dans la gestion du risque aseptique sous isolateur.

Dans une première partie, l'isolateur de remplissage et la réglementation associée seront présentés. La deuxième partie traitera de la maîtrise de l'asepsie sous isolateur, en évoquant notamment les différentes contaminations et les moyens de maîtrise. Les différents outils d'évaluations des risques seront présentés dans la troisième partie. Enfin, la quatrième et dernière partie consistera à détailler la mise en application d'un outil d'évaluation du risque aseptique des incidents et interventions sous un isolateur de remplissage.

Partie I - L'isolateur de remplissage

I/ Le remplissage aseptique

La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones à atmosphère contrôlées (ZAC). Ces zones sont classées selon les qualités requises pour leur environnement.

En effet, un niveau approprié de propreté de l'environnement est requis pour chaque opération de fabrication.

Il existe quatre classes distinctes de ZAC, définies selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (3):

- Classe A : Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ; les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) dans les systèmes non clos (3). Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé.

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

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

- Classes C et D : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

La stérilité des produits médicamenteux parentéraux peut être obtenue via deux procédés de fabrication : la stérilisation terminale et le procédé aseptique (remplissage aseptique).

La stérilisation terminale est à privilégier. Le remplissage aseptique ne doit être utilisé que lorsque la stérilisation terminale n'est pas possible (ex : destruction de molécules par la chaleur).

Différentes technologies sont utilisées pour le remplissage aseptique : la zone aseptique conventionnelle, le Restricted Access Barrier Systems (RABS), et l'isolateur.

1) Zone aseptique conventionnelle

La zone aseptique conventionnelle correspond à une salle propre classée ISO 5 selon la norme ISO 14644-1. Il s'agit d'une « salle dans laquelle la concentration en nombre des 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 ». Les paramètres tels que la température, l'humidité et la pression relative sont également maintenus à un niveau précis. (1)

Une zone aseptique conventionnelle, est un environnement d'un niveau de propreté connu et maîtrisé en termes de types et nombre de contaminants, constitué : (4)

- d'une enceinte ou enveloppe spécifique (délimitation de l'espace)
- d'un système de traitement de l'air (filtration, maintien d'une surpression ou d'une dépression, maîtrise de la température et de l'hygrométrie)
- de procédures d'entrée / sortie pour les personnes, les matières et les matériels.

Ainsi les opérations critiques tels que le remplissage aseptique sont effectués dans une zone de classe A (ISO 5).

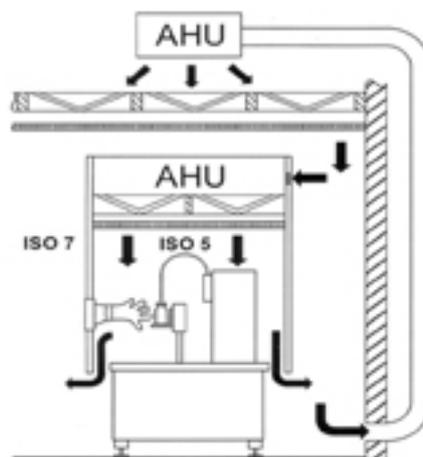


Figure 1. Ligne de remplissage en zone conventionnelle (5)

Dans une zone aseptique conventionnelle, il n'y a pas de barrière étanche entre le personnel et le produit. Les opérations de remplissage aseptiques peuvent être protégées par la présence de portes, et les interventions sont réalisées en ouvrant les portes. La principale source de contamination est l'Homme, ainsi l'habillement du personnel doit être adapté aux opérations

aseptiques et les opérateurs doivent être formés à une gestuelle aseptique rigoureuse. La qualité de l'environnement est essentiellement liée à l'activité et à la formation des opérateurs. Aussi le nettoyage et la désinfection de la zone conventionnelle sont particulièrement importants, et devront être réalisés conformément à un programme écrit et validé.

Tableau 1. Avantages et inconvénients de la zone aseptique conventionnelle

Avantages	Inconvénients
Liberté de manipulation et des mouvements	Contraintes d'habillage pour les opérateurs
Qualification rapide	Proximité entre les opérateurs et le produit
Coût d'installation plus faible que pour les technologies barrières	Consommation d'énergie importante
	Coût de fonctionnement élevé

2) *Restricted Access Barrier System (RABS)(6)*

Le RABS (Restricted Access Barrier System), est une évolution de la zone aseptique conventionnelle, avec pour objectif l'amélioration du Niveau d'Assurance Stérilité (NAS). Cette technologie constitue une barrière physique de séparations rigides entre les opérateurs et les zones critiques du procédé. Cette barrière permet de réduire le risque de contamination humaine, cependant elle est limitée et l'environnement reste identique à une salle conventionnelle.

Il existe différents types de RABS : ouvert ou fermé, actif ou passif. Les caractéristiques fonctionnelles restent identiques.

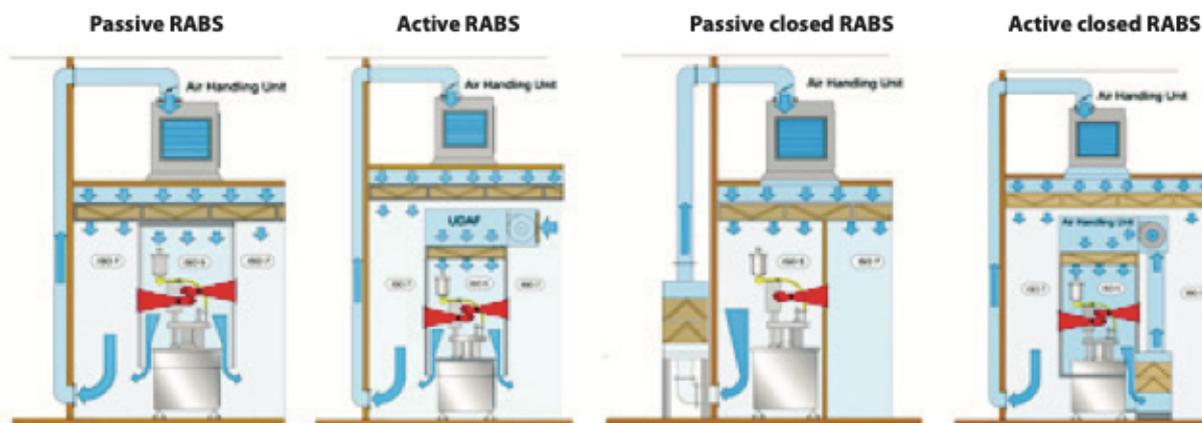


Figure 2. Les différents RABS (7)

Les caractéristiques fonctionnelles d'un RABS (ouvert, actif) sont les suivantes :

- Barrière physique avec flux d'air unidirectionnel
- Environnement intérieur classe A (ISO 5)
- Environnement extérieur classe B (ISO 7)
- Décontamination avec agent sporicide possible mais en même temps que la salle
- Refoulement de l'air dans la salle
- Gants pour intervention dans la zone la plus critique du procédé
- Ouverture possible des portes en production sous conditions

Tableau 2. Avantages et inconvénients du RABS

Avantages	Inconvénients
Séparation physique entre opérateur et produit pour la majorité des activités	Séparation limitée entre opérateur et produit
Utilisation de gants diminuant les risques de contamination	Décontamination plus difficile que pour les isolateurs (surtout si absence de décontamination par un agent sporicide)
Coût des modifications après installations plus faible que pour un isolateur	Coût de fonctionnement élevé car placé dans une ZAC A ou B

3) Isolateur



L'isolateur est un espace clos avec un environnement aseptique maîtrisé et une qualité d'air de classe A (ISO 5). Il constitue une barrière physique entre l'opérateur et le produit, et il est utilisé pour protéger le produit, l'opérateur et l'environnement. De plus, l'isolateur peut également subir une biodécontamination intérieure reproductible et validée. (8)

Figure 3. Isolateur aseptique (9)

Un isolateur comprend donc plusieurs éléments principaux : (10)

- Des barrières physiques
- Une centrale de traitement de l'air associée à un système de décontamination des surfaces
- L'utilisation de gants ou demi-scaphandre permettant les interventions humaines
- Des systèmes de transfert.

L'isolateur permet de réduire l'impact humain par l'utilisation des gants, cela représente une augmentation du niveau technologique et du NAS.

Les gants restent cependant une des principales zones à risques des isolateurs, en effet il existe un risque de rupture de l'intégrité de l'isolateur en cas de trou dans les gants.

Tableau 3. Avantages et inconvénients de l'isolateur de remplissage

Avantages	Inconvénients
Réduction des contraintes d'habillage des opérateurs	Manipulations plus difficiles avec limitation des mouvements
Installation relativement facile et rapide de l'équipement	Maintenance et qualification de l'équipement lourde et difficile
Barrière physique entre l'environnement de l'isolateur et l'environnement extérieur / opérateur	Coût d'achat élevé
Augmentation du niveau d'assurance de la stérilité	Coût de validation élevé
Coût de fonctionnement réduit	

II/ Caractéristiques d'un isolateur

1) Historique

C'est tout d'abord Louis Pasteur, en 1878 qui, en travaillant sur la fermentation et les microbes, mis en évidence que l'on pouvait conserver le vin par application de la chaleur, en vase clos. (11)

Il a fallu attendre 1895 pour avoir les premiers travaux sur la conception des isolateurs avec Nutall et Thierfelder qui essayaient de produire des animaux exempts de germes. (12)

Les premiers isolateurs seraient apparus aux USA dans les années 1940, dans les laboratoires LOBUND (Laboratory Of Bacteriology University Notre-Dame) pour maintenir un environnement sans germe lors de l'élevage d'animaux de laboratoires. Ces isolateurs étaient construits en acier inoxydable, munis de hublots et stérilisables à la vapeur.

En 1963, La Calhène a développé le premier système de Double Porte de Transfert Étanche (DPTE). La société Calhène a été la pionnière de la construction des isolateurs en Europe, dans le début des années 1970, pour des applications médicales et pharmaceutiques. (13)

Il faudra attendre les années 80 pour voir la première application pour des essais de stérilité sous isolateur de Bristol Myers à Lognes. (14)

Les premiers isolateurs utilisaient un flux d'air turbulent, des filtres HEPA, des parois flexibles, des gants intégrés à l'isolateur, leur conception étant plutôt rudimentaire. (15)

Cette première application dans l'industrie pharmaceutique a ensuite été multipliée par les entreprises, notamment grâce à la mise en place de la décontamination des isolateurs par vaporisation de l'eau oxygénée. (14)

La conception a été considérablement améliorée depuis le premier design pour se composer d'une enceinte rigide.

La technologie des isolateurs s'est largement développée au cours de la dernière décennie, dans la production des médicaments injectables à la fois dans l'industrie pharmaceutique et dans les hôpitaux.

Actuellement, le développement des systèmes d'automatisation et de robotisation permet de réduire, voire de supprimer, l'utilisation des gants, et donc le risque de rupture d'intégrité.

2) Définition

Un isolateur est un équipement qui utilise une barrière physique étanche, telle que décrite dans la norme ISO 10648-2, pour provoquer une séparation : (16)

- Entre deux environnements, externe et interne, séparés et contrôlés,
- Entre un processus et du personnel.

Ainsi, la Parenteral Drug Association (PDA) définit un isolateur comme « une structure scellée ou alimentée en air par un système de filtration microbienne rétentif (HEPA) et pouvant être décontaminée de manière reproductible. L'entrée et/ou la sortie de matériaux est réalisée par des ouvertures définies qui ont été conçues et validées pour empêcher le transfert de

contamination en maintenant en permanence un gradient de pression. La conception de l'isolateur garantit que la quantité de pression interne créée par les échanges d'air est supérieure à l'extérieur de l'isolateur. L'isolateur peut être utilisé pour des procédés aseptiques, pour le confinement de composés puissants, ou simultanément pour l'asepsie et le confinement. (17)

L'isolateur est donc une unité décontaminée, avec une qualité d'air de classe 100 (ISO 5) ou supérieure, qui fournit une isolation continue de l'environnement externe.

Il existe deux principaux types d'isolateurs :

- Les isolateurs à système clos, qui excluent la contamination externe de l'intérieur de l'isolateur en effectuant les transferts de matériau via une connexion aseptique à un équipement auxiliaire, plutôt que l'utilisation d'ouvertures vers l'environnement extérieur. Les systèmes clos restent scellés tout au long des opérations. (18)

Les isolateurs à système clos sont généralement utilisés à des fins de confinement lorsqu'il s'agit de matières toxiques.

- Les isolateurs à système ouvert, sont conçus pour permettre l'entrée et/ou la sortie continue ou semi-continue de matériaux pendant les opérations à travers une ou plusieurs ouvertures. Les ouvertures sont conçues (par exemple, en utilisant une surpression continue) pour exclure l'entrée de contamination externe dans l'isolateur. (18)

Les isolateurs à système ouvert sont généralement utilisés pour le remplissage aseptique de produits pharmaceutiques et permettent une entrée et/ou sortie continue des matériaux pendant le fonctionnement. L'environnement interne de l'isolateur est protégé grâce à la mise en place de cycles de décontamination reproductibles et validés, et l'application d'une pression positive. Ainsi les isolateurs à système ouverts sont fermés pendant la décontamination puis ouverts pendant le remplissage aseptique.

L'isolateur présente de nombreux avantages, il permet d'améliorer la qualité des procédés de fabrication, de contrôle, de conditionnement et protéger le produit, le manipulateur et l'environnement.

3) Utilisation

Les isolateurs sont couramment utilisés dans diverses applications de l'industrie pharmaceutique, de la pharmacie hospitalière, de l'industrie cosmétique, de l'industrie alimentaire et de la recherche et développement.

Ils vont être utilisés pour :

- La protection du personnel, de l'environnement et du produit :

Afin de protéger le personnel et l'environnement lors de la manipulation de micro-organismes ou de composés et d'agents cytotoxiques ou dangereux.

- La protection d'une activité ou du produit manipulé :

Les isolateurs sont utilisés pour les activités de production aseptique (pesage, remplissage, formulation ...etc.), et pour les tests microbiologiques (tests de stérilité). L'objectif est d'éviter que l'homme ou l'environnement ne contamine la zone interne. (16)

La technologie des isolateurs est également utilisée en thérapie cellulaire, dans la production de médicaments de thérapie innovante (Advanced Therapy Medicinal Products), dans les zones de confinement microbiologique et dans les zones d'atmosphère contrôlée et de confinement. (16)

4) Règlementation

Les technologies barrières, et notamment les isolateurs, sont décrites et définies directement ou indirectement dans des documents servant de base à leur gestion.

Ainsi, il existe des normes, des réglementations ou encore des recommandations qui vont servir de socle à la conception, la construction, la qualification et l'utilisation des isolateurs. (19)

4.1 BPF et GMP

Les industries pharmaceutiques doivent répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing Practices (GMP).

Au niveau Européen, il existe le document : « EU GMP Annex 1 : Manufacture of Sterile Medicinal Products » des Eudralex Good Manufacturing Practice (EU GMP), appelé communément Annex 1.

L'Annex 1 fournit des orientations générales à utiliser pour la fabrication de tous les produits stériles en utilisant les principes de gestion de risques qualité (QRM), afin de garantir que la contamination microbienne, particulaire et pyrogène est évitée dans le produit final. (2)

Elle comporte également une partie sur les technologies barrières et donnent de nombreuses recommandations sur les isolateurs.

Cette annexe est en cours de révision, la dernière version datant de 2007, et un draft a été publié en 2020.

La version révisée de l'Annex 1 apporte de nouvelles exigences et les entreprises doivent donc se préparer à ces modifications.

Cette Annex 1 est traduite en français dans la ligne directrice 1 (LD1) des BPF.

Aux États-Unis, il s'agit du FDA Guidance « Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing » dans les Current Good Manufacturing Practice (cGMP).

Une annexe est dédiée aux recommandations pour les isolateurs « Appendix 1 : Aseptic processing isolators ». Elle donne des indications sur la maintenance, le design, la décontamination de l'isolateur ou encore le personnel et la surveillance environnemental.

4.2 Normes ISO

À côté des réglementations obligatoires, nous retrouvons des textes supports pour l'industrie pharmaceutique, qui vont donner des recommandations quant à la gestion des isolateurs.

Les normes ISO (Organisation internationale de normalisation) font partie de ces textes supports avec notamment :

- La norme ISO 14644-1 :2015 – Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1 : classification de la propreté particulière de l’air.
 Cette norme spécifie les classes de propreté de l’air en termes de concentration en nombre de particules par volume d’air. Elle indique également la méthode normalisée d’essai afin de déterminer la classe de propreté et la sélection des points de prélèvement.

- La norme ISO 14644-7 :2004 – Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 7 : Dispositifs séparatifs (postes à air propre, boîtes à gants, isolateurs et mini-environnements).
 La norme ISO 14644-7 spécifie « les exigences minimales de conception, de construction, d’installation, d’essai et de réception des dispositifs séparatifs pour les aspects qui les différencient des salles propres ».

- La norme ISO 10648-2 :1994 – Enceinte de confinement – Partie 2 : Classification selon leur étanchéité et méthodes de contrôles associées.
 Cette norme permet de donner une classification des enceintes de confinements en fonction de leur étanchéité et spécifie les méthodes de contrôle notamment pour les essais de fabrication, les essais d’acceptation au laboratoire, ou encore les tests périodiques pendant le fonctionnement de l’enceinte de confinement.

- La norme ISO 13408-6 :2005 – Aseptic processing of health care product – Part 6: Isolator systems.
 La norme ISO 13408-6 spécifie les exigences de systèmes isolateurs utilisés pour le traitement aseptique et indique les lignes directrices relatives à la qualification, la biodécontamination, la validation, le fonctionnement et le contrôle des systèmes isolateurs utilisés pour le traitement aseptique des produits de santé. (20)

4.3 Documents techniques supports

Parmi les autres textes supports, il existe le « Points to Consider for the Aseptic Processing of Sterile Pharmaceutical Products in Isolators » de la PDA (Parenteral Drug Association).

Ce document vient apporter des réponses sur plusieurs sujets tels que le design de l’isolateur, le personnel, le monitoring environnement ou encore le nettoyage et la décontamination...etc.

Ce rapport technique est conçu afin de communiquer les meilleures pratiques et considérations, et pour encourager un dialogue approfondi avec l'industrie, les autorités sanitaires et les fournisseurs de technologies et de matériaux tout en tenant compte des changements et des besoins de l'industrie moderne, mondiale, stérile et de la fabrication des produits de santé.

Le PDA Technical Report No. 34, "Design and Validation of Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products." traite des exigences essentielles des isolateurs pour l'application de cette technologie dans l'industrie pharmaceutique.

Le document "PIC/S : Isolators used for aseptic processing and sterility testing." de la PIC/S : Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme est un instrument destiné à améliorer la coopération dans le domaine des Bonnes Pratiques de Fabrication entre les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique.

L'ASPEC, association spécialisée dans la maîtrise de la contamination en salle propre a, quant à elle, publié un guide en 2015 qui aborde la qualification et la maintenance des isolateurs : « Les isolateurs : qualifications et maintenance ».

Enfin, la protection du patient par la gestion du risque qualité est considérée de première importance dans l'industrie pharmaceutique. Ainsi l'ICH Q9 « Quality risk management » est une référence à suivre pour la gestion de risques, et est applicable pour les isolateurs. (19)

Partie II – Conception et maîtrise de l’asepsie sous isolateur

L’isolateur est un système clos ou partiellement clos qui permet de minimiser l’intervention humaine, cependant il est nécessaire de maîtriser les sources potentielles de contamination lors des activités.

Les principaux risques de contaminations sont liés à :

- L’entrée d’air non stérile,
- La perte d’intégrité due à des trous dans les gants,
- L’exposition de l’environnement de l’isolateur stérile des surfaces couvertes non décontaminées lors du cycle de décontamination.

I/ Contaminations sous isolateur

L’Annexe 1 des GMP européennes définit une contamination comme « l’introduction non intentionnelle d’impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l’intérieur ou à la surface d’une matière, d’un intermédiaire, ou d’une substance active, pendant la production, l’échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport avec le potentiel d’avoir un impact négatif sur la qualité du produit. »

Il existe différents types de contamination :

- La contamination particulaire,
- La contamination microbiologique,
- La contamination chimique.

Une contamination croisée peut être à l’origine de ces 3 différentes contaminations.

La présence de ces impuretés peut représenter un risque pour le produit et pour le patient. La contamination doit donc être maîtrisée afin de produire un médicament qui répond aux exigences réglementaires.

1) Contamination particulaire

Une particule est un « objet minuscule de matière quelconque qui possède un périmètre physique défini ». (1)

Les particules vont être en suspension dans l'air et vont se déplacer avec le risque de se retrouver dans le produit.

Les contaminants à l'origine de la contamination particulaire peuvent être très variés et vont être classés par la norme ISO 14644-1 selon leur taille.

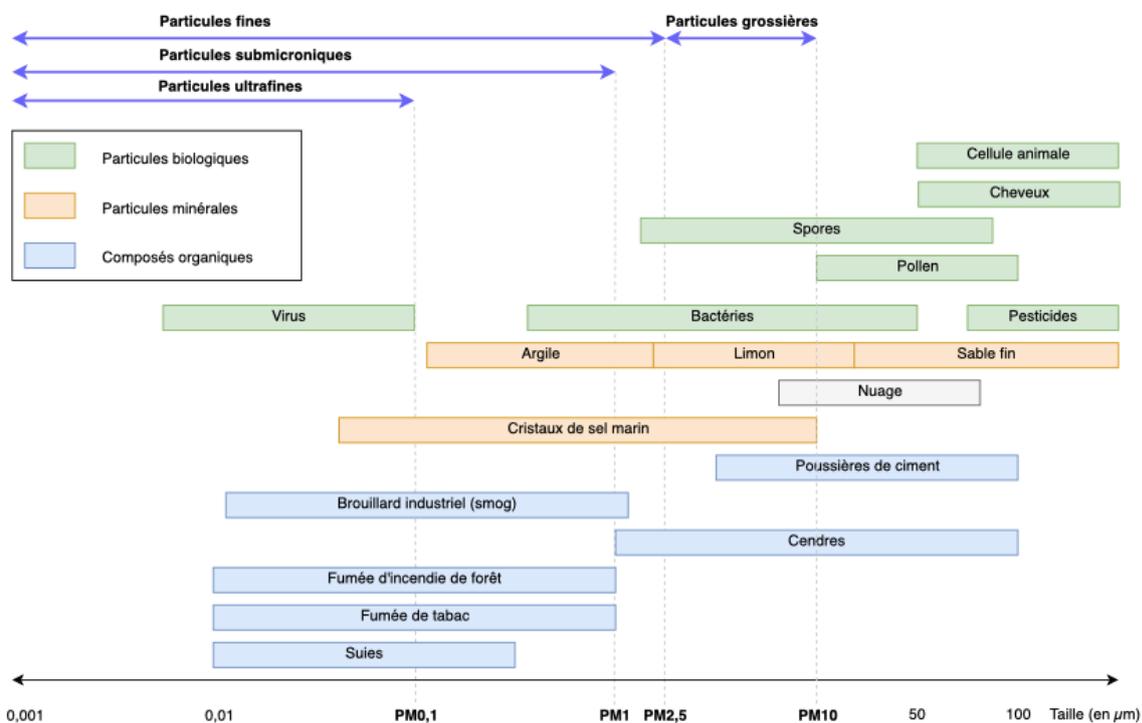


Figure 4. Diamètres des particules selon leurs types. (21)

2) Contamination microbiologique

La contamination microbiologique, aussi appelée biocontamination, correspond à une contamination par l'ensemble des micro-organismes vivants : bactéries, levures, moisissures, virus.

Les micro-organismes vont se fixer sur des particules ou sur des surfaces dans des conditions (température, pH, humidité, ressources nutritives...) qui leur sont favorables.

La contamination microbiologique est donc étroitement liée à la contamination particulaire, ainsi plus l'environnement aura une contamination particulaire élevée, et plus il présentera un risque élevé de contamination microbiologique. (22)

3) Contamination chimique

La contamination chimique peut être causée par différents contaminants chimiques tels que : les principes actifs, les excipients, les agents de nettoyage, leurs produits intermédiaires ou produits de dégradations.

Les impuretés susceptibles d'être en contact avec le produit au cours de son cycle de vie peuvent être des contaminants chimiques.

4) Contamination croisée

La contamination croisée est définie dans les GMP comme « la contamination d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini par une autre matière première ou un autre produit au cours de la production ».

Une contamination croisée peut survenir lorsque :

- Deux produits ont été fabriqués simultanément dans des zones voisines
- Deux produits ont été fabriqués successivement sur un même équipement ou dans la même zone.

Le risque de contamination croisée peut être géré en séparant les productions dans l'espace ou dans le temps. (23)

II/ Moyens de maitrise

Afin de garantir l'environnement aseptique de l'isolateur et donc de réduire le risque de contamination, différents moyens sont utilisés et mis en place.

1) Conception et design de l'isolateur

L'isolateur est composé de plusieurs éléments : un isolateur principal et un ou plusieurs systèmes de transfert, un système de traitement d'air, des systèmes pour la manipulation et enfin un système de décontamination.

L'isolateur principal sert au stockage, à la fabrication et éventuellement à l'emballage des produits. (24)

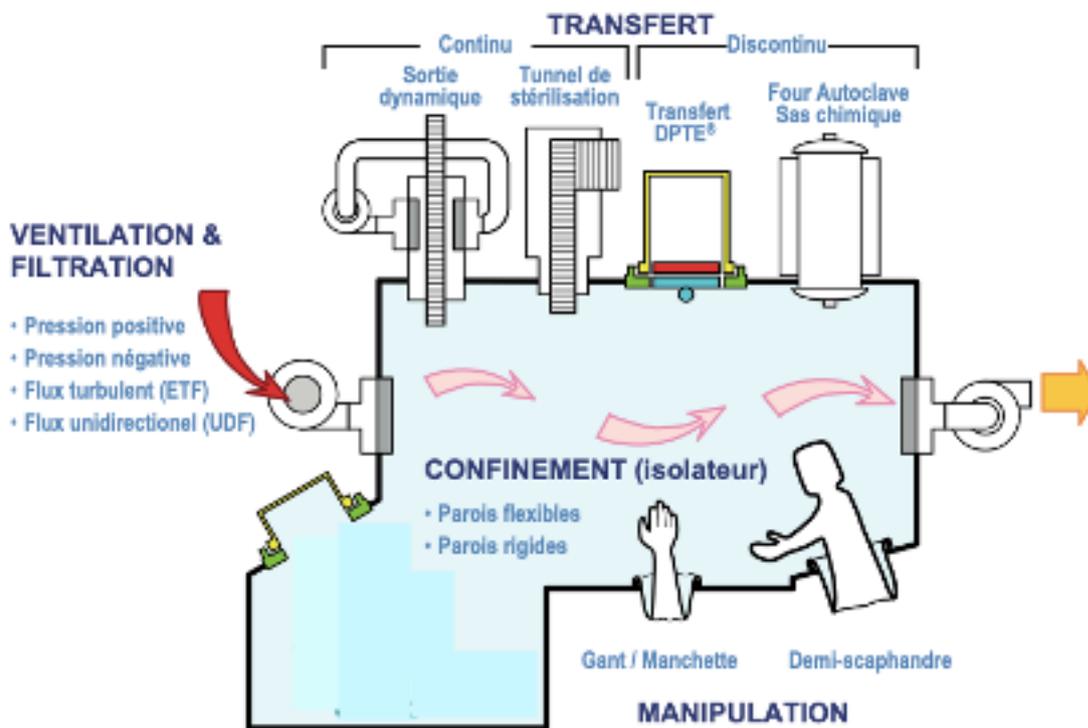


Figure 5. Fonctions d'un isolateur (14)

La conception des isolateurs ne doit pas négliger :

- L'accessibilité des différentes parties de l'installation pour permettre d'assurer le nettoyage et la maintenance.
- L'ergonomie pour le travail sous isolateur

L'enveloppe de l'enceinte peut être rigide, en matériaux plastiques ou en acier inoxydable, ou bien souple, en PVC notamment. Les matériaux utilisés doivent répondre à des exigences communes de durabilité.

Les paramètres au sein de l'isolateur, tels que la température ou l'hygrométrie doivent également être maîtrisés.

La conception en général de l'isolateur doit permettre de prévenir le risque de contamination. Au départ les isolateurs de remplissage étaient des lignes conventionnelles placées dans des boîtes à gants. Au fil du temps, les améliorations du design des isolateurs et l'automatisation ont permis de limiter notamment les risques de percement des gants et les surfaces non décontaminées.

Caractéristiques de l'enveloppe

	Souple	Rigide
Ergonomie	+++	++
Confort de manipulation	++	-
Propriétés optiques	-	++
Facilité de nettoyage - Accessibilité	+++	-
Surpression	+++	+++
Dépression	-	+++
Etanchéité	+++	+
Soudures collages	+	?
Risques altération accidentelle	+++	-
Détection et réparation des fuites	++	-
Adaptation à tous les locaux	+++	-
Durée de vie	+	++

Figure 6. Caractéristiques de l'enveloppe de l'isolateur (24)

1.1 Le système de traitement d'air

L'air représente une source de contamination potentielle. Afin de préserver la qualité de l'air et d'éviter la contamination extérieure apportée par l'air neuf, l'isolateur est équipé d'un système de traitement d'air.

Ce système de traitement d'air comprend différents éléments (25) :

➤ La filtration de l'air

La filtration de l'air assure la bonne qualité de l'air introduit dans l'enceinte de l'isolateur.

Elle est effectuée grâce à la présence de filtres à « Très Haute Efficacité », et obéit à la norme EN 1822.

Tableau 4. Valeur d'efficacité et de pénétration des filtres à très haute efficacité. (26)

Extrait NF EN 1822-1 Classe de filtre		Valeurs locales à la MPPS*		Valeurs locales à la MPPS*	
		Efficacité	Pénétration	Efficacité	Pénétration
HEPA	H10	85 %	15 %	/	/
	H11	95 %	5 %	/	/
	H12	99,5 %	0,5 %	/	/
	H13	99,95 %	0,05 %	99,75 %	0,25 %
	H14	99,995 %	0,005 %	99,975 %	0,025 %
ULPA	U15	99,9995 %	0,0005 %	99,9975 %	0,0025 %
	U16	99,99995 %	0,00005 %	99,99975 %	0,00025 %
	U17	99,999995 %	0,000005 %	99,999975 %	0,000025 %

*MPPS : taille de la particule la plus pénétrante.

Il existe différents filtres :

- Filtre HEPA H14 (High Efficiency Particulate Air) : il est capable de filtrer au moins 99,97% des particules de diamètre supérieur ou égale à 0,3 µm. (27)
- Filtre ULPA (Ultra Low Penetration Air) : il est capable de filtrer au moins 99,99% des particules de diamètre supérieur ou égale à 0,1-0,2 µm. (28)

Ainsi l'isolateur est équipé d'un filtre d'entrée pour les particules de l'air en amont de l'isolateur, et d'un filtre de sortie pour les particules en aval.

Il existe également des pré-filtres protégeant les filtres de rétention des particules de grands diamètres afin d'éviter le colmatage des filtres.

➤ La diffusion de l'air

Le choix du type de diffusion d'air permet d'assurer l'évacuation correcte de la contamination. L'écoulement de l'air dans l'isolateur se fait selon un flux unidirectionnel.

Le flux unidirectionnel correspond à un flux d'air maîtrisé qui traverse l'ensemble d'un plan de coupe d'une zone propre, possédant une vitesse régulière et des filets parallèles selon la norme NBN EN ISO 14644-4 (2001).

La diffusion de l'air peut être améliorée par l'ajout d'une toile de diffusion en aval des filtres HEPA.

D'après l'Annexe 1 des GMP européennes, les systèmes à flux d'air unidirectionnel doivent fournir une vitesse d'air homogène de 0,36 à 0,54 m/s.

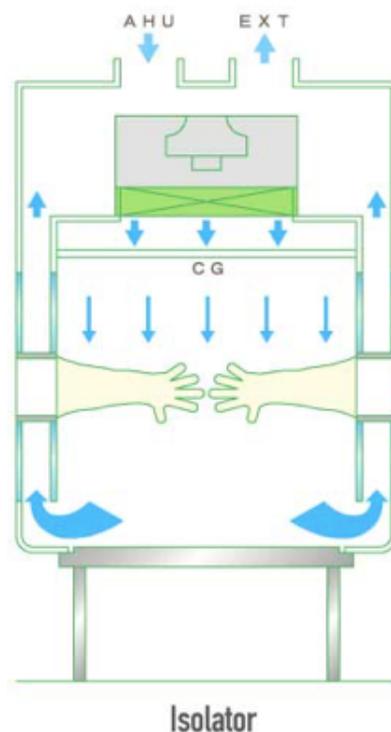


Figure 7. Schéma du flux unidirectionnel dans un isolateur (29)

L'air provenant du filtre protège les zones critiques et se dirige vers les zones moins critiques. Il est ensuite évacué de façon uniforme vers les reprises d'air. L'air est continuellement renouvelé.

La conformité du schéma aéraulique est vérifiée par AFPT (Air Flow Pattern Testing) en conditions statiques et dynamiques. Cette conformité correspond à la protection des unités ouvertes et des pièces critiques par de l'air neuf provenant directement du filtre. La protection doit être maintenue lors de toutes les activités et en conditions statiques et dynamiques.

Le AFPT permet, en générant de la fumée en aval d'un filtre HEPA, de visualiser le schéma aéraulique dans un volume donné (isolateur, salle...).

De plus les conditions de réalisation, la gestuelle aseptique et la chronologie de chaque intervention aseptique sont définies lors des AFPT afin de protéger les éléments critiques.

Au sein de l'isolateur, le schéma aéraulique doit fournir une protection adéquate pour les produits exposés et les surfaces critiques. (24)

➤ La surpression ou dépression

L'isolateur est placé en surpression ou en dépression selon les objectifs de protection fixés et la nature des produits manipulés : pression positive (protection préparation), ou pression négative (protection manipulateur) dans le cadre de manipulation de manière pulvérulente. (24)

La mise en place d'une surpression permet de diriger les flux de l'air de la zone la plus « propre » (en surpression) vers la zone la moins « propre ».

➤ Le taux de brassage

Le taux de brassage correspond au rapport du volume d'air soufflé sur le volume de l'enceinte. Il va dépendre de la classe ISO souhaitée, des charges internes mais aussi de la concentration particulaire.

Pour les zones classées, le taux de brassage doit être au minimum de 20 Vol/H. (2)

Tableau 5. Valeur du taux de brassage en fonction de la classe ISO. (26)

Classement ISO 14644-1	Taux de brassage (Vol/H)
ISO 8	15 à 30
ISO 7	30 à 50
ISO 6	50 à 100
ISO 5 et moins	250 à 600

1.2 Le système de manipulation

Les opérations de manipulations dans l'isolateur sont réalisées à l'aide de gants et manchettes, de demi-scaphandre ou de scaphandre. Ces systèmes permettent une ergonomie et une liberté de mouvement tout en maintenant une séparation avec l'environnement extérieur.

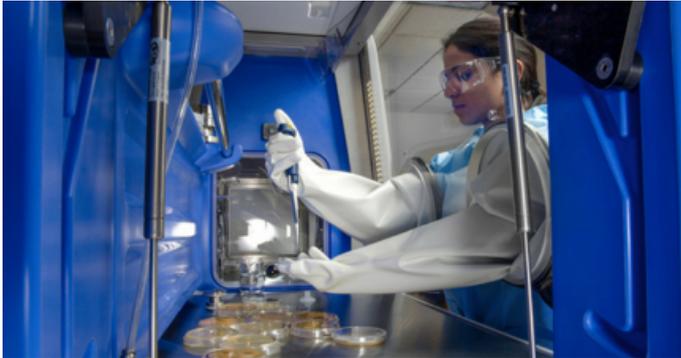


Figure 8. Gants pour isolateurs. (30)

Les gants sont majoritairement utilisés comme système de manipulation dans l'isolateur, et sont constitués de manchettes dans lesquelles l'opérateur introduit ses mains et avant-bras.

L'hémi-scaphandre est en général en PVC souple et l'opérateur va introduire son buste à l'intérieur. Il permet de procurer une amplitude de mouvement de 1,5 sur 360°.

L'hémi-scaphandre est très peu utilisé de nos jours car sa superficie augmente le risque de percement et donc de contamination.



Figure 9. Isolateur hémi-scaphandre. (31)

Les gants constituent l'interface la plus sensible de l'isolateur, en effet un gant défectueux représente une voie de contamination.

Les systèmes de gants peuvent être sujets à des perforations ou des fuites. Les matériaux utilisés doivent être démontrés comme ayant une bonne résistance mécanique et chimique.

Le choix de matériau des gants est important, les gants vont donc devoir répondre à certaines spécifications, ils doivent être : (32)

- Stable contre le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (milieu fortement oxydant)

- Stable contre la désinfection et les produits de nettoyage
- Élastique pour l'étirement en cas de courte portée
- Robuste contre la perforation par des objets tranchants
- Avec une faible déchirabilité en cas de petites fuites
- Ergonomique pour une manipulation précise
- De longue durée de vie

Les principaux matériaux utilisés pour les gants des isolateurs sont les matériaux synthétiques : le néoprène (polychloroprène) et le CSM (par exemple l'Hypalon - polyéthylène chlorosulfoné) sont les plus courants.

Des tests d'intégrité des systèmes barrière et les tests d'étanchéité de l'isolateur et du système de gants doivent être effectués à l'aide de méthodes visuelles, mécaniques et physiques.

Les tests doivent être effectués à des périodes définies, au minimum au début et à la fin de chaque lot ou campagne. La surveillance de l'intégrité des gants doit inclure une inspection visuelle après toute manipulation des gants qui pourrait affecter l'intégrité du système. Elle doit également inclure des contrôles fréquents de fuites. De plus, les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations. (2)

La surveillance et l'entretien doit identifier et éliminer tout gant manquant d'intégrité et minimiser la possibilité de mettre un produit stérile en danger. (18)

Le contrôle de l'intégrité des gants réalisé par une personne qualifiée permet d'augmenter le niveau de détection de trous ou déchirement sur les gants.

La détection de la perte d'intégrité d'un gant ou d'une manchette en cours de production doit faire l'objet d'une évaluation d'impact basée sur une analyse de risque. (33)

Les fréquences de remplacements des gants doivent, quant à elles, être établies dans des procédures écrites garantissant que les pièces seront changées avant qu'elles ne tombent en panne ou ne se dégradent. (18)

1.3 Les systèmes de transferts

Les systèmes de transferts permettent l'entrée des produits ainsi que la sortie des préparations et des déchets sans rupture de la stérilité de l'enceinte principale.

➤ Entrée des unités

L'entrée des unités dans un isolateur de remplissage est faisable grâce à un tunnel en surpression qui relie la machine à laver d'où proviennent les unités, jusqu'à l'isolateur de remplissage. Ces unités sont ensuite décontaminées en même temps que l'isolateur.

➤ Flux des matériaux

Les DPTE (Double Porte de Transfert Étanche) constituent les systèmes de transferts les plus efficaces actuellement grâce à leur sûreté, leur simplicité d'emploi et leur fiabilité.

Le système DPTE permet la connexion entre deux enceintes stériles sans rupture de la stérilité.

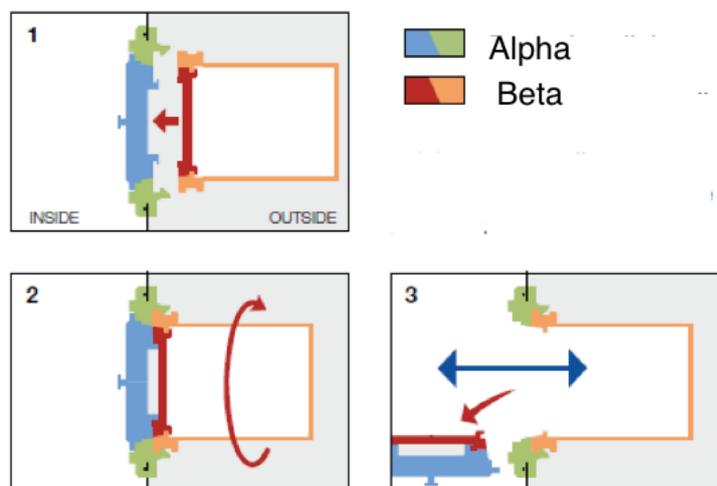


Figure 10. Système DPTE (34)

Comme le montre la figure 10, la première étape consiste à approcher la partie bêta du conteneur vers la partie alpha de l'isolateur. La deuxième étape consiste en l'interaction des faces non stériles des portes de l'isolateur et du conteneur par une rotation de 60 degrés. Enfin la dernière étape consiste en l'ouverture des portes connectées permettant la mise en relation des atmosphères stériles des 2 enceintes.

Il existe également des conteneurs rigides de transfert, qui peuvent être stérilisés par autoclavage, permettant l'entrée du matériel en étant connectés à la porte de transfert d'un isolateur. Ces conteneurs permettent l'évacuation des milieux de cultures, géloses, et boîtes de contact servant aux contrôles environnementaux lors des essais de stérilité ou des déchets.

➤ Sortie des préparations

Pour la sortie en continu des préparations (dans le cas d'un isolateur de remplissage notamment), le système de sortie dynamique en surpression est utilisé.

L'isolateur comporte généralement des « mouseholes », des fines ouvertures qui vont permettre la sortie des préparations. La surpression joue un rôle important au niveau des « mouseholes » puisqu'elle va permettre de créer une barrière aérodynamique empêchant l'entrée de contaminants. (10)

➤ Systèmes de transfert pour le passage dynamique des fluides

Le passage des gaz, tels que les vapeurs stérilisantes, l'air de l'isolateur ou bien le passage des liquides est rendu possible à travers des platines de transfert étanches basées sur le principe de transfert des DPTE. (35)

Pour les isolateurs de remplissage, le produit peut également être transféré directement des cuves de formulations à l'isolateur.

2) Préparation et décontamination de l'isolateur

2.1 Nettoyage et désinfection de l'isolateur

Avant décontamination de l'isolateur, celui-ci va donc subir un nettoyage et une désinfection à l'alcool isopropylique à 70% ou à l'H₂O₂ à 6%, afin de garantir une efficacité maximale de la décontamination de l'isolateur lors d'un cycle de décontamination.

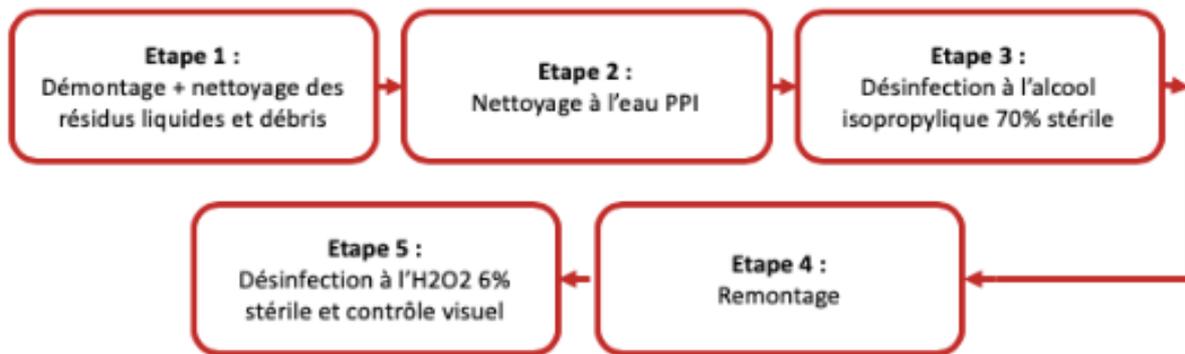


Figure 11. Préparation, nettoyage et désinfection de l'isolateur

Le nettoyage consiste à éliminer les salissures généralement visibles d'une surface. Il permet de conditionner la qualité des étapes ultérieures telles que la désinfection et la stérilisation / décontamination.

Le nettoyage peut être mécanique (brosse, produit détergent...) ou automatique (machines à laver). En fin d'utilisation et avant la préparation de l'isolateur, le matériel et les pièces des isolateurs sont démontés et nettoyés.

La température de lavage en machine, l'action mécanique (lavage manuel) mais aussi les produits utilisés (acides/bases) permettent de réduire la contamination sur les surfaces et les pièces de l'isolateur.

La désinfection est définie par la norme NF T72-101 comme une « opération au résultat momentané permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés, en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes et/ou virus présents au moment de l'opération. »

Dans l'isolateur de remplissage, une première désinfection à l'alcool isopropylique à 70% stérile est réalisée, suivie par une désinfection à l'H₂O₂ à 6% stérile et d'un contrôle visuel.

Les opérations de nettoyage et désinfection de l'isolateur sont effectuées selon des procédures écrites, et doivent être exécutées avant de réaliser la décontamination.

2.2 Stérilisation / Décontamination

➤ Définitions

La stérilisation est définie par la norme NF T72-101 comme une « opération permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes portés par des milieux inertes contaminés, le résultat de cette opération étant l'état de stérilité ».

La décontamination est définie dans l'Annex 1 des GMP comme le processus global d'élimination ou de réduction de tout contaminant (produit chimique, déchet, résidu ou micro-organismes) d'une zone, d'un objet ou d'une personne. La méthode de décontamination utilisée doit être choisie et validée pour atteindre un niveau de propreté approprié à l'utilisation prévue de la zone décontaminée.

Les techniques de stérilisation ne sont pas applicables pour les isolateurs, c'est la décontamination à l'aide d'un agent sporicide qui va être réalisée.

Dans le cas des isolateurs utilisés pour le remplissage aseptique de médicaments injectables, le niveau d'assurance stérilité acceptable est de 10^{-6} . En effet, pour la fabrication de produits injectables et pour les surfaces critiques, une réduction de 6 log des spores est impérative.

Le draft 2020 de l'Annex 1 des GMP européennes indique que pour les isolateurs, le processus de décontamination doit être automatisé et doit inclure un agent sporicide sous une forme appropriée (sous forme gazeuse, aérosol ou vaporisée) pour assurer une décontamination microbienne complète de son intérieur. Ainsi les méthodes de décontamination doivent rendre les surfaces intérieures et la zone critique de l'isolateur exemptes de micro-organismes viables.

➤ Agents de décontaminations

Un agent de décontamination est une entité physique ou chimique, ou combinaison d'entités, ayant une activité microbicide suffisante pour obtenir la stérilité dans des conditions définies.

(36)

Deux types d'agents de décontamination sont le plus couramment utilisés : (16)

- Les solutions contenant un mélange d'acide peracétique (de 1 à 5%) et de peroxyde d'hydrogène (de 8 à 22%), stabilisé à température ambiante.
- Les solutions de peroxyde d'hydrogène (de 30 à 60%, éventuellement à des concentrations plus faibles dans les nébulisations).

L'acide peracétique et le peroxyde d'hydrogène possèdent un pouvoir oxydant fort et vont inactiver les micro-organismes présents sur les surfaces intérieures de l'isolateur.

L'efficacité de ces agents dépendra de leur concentration, mais aussi du temps d'exposition et des types de micro-organismes.

Il existe d'autres agents stérilisants tels que l'oxyde d'éthylène, ou le dioxyde de chlore.

➤ Principe des systèmes de décontamination

La décontamination de l'isolateur est réalisée par un procédé chimique à basse température. On parle de décontamination de contact réalisée par un agent de décontamination sous forme gazeuse. (24)

Il existe différentes méthodes de décontamination : (16)

- La méthode de vaporisation :

La méthode de vaporisation utilise l'agent de décontamination en phase « vapeur », à basse température, après chauffage, afin d'obtenir une circulation optimale.

Dans le cas d'un circuit ouvert : le chauffage et la diffusion se fait par de l'air comprimé.

Dans le cas d'un circuit fermé : le chauffage et la diffusion se fait par un ventilateur et par recirculation.

- La méthode de nébulisation :

La méthode de nébulisation peut également être utilisée dans l'isolateur. Dans ce cas, le système de décontamination va contrôler la quantité d'agent de décontamination émise et le temps de contact. L'agent de décontamination est connecté à une buse fixe sur la paroi de l'isolateur. La

circulation de l'agent de décontamination est effectuée par nébulisation sous pression, sans passer à travers le filtre HEPA de l'isolateur.

Ces méthodes doivent être validées et démontrer que les paramètres de décontamination sont maîtrisés.

Selon la norme ISO 14937, la validation correspond à un mode de fonctionnement écrit utilisé pour obtenir, enregistrer et interpréter les résultats nécessaires pour établir qu'une procédure fournira systématiquement un produit conforme à des spécifications prédéterminées.

Afin d'évaluer l'efficacité des cycles de décontamination, mais aussi pour valider les procédés de décontamination, on utilisera des indicateurs biologiques.

Les indicateurs biologiques sont les microorganismes les plus résistants à l'agent de décontamination utilisé. Ils servent à démontrer que le procédé de décontamination utilisé a la capacité d'inactiver les microorganismes ayant une résistance connue par rapport à un procédé de référence. (37)

➤ Exemple de décontamination au peroxyde d'hydrogène

Dans le cas d'une décontamination par vaporisation au peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , plusieurs étapes sont à prendre en compte.



Figure 12. Cycle de décontamination de l'isolateur au peroxyde d'hydrogène

Le cycle de décontamination commence par un test d'étanchéité qui peut se faire selon 3 méthodes en suivant la norme ISO 10648-2 :

- Le test à oxygène : on mesure une augmentation du taux d'oxygène après avoir rempli l'enceinte de gaz inerte.
- Variation de pression : on mesure la perte de pression à l'intérieur à une pression et une température donnée.
- Maintien de pression : on mesure le débit d'air nécessaire au maintien de la pression interne.

Ce test est suivi par une étape de conditionnement, nécessaire à l'homogénéisation de la température et de l'humidité de l'air et des surfaces. L'objectif est d'être dans les conditions optimales avant l'injection de gaz stérilisant.

La 3^{ème} étape correspond à l'injection du peroxyde d'hydrogène sous forme gazeuse.

Enfin, la dernière étape d'aération a pour but d'éliminer les résidus de peroxyde d'hydrogène.

L'étape de décontamination est réalisée avec la ligne en mouvement afin que toutes les pièces présentes au sein de l'isolateur soient décontaminées.

3) Pratiques sous isolateur

L'homme représente une source importante de contamination et il émet des particules continuellement. Les particules émises peuvent être chargées de microorganismes par le biais des flores bactériennes humaines (la flore cutanée, la flore digestive, la flore des voies respiratoires).

L'isolateur constituant une barrière physique entre l'opérateur et le produit, il permet de supprimer les risques de contamination par l'homme.

Cependant, les interventions se faisant par l'intermédiaire de gants (système sensible), il est primordial que le personnel manipulant sous isolateur soit formé et respecte les règles d'habillages, d'hygiène et de comportement.

Le respect de certaines pratiques sous isolateur permet également de réduire le risque de contamination.

En effet, l'utilisation de techniques aseptiques appropriées pendant toutes les étapes du processus de fabrication joue un rôle important dans la maîtrise des risques de contamination :

- Les unités ouvertes au sein de l'isolateur sont protégées par un flux d'air neuf.
- Des vides de ligne avant intervention sous isolateur, ou des rejets aseptiques après intervention sont effectués.
- L'utilisation d'outils stériles pour les interventions est privilégiée à l'utilisation directe des gants.
- Des sous gants stériles et désinfectés sont portés par les opérateurs.

La formation et la qualification des personnes aux techniques aseptiques, à la gestuelle et aux bonnes pratiques de désinfection participent à la maîtrise du risque aseptique.

Ainsi la réalisation de contrôles et de monitoring au cours et en fin de production permet de s'assurer que les opérations sont effectuées dans des conditions validées :

- Contrôle visuel et automatique de l'intégrité des gants.
- Contrôle de la surpression de l'isolateur et de la classe particulaire en continue.
- Contrôle de l'environnement par réalisation de prélèvements actifs d'air et de prélèvement de surface de l'isolateur, gants et pièces de contact.

III/ Qualification de l'isolateur

D'après la ligne directrice des BPF, « La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène ».

Ainsi l'isolateur doit être classé et qualifié selon les spécifications de performances requises et les caractéristiques de l'environnement. Un niveau de propreté de l'environnement est requis afin de minimiser le risque de contamination particulaire ou microbienne du produit et des surfaces.

1) Qualification de l'équipement

La qualification d'un équipement est une opération destinée à démontrer que le matériel ou l'équipement utilisé donne les résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné.

Cette étape est réglementée par les GMP et plus particulièrement l'Annexe 15 : Qualification et validation.

Il est de la responsabilité des utilisateurs de gérer leurs propres procédures liées à l'isolateur, de se tenir à jour et de suivre les opérations de qualification et de maintenance de leur installation afin de garantir ses performances. Un isolateur est un système complexe nécessitant la compétence de son utilisateur pour garantir l'intégrité de l'environnement confiné. (16)

1.1 Qualification de conception (QC)

La première étape des phases de qualification consiste en la qualification de conception. Il s'agit d'une vérification documentée démontrant que la conception proposée par le fournisseur de l'équipement, des installations, des utilités ou des systèmes, a été comparé aux spécifications, aux GMP et au cahier des charges définissant le projet.

Lors de la qualification de conception d'un isolateur, c'est l'utilisateur qui va décrire ses besoins et détailler ses exigences dans la spécification. Cela peut inclure les normes applicables, une description du processus, le flux de matières...etc. (16)

Le fabricant va ensuite répondre en fournissant les spécifications fonctionnelles de l'équipement, qui seront approuvées par l'utilisateur.

1.2 Qualification d'installation (QI)

La qualification de l'installation est une vérification documentée démontrant que la construction et l'installation sont conformes à ce qui avait été prévu dans le cahier des charges lors de la qualification de conception.

La qualification de l'installation de l'isolateur est effectuée sur site et comprend une revue des documents fournis avec l'équipement et une vérification statique de la conformité aux exigences de la spécification, avec identification des principaux composants. (16)

1.3 Qualification opérationnelle (QO)

La qualification opérationnelle consiste en une vérification documentée que les installations, équipements et systèmes, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu.

La QO d'un isolateur peut être réalisée en interne ou sous-traitée au fournisseur d'équipement ou à un organisme indépendant.

Ainsi plusieurs tests opérationnels sont effectués et l'ordre dans lequel les essais sont effectués doit être pertinent pour le fonctionnement prévu de l'isolateur.

Les performances de l'isolateur sont testées dans des conditions normales de fonctionnement, mais en l'absence de tout produit. (16)

1.4 Qualification de performance (QP)

La qualification de performance établit la preuve documentée du bon fonctionnement et de la performance de l'équipement dans sa globalité dans des conditions normales d'utilisation.

Ainsi, la QP d'un isolateur est réalisée avec ce dernier configuré comme il le serait pour une utilisation en fonctionnement de routine.

L'objectif est de démontrer que l'isolateur fonctionne de manière reproductible et en conformité avec son utilisation de routine.

2) Qualification de l'environnement de l'isolateur

La qualification de performance inclue la classification particulière et la qualification de la performance de l'environnement de l'isolateur (EMPQ).

2.1 Classification particulière selon ISO

Les zones destinées à la fabrication de produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement conformément à la norme ISO 14644-1.

L'isolateur étant un environnement confiné avec une qualité d'air de classe ISO 5 (classe A), la surveillance particulière doit être conduite pendant toute la durée des étapes critiques, y compris le montage des équipements. Les zones de classes A doivent être surveillées selon une fréquence et avec des volumes de prélèvements tels que toutes les interventions, événements transitoires et tout défaillance du système puissent être détectés et les alarmes activées si les seuils d'alerte sont dépassés. (3)

Un niveau de propreté de l'isolateur « en activité » et « au repos » est requis afin de réduire le risque de contamination particulière. Les GMP définissent l'état « en activité » comme « l'état où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs », contrairement à l'état « au repos » qui correspond à « l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place, sans que les opérateurs soient à leur poste ».

Les concentrations particulières maximales admissibles sont définies dans la norme ISO 14644-1 et dans l'annexe 1 des GMP.

Tableau 6 – Classes ISO de la propreté particulaire de l'air selon la norme ISO 14644-1

Numéro de classe ISO (N)	Concentrations maximales admissibles (particules/m ³) en particules de taille égale ou supérieure à celles données ci-dessous					
	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.

Tableau 7 – Classification de la propreté particulaire des zones à atmosphère contrôlée selon l'annexe 1 des GMP.

Grade	Maximum limits for particulates $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for particulates $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not applicable	Not applicable
B	3 520	352 000	Not applicable	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	Not defined ^(a)	29 000	Not defined ^(a)

^(a) For Grade D, in operation limits are not defined. The company should establish in operation limits based on a risk assessment and historical data where applicable.

L'isolateur doit donc suivre les limites de concentration particulaire d'une classe ISO 5 selon la norme 14644-1 et d'une classe A selon les GMP.

Les GMP considèrent deux tailles de particules : 0,5 μm qui correspondent à la taille des particules classiquement émises par les machines de production et 5 μm qui correspondent à la taille des particules susceptibles de transporter des germes viables.

Le nombre de points de prélèvements pour la classification particulaire est défini dans la norme ISO 14644-1 (cf. annexe 1) selon la surface de la salle ou de la zone propre à classer.

Ainsi, « ce nombre minimal garantit, avec au moins 95% de confiance, qu'au moins 90% de la surface de la salle propre ne dépassent pas les limites de classe ».

2.2 Qualification de performance de surveillance environnementale (EMPQ)

Dans un environnement de production, et notamment un environnement aseptique, il est important et nécessaire de déterminer et d'évaluer les zones qui représentent le risque de contamination le plus élevé, afin de minimiser ce risque.

La qualification de performance de la surveillance environnementale (EMPQ) fournit des preuves documentées qu'une zone est capable d'atteindre les niveaux spécifiés pour la

classification proposée. Cette activité de qualification constitue une évaluation globale de la conception et des contrôles environnementaux d'une installation, elle permet de sélectionner et définir des points de prélèvements (38)

Le but de l'EMPQ est donc de fournir des informations pour déterminer comment répartir la surveillance afin de vérifier au mieux que les processus fonctionnent sous contrôle. (39)

Les points de prélèvement sont déterminés sur la base d'une analyse de risque pour définir les zones les plus critiques, en prenant en compte les résultats de la classification, la connaissance du processus et des opérations à effectuer dans la zone.

Cette analyse de risque va permettre de définir le nombre, la localisation et la fréquence des prélèvements pour la qualification de la zone mais également pour les prélèvements en routine.

La mise en place de l'EMPQ va consister à réaliser un monitoring exhaustif de l'environnement, avec un nombre de prélèvement supérieur au nombre de prélèvement réalisés en routine.

Un monitoring particulière et microbiologique doit être effectué.

3) Aseptic Process Simulation (APS)

La simulation de processus aseptique (APS) est un outil utilisé pour évaluer la capacité d'un processus aseptique à délivrer un produit médicamenteux stérile et exempt de contamination microbiologique. (40)

Lors d'une APS, un milieu de culture va être substitué à la place du produit et les opérations de fabrication vont être simulées de la pesée des matières jusqu'au scellage du produit.

Ce test a pour objectif de : (41)

- Tester la capacité d'un procédé aseptique vis-à-vis des risques de contaminations microbiologique.
- Démontrer que l'ensemble du procédé de production de routine permet d'obtenir un produit stérile de façon la plus répétable et sûre.
- Participer à la validation des pratiques et de la gestuelle aseptique du personnel.

Les APS sont effectuées à plusieurs étapes du cycle de vie d'un processus de fabrication.

Il s'agit de l'étape finale de la qualification de performance, avec au moins trois tests de simulations consécutifs qui couvrent tous les postes de travail du processus aseptique. (2)

Une fois cette validation initiale réalisée, une APS doit être réalisée au moins deux fois par an pour chaque processus aseptique et chaque ligne de remplissage. (2)

Le résultat d'une APS doit indiquer une croissance zéro sur les milieux de cultures. Toute unité contaminée doit entraîner un échec de la simulation du processus aseptique.

4) Requalification

Comme spécifié dans l'Annexe 15 des GMP : « L'équipement, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous surveillance ».

Une requalification de l'isolateur est donc nécessaire et sa fréquence doit être justifiée.

La requalification inclue les équipements mais aussi les pratiques, par exemple la préparation de l'isolateur, la réalisation d'APS ou d'EMPQ.

IV/ Monitoring de routine

Une stratégie de contrôle de la contamination (CCS) doit être définie, justifiée et documentée. Un monitoring de routine est donc mis en place, permettant d'évaluer et contrôler les performances de l'efficacité des programmes de nettoyages et de désinfection, et de la gestuelle aseptique du personnel.

Le monitoring particulière de routine est réalisé en continu durant toute l'utilisation de l'isolateur et permet de démontrer que la classification de la zone est maintenue.

Le monitoring microbiologique permet de surveiller les opérations aseptiques et de démontrer l'absence de contamination lors du procédé.

Ce monitoring doit être basé sur une analyse systématique des modes de défaillance et garantir la détection des changements, des défaillances ou du vieillissement qui pourraient compromettre les opérations. (42)

Les méthodes de surveillance microbiologique utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones.

Les GMP donnent leurs recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production.

Tableau 8. Recommandations des GMP pour la surveillance microbiologique des ZAC durant la production.

Grade	Air sample cfu/m³	Settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours^(a)	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A ^(b)	No growth ^(b)		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(a) Settle plates should be exposed for the duration of operations and changed as required after 4 hours. Exposure time should be based on recovery studies and should not allow desiccation of the media used.

(b) It should be noted that for Grade A, the expected result should be no growth.

Comme pour la surveillance particulière, des seuils d’alerte et d’action sont définis pour la surveillance microbiologique. En cas de dépassement des seuils, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures correctives. (3)

Le nombre de prélèvements microbiologiques et leurs localisations doivent être basés sur une évaluation des risques documentée.

Différentes méthodes de prélèvements sont utilisées.

1) Contrôle de l'air

La surveillance de l'aérocontamination s'effectue grâce à des aérobioccollecteurs qui vont permettre de vérifier la qualité microbiologique de l'air et de garantir la reproductibilité de la mesure du taux de contamination microbiologique d'une zone donnée.

- Il existe la méthode de sédimentation / prélèvement actif d'air réalisée grâce à un bioccollecteur.

Le bioccollecteur est muni d'une pompe, qui va aspirer un volume d'air précis, avec un débit connu. L'air aspiré passe au travers d'une grille perforée et va impacter la surface d'une boîte de Pétri. Les microorganismes potentiellement présents seront dénombrés et identifiés après incubation.

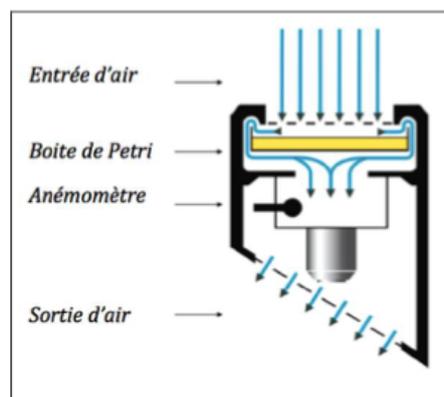


Figure 13. Schéma d'un bioccollecteur (43)

- Le contrôle de l'air est également effectué par des prélèvements passifs d'air (Boîtes de sédimentation ou Settle Plate).

L'analyse de l'air par boîtes de sédimentation est une méthode directe d'évaluation du nombre de microorganismes se déposant sur une surface pendant une période de temps donnée. La méthode est basée sur le fait qu'en l'absence d'aucune influence, les microorganismes aéroportés, généralement attachés à des grosses particules, vont sédimenter sur une boîte de Pétri ouverte. (44)

2) Contrôles des surfaces

Les prélèvements de surfaces permettent d'évaluer les procédures de nettoyage et désinfection, mais aussi les pratiques des opérateurs de production, en recherchant la contamination des surfaces des zones.

- Les géloses de contact sont des boîtes de Pétri possédant un ménisque de culture convexe. Le milieu de culture est ainsi appliqué sur la surface à contrôler en respectant un temps et une pression de contact.

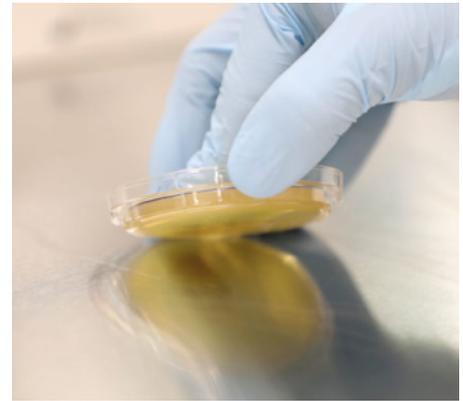


Figure 14. Gélose de contact (45)

- L'écouvillonnage est utilisé pour le contrôle des surfaces avec des points critiques (sol, portes, équipements), notamment lorsque les géloses de contact ne peuvent pas être appliquées.



Figure 15. Écouvillons de surface (46)

3) Contrôle des gants de l'isolateur

Un contrôle visuel régulier des gants est effectué car ils représentent la zone la plus sensible et plus à risque au sein d'un isolateur.

Des prélèvements par écouvillonnage sont réalisés en cours de production, et par des boîtes de Pétri en fin d'utilisation.

Un contrôle visuel renforcé (CVR) des gants peut également être effectué à la suite d'interventions ou d'activités à risques.

4) Contrôles des paramètres de l'isolateur

Un contrôle en continu des paramètres de l'isolateur, tel que la température ou l'humidité relative doit également être effectué en parallèle des contrôles environnementaux microbiologiques et particulaires. Ces paramètres ne doivent pas interférer avec les conditions requises au sein de l'isolateur.

Partie III – Les outils d'évaluation des risques (risk assessment)

Toutes les activités d'un organisme comprennent des risques. Les organismes gèrent le risque en l'identifiant, en l'analysant, et en évaluant la nécessité de le modifier par un traitement afin de satisfaire aux critères de risque. (47)

Le risque est défini comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité.

Une gestion efficace des risques doit donc être mise en place afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

Cette gestion des risques va passer par l'utilisation d'outils d'évaluation des risques adaptés afin de les maîtriser.

I/ Méthodes de gestion des risques

La ligne directrice ICH Q9 « Gestion du Risque Qualité » fournit des indications sur les principes et sur certains outils de gestion du risque qualité pouvant permettre une prise de décision, basée sur le risque, plus efficace et cohérente, en ce qui concerne la qualité des substances actives et des médicaments tout au long de leur cycle de vie. (48)

1) Processus de gestion du risque

La gestion du risque qualité va inclure des processus systématiques, qui vont permettre de faciliter et améliorer le processus décisionnel.

Ainsi différentes étapes vont être mises en place.

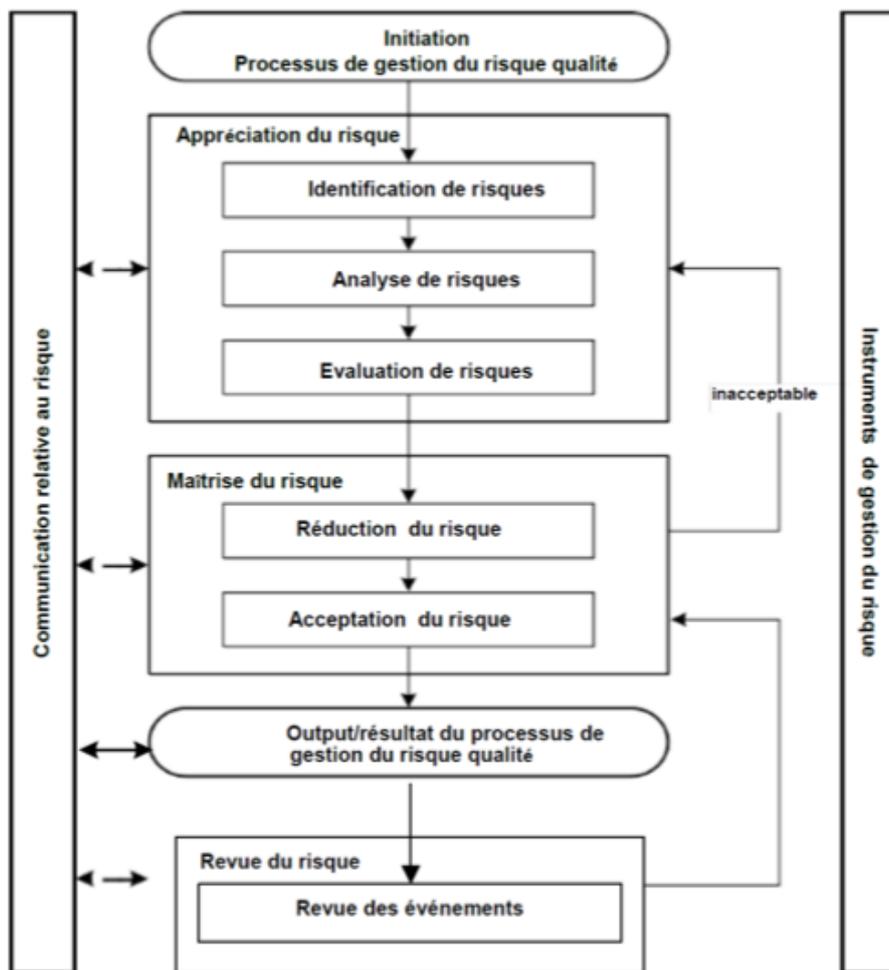


Figure 16. Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique (48)

1.1 Appréciation du risque

L'appréciation du risque va débiter par une étape d'identification du ou des risques. Ces risques peuvent être connus ou prévisibles, et peuvent conduire à des dommages sur les personnes, l'environnement ou les biens.

L'identification du risque est l'utilisation systématique d'informations pour identifier les dangers afférents à la question liée au risque ou à la description du problème. (48)

Après avoir identifié les risques, il faut les analyser, c'est-à-dire, analyser les conséquences et les circonstances d'apparitions du danger. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui va lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité.

L'appréciation du risque va se terminer par l'étape d'évaluation du risque. Lors de cette étape, chaque danger est associé à des valeurs de probabilité d'occurrence d'un dommage et de gravité, en comparant ensuite ces valeurs à des critères d'évaluation du risque.

1.2 Maîtrise/contrôle du risque

La mise sous contrôle du risque consiste à mettre en place des actions permettant de supprimer ou réduire le risque à un niveau acceptable.

Les personnes en charge de la décision peuvent utiliser des processus différents, pour déterminer le niveau optimal de maîtrise des risques. (48)

D'après l'ICH Q9 sur la « Gestion du risque qualité », la réduction du risque « s'attache aux processus permettant de diminuer ou d'éviter un risque qualité lorsqu'il dépasse un seuil spécifié (acceptable). La réduction du risque peut comprendre des mesures prises pour diminuer la gravité et la probabilité des dommages ». (48)

L'acceptation du risque est, quant à elle, « une décision prise pour accepter un risque. L'acceptation du risque peut être une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés ». (48)

1.3 Communication sur le risque

La communication sur le risque va consister à communiquer et valider les résultats de l'analyse de risque et les plans d'actions proposés avec le décideur.

Cette étape permet d'informer le décideur et les autres parties prenantes, notamment les utilisateurs des procédés.

1.4 Revue du risque

La revue du risque permet de mettre à jour les résultats de l'analyse de risque. Ainsi une revue périodique afin de vérifier l'efficacité des actions mises en place, et une revue événementielle pour vérifier les impacts de nouveaux événements seront réalisées à une fréquence définie.

2) Les outils de gestion du risque

Les outils de gestion du risque permettent de structurer la conduite de réflexion en utilisant une démarche préétablie. Ils permettent d'assurer une reproductibilité.

Il existe différents outils dédiés à la gestion du risque.

2.1 AMDEC

L'AMDEC correspond à l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité. Il s'agit d'une méthode d'analyse qualitative et quantitative.

Cet outil peut s'appliquer à la conception d'un nouveau produit, ou bien à la mise au point d'un procédé ou d'un processus. Il permet ainsi d'améliorer leur fiabilité mais également de prévenir leurs risques de défaillances.

Le principe de l'AMDEC consiste à analyser les modes de défaillances, puis à hiérarchiser les causes à l'origine de ces modes de défaillances. Ils peuvent être hiérarchisés par une note de gravité, d'occurrence ou de non-détection, ou alors par une estimation des risques.

En fonction de la criticité observée, des actions seront définies et mises en œuvre. (49)

2.2 Arbre des défaillances (FTA – Fault Tree Analysis)

L'analyse par arbre de défaillance est une méthode qui représente de façon synthétique l'ensemble des événements et leurs combinaisons conduisant à une défaillance.

Les résultats sont représentés graphiquement sous la forme d'un arbre des modes de défaillance. Cet arbre repose sur la connaissance des experts sur les processus pour identifier les causes de défaillances.

Cet outil permet donc de quantifier la probabilité d'occurrence d'un événement ainsi que le chemin critique conduisant à son occurrence. Il est notamment utilisé pour des systèmes complexes et comprenant des redondances.

2.3 HACCP

L'HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) correspond à l'analyse des dangers et la maîtrise des points critiques.

L'HACCP est un outil systématique, proactif et préventif destiné à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit. (50)

Il s'agit d'une méthode qualitative qui a pour objectif d'évaluer les dangers potentiels sur un procédé donné et déterminer les mesures correctives/préventives correspondantes ainsi que le système de surveillance nécessaire.

2.4 HAZOP

La méthode HAZOP (HAZard OPerability) s'intéresse aux dérives ou aux déviations liées à l'équipement ou aux procédés.

L'objectif de cette méthode est donc d'identifier les causes et les conséquences de la dérive des paramètres critiques d'un équipement ou d'un procédé.

L'identification des causes et conséquences se fait grâce à des « mots-guides » (Non, Plus, Autre que...) qui sont appliqués aux paramètres pertinents du processus.

2.5 RRF

L'outil "Risk Ranking and Filtering" est une méthode qui va comparer et classer les risques de systèmes complexes en appliquant un modèle de filtre et en identifiant au préalable les facteurs multiples quantitatifs et qualitatifs déterminants pour chaque risque.

Le risque initial est d'abord décomposé en autant de composantes nécessaires à l'identification des facteurs intervenant dans le risque. Les risques vont être classés selon un score de risque établi grâce aux facteurs de risque, et pondérés grâce aux « filtres » appliqués.

Cette méthode est utilisée pour hiérarchiser différents éléments les uns par rapports aux autres.

II/ Évaluation du risque aseptique

1) Recommandations

L'annexe 1 des GMP européennes recommande que les facteurs de risque associés aux risques de contamination pendant les opérations de fabrication et les activités menées dans la zone critique soient évalués, atténués et des mesures de contrôle définies dans une stratégie de contrôle de la contamination (CCS).

Toutes les interventions dans les zones critiques doivent être réduites au minimum et toutes qualifiées dans les simulations de processus aseptiques.

Des méthodes de gestion et d'évaluation des risques qualité doivent donc être développées pour identifier les risques et permettre l'amélioration continue des processus et des stratégies de contrôle.

Dans le cas de l'isolateur, l'évaluation des risques doit prendre en considération le potentiel de contamination et l'efficacité des contrôles en place pour prévenir ou atténuer le risque de cette contamination, notamment : (51)

- La conception et qualification de l'isolateur et du procédé
- La protection des pièces critiques et unités ouvertes par de « l'air neuf » au sein de l'isolateur
- La décontamination des gants et autres surfaces
- Le niveau de technique aseptique utilisé lors de l'intervention
- Maintien des niveaux environnementaux viables de particules totales ISO 5 et de grade A / ISO 5 avant, pendant et après les interventions.
- D'autres facteurs de risque.

Ainsi tous les facteurs qui constituent des sources ou vecteurs de contamination mais aussi ceux qui sont des moyens de maîtrise du risque aseptique doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque aseptique.

2) Évaluation du risque aseptique au sein de l'isolateur

L'évaluation du risque aseptique d'un processus, ou d'une étape d'un processus aseptique a pour objectif de déterminer les actions à réaliser en fonction du niveau de risque. Elle va permettre de quantifier le risque aseptique et donc d'aider à la prise de décision.

Cette évaluation débute par une cotation du risque aseptique, avec l'identification des limites qui permettra la prise de décision ou la réalisation d'actions (ex : Réalisation d'un monitoring additionnel ...)

Au sein de l'isolateur, le danger correspond à la charge microbienne ou particulaire de l'environnement de production ou du produit.

Ainsi le risque aseptique correspond à l'exposition de l'environnement de production ou du produit à une charge microbienne ou particulaire.

Le risque aseptique est fonction de différents facteurs de risque. Un facteur de risque (FR) est une variable ayant une incidence sur la contamination microbiologique ou particulaire de l'environnement de production ou sur le produit. Le calcul ci-dessous permet d'obtenir une note de risque aseptique.

$$\text{Risque aseptique} = \text{Facteur de risque A} \times \text{Facteur de risque B} \times \dots \times \dots$$

Figure 17. Calcul du risque aseptique

L'évaluation du risque aseptique sous isolateur va donc permettre de déterminer les actions à réaliser en fonction du niveau du risque, mais également d'autoriser ou non la réalisation d'une action ou la poursuite d'une activité.

Partie IV - Mise en application : Gestion des incidents et interventions dans un isolateur de remplissage

Avant cette mise en application d'une analyse de risque, la gestion des incidents et interventions exceptionnelles sous isolateur était basée sur des critères décrits dans des procédures, interprétables, sans support décisionnel et donc sujets à discussions.

L'objectif était donc de créer un outil d'évaluation du risque qui permet d'aider à la prise de décision concernant :

- Le risque de contamination dans l'environnement de l'isolateur et du produit à la suite d'un incident et de statuer sur la poursuite ou non de la campagne.
- L'autorisation d'une intervention exceptionnelle (non décrite dans une procédure) en cours de campagne en conditions aseptiques.

I/ Définitions

Pour pallier un problème technique imprévu (= incident) survenant dans l'isolateur, un ensemble d'actions correctives (= intervention) peuvent être nécessaires (ex : désinfection, interventions aseptiques...)

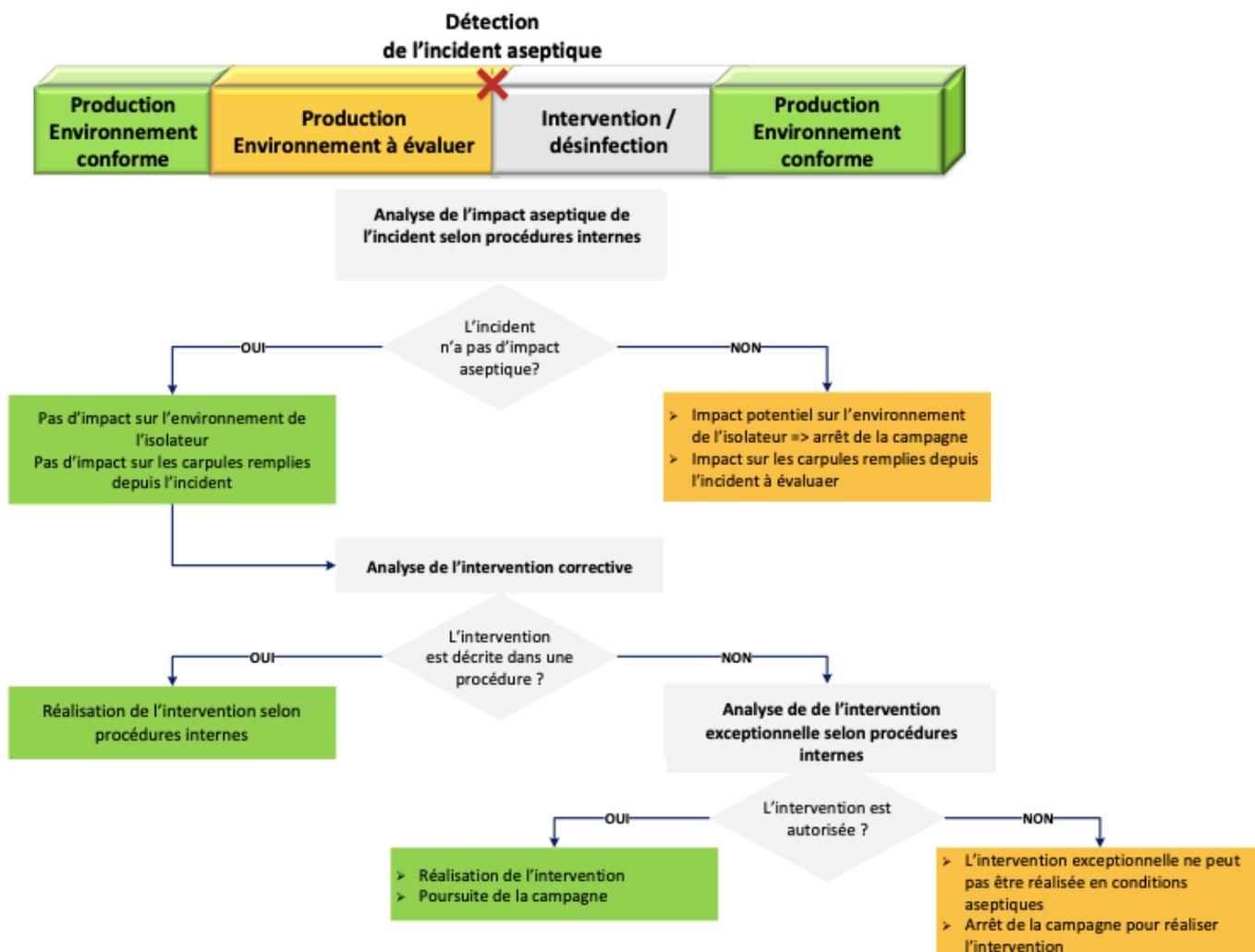


Figure 18. Évaluation de l'impact aseptique d'un incident et d'une intervention sous isolateur sans outil d'évaluation du risque (52)

1) Incident

Différents types d'incidents peuvent survenir sous isolateurs : les incidents techniques et/ou aseptiques.

- Les incidents techniques sont des événements qui ne remettent pas en cause la qualité de l'environnement de l'isolateur (ex : message d'erreur automate).
- Les incidents aseptiques peuvent remettre en cause la qualité de l'environnement de l'isolateur (ex : casse des aiguilles / découverte de surface non décontaminée).

Dès la détection d'un incident aseptique, l'impact aseptique de cet incident est évalué. Cette évaluation est basée sur des procédures internes et sur des discussions entre les services de production, assurance qualité et assurance stérilité pour aboutir à la poursuite ou à la casse de la campagne.

2) Intervention

À la suite d'un incident, deux types d'interventions peuvent être réalisées :

- Les interventions autorisées (ex : changement d'aiguilles)
- Les interventions exceptionnelles (ex : revissage d'un écrou desserré)

Les interventions aseptiques autorisées sont décrites dans des procédures internes. Ces interventions sont autorisées pendant la fabrication d'un lot car validées à l'initial par AFPT et périodiquement par Aseptic Process Simulation.

Les interventions exceptionnelles sont des interventions ponctuelles non procédurées nécessaire pour pallier un problème technique imprévu. Elles ne sont pas validées ni par APS ni par AFPT.

De par cet aspect, les conditions de réalisation de ces interventions sont évaluées par rapport au risque aseptique avant d'être autorisée par l'Assurance Qualité.

- Une intervention exceptionnelle peut être autorisée en cours de production (remplissage, réglage...) si elle est indispensable à la poursuite du lot et qu'elle ne remet pas en question la qualité de l'environnement aseptique d'un ou des isolateurs.
- Une intervention exceptionnelle indispensable à la poursuite du lot mais qui menace potentiellement la qualité de l'environnement aseptique n'est pas autorisée en cours de production et nécessite une casse campagne.

Comme pour l'incident, l'évaluation de l'impact aseptique de l'intervention est basée sur des discussions entre les différents services concernés.

II/ Matériel et Méthodes

Afin de débiter le sujet il a fallu travailler sur les incidents et interventions qui sont survenus les années précédentes, pour permettre d'identifier quels facteurs de risque étaient pris en compte dans la décision et pourraient être inclus dans l'outil d'évaluation du risque. Cette phase d'observation a été suivie par un travail sur la méthodologie de l'outil d'évaluation du risque.

1) L'outil d'évaluation du risque aseptique

L'objectif de cet outil est de définir le risque aseptique sous isolateur.

Selon la valeur du risque, nous pourrions statuer sur la poursuite ou non de la campagne et/ou l'autorisation de la réalisation de l'intervention en cours de campagne en conditions aseptiques.

La méthode que nous avons utilisée pour déterminer les différents facteurs de risque influençant le niveau de criticité d'un incident et/ou intervention sous isolateur est basée sur la méthode RRF (Risk Ranking Filtering) selon le guide ICH Q9. L'objectif est d'autoriser ou non la réalisation d'une action ou d'une intervention en cours de campagne en conditions aseptiques.

L'outil RRF agit sur un périmètre macro ou un système plus restreint, il va permettre d'identifier, analyser et apprécier les risques. (53)

L'objectif est de coter et classer les risques de systèmes complexes par l'application d'un modèle de filtre, en identifiant au préalable les facteurs multiples quantitatifs et qualitatifs déterminants pour chaque risque. Cela va nous permettre de hiérarchiser différents éléments les uns par rapports aux autres selon la méthodologie suivante :

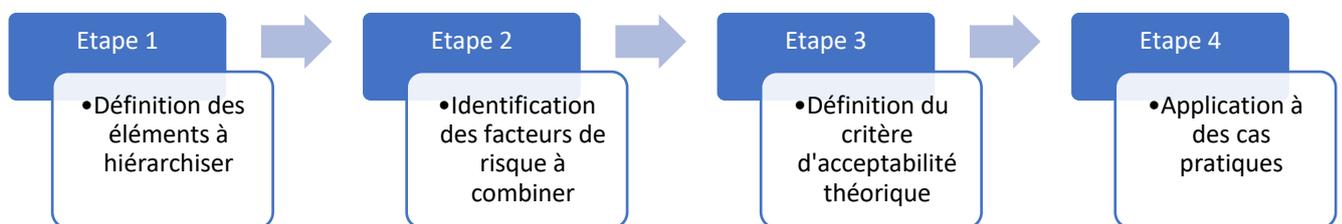


Figure 19. Étapes de création de l'outil d'évaluation du risque

Étape 1 :

Dans notre cas les deux éléments à hiérarchiser sont l'incident et l'intervention.

Étape 2 :

Les facteurs de risque identifiés correspondent à un danger c'est-à-dire à la contamination microbiologique ou particulaire de l'environnement de production du produit.

L'objectif est de définir les facteurs de risque influençant le niveau de contamination dû à un incident ou une intervention et donc le risque de contamination.

Nous avons identifié et pondéré les facteurs de risque :

- Proximité de l'incident et de l'intervention vis-à-vis des pièces de contacts / unités,
- État de la surface découverte lors de l'incident ou de l'intervention,
- Analyse du flux d'air – Impact sur la protection des pièces critiques par de l'air neuf.

Étape 3 :

L'outil d'évaluation du risque a pour objectif d'autoriser ou non la réalisation d'une action ou d'une intervention (ex : risque aseptique sous isolateur, intervention exceptionnelle).

On se retrouve donc avec 2 niveaux d'acceptabilité du risque : Acceptable / Non acceptable, Autorisé / Non autorisé ...

Pour définir le niveau d'acceptabilité théorique, nous avons analysé toutes les combinaisons possibles de facteurs de risque.

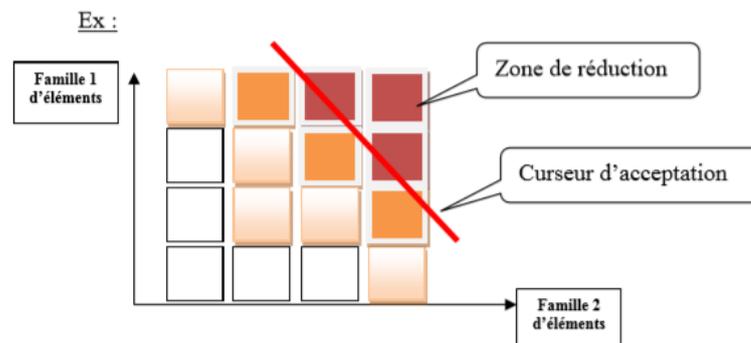


Figure 20. Exemple de matrice avec curseur d'acceptation théorique (53)

Dans un premier temps, nous avons appliqué la loi de Pareto, puis nous avons ajustés les curseurs à 80-50% selon les cotations obtenues.

Ainsi la note de risque maximale a été fixée arbitrairement en dessous du curseur de 50% des cotations obtenues.

Étape 4 :

La dernière étape a consisté à travailler avec un groupe de travail constitué de personnes rattachées aux services de Production, Assurance Qualité, TS/MS, Assurance stérilité.

L'objectif de ces sessions de travail était de présenter l'outil aux personnes qui seront amené à l'utiliser, puis de le mettre en application sur des cas pratiques (incidents et interventions survenus au cours des années précédentes) afin de réajuster le curseur d'acceptation et valider l'outil.

À l'issu de ces sessions, nous avons pu aboutir à un outil finalisé et validé. Nous avons également pu identifier les éléments nécessaires à l'utilisation de l'outil, tel que la liste des traitements reçus par les surfaces, mais aussi le détail des flux d'air par rapport aux pièces critiques, ou la réalisation de CVR.

2) Utilisation de l'outil d'évaluation du risque :

L'outil d'évaluation du risque aseptique est un outil d'aide à la décision d'autorisation ou non-autorisation de la poursuite de la campagne / réalisation de l'intervention en cours de campagne en conditions aseptiques. Il ne prend pas en compte les incidents suivants :

- Fuites de liquide,
- Entrée d'air non stérile,
- Trous dans les gants.

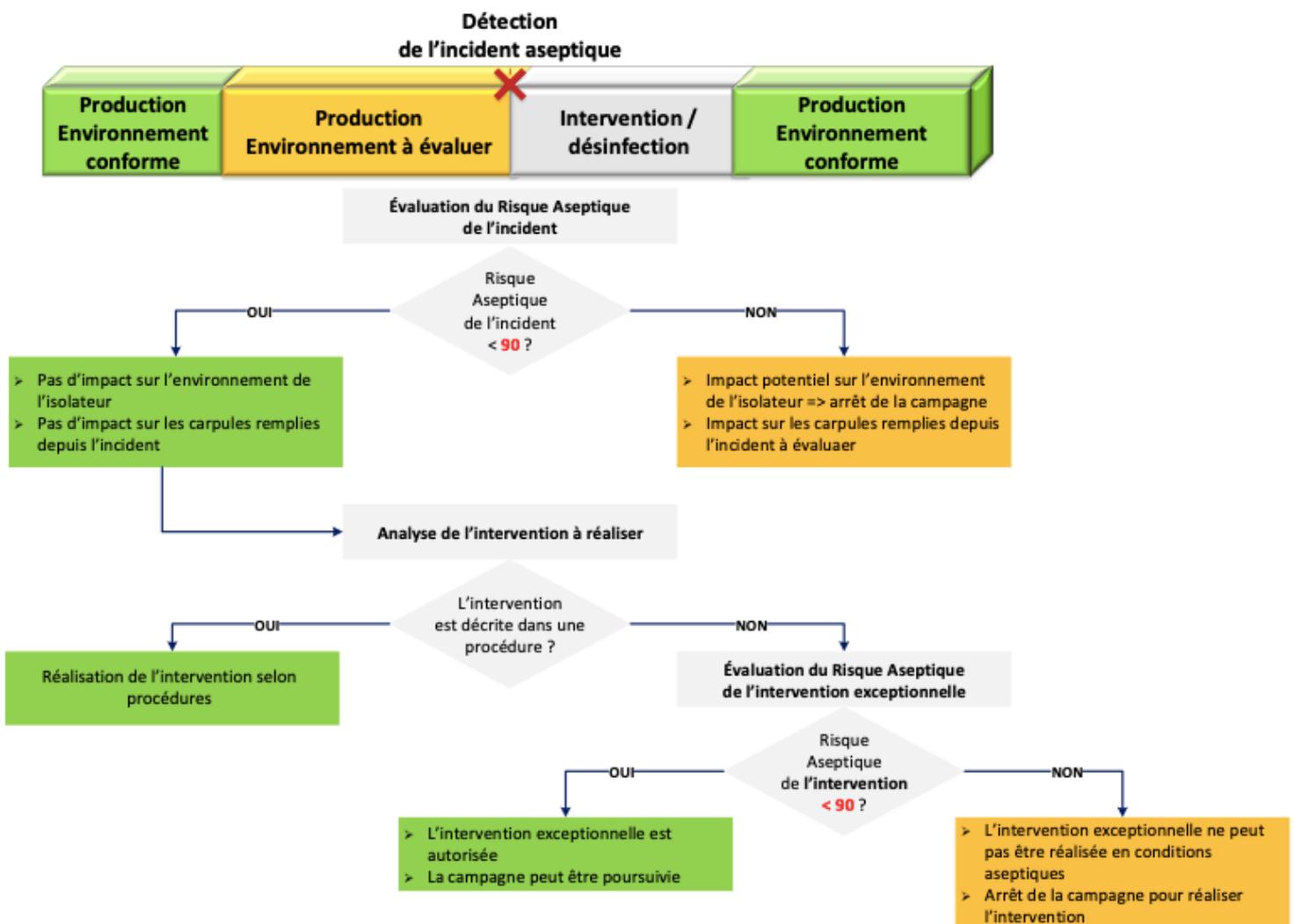


Figure 21. Évaluation de l'impact aseptique d'un incident et d'une intervention sous isolateur avec outil d'évaluation du risque (52)

L'outil d'évaluation du risque se déroule en 2 étapes :

- Analyse de l'incident et évaluation de l'impact aseptique et du risque de contamination sur la campagne et sur les unités produites.

Remarque : Si l'incident est uniquement technique sans impact aseptique, l'outil d'analyse de risque n'est pas utilisé pour l'incident et l'analyse démarre à l'étape 2 (Analyse de l'intervention)

- Analyse de ou des interventions correctives et évaluation de leur impact aseptique.

Remarque : Si l'intervention est décrite dans une procédure, l'outil d'analyse de risque n'est pas nécessaire.

III/ Résultats

1) Définition des facteurs de risques

Les facteurs de risque correspondent aux différents éléments influençant le niveau de contamination suite à un incident ou lié à une intervention sous isolateur. Les facteurs de risque suivants ont été identifiés et pondérés : (A) Proximité, (B) État de surface, (C) Analyse du flux d'air – Protection des pièces critiques.

1.1 Analyse du risque aseptique d'un incident :

La première étape correspond donc à l'analyse de l'incident, afin d'évaluer son impact sur la poursuite de la campagne et sur les unités produites après l'incident.

➤ Proximité

Le risque de contamination est fonction de la zone dans laquelle l'incident est survenu.

Par exemple, la zone de l'isolateur dans laquelle les cartouches sont serties représente un risque de contamination moindre pour le produit. À l'opposé, la réalisation de connexion représente un risque plus important pour le produit.

L'objectif est donc d'évaluer la proximité de l'incident vis-à-vis des pièces de contacts / pièces critiques.

Trois niveaux ont été définis en fonction de l'impact. La note de 1 correspond à l'absence de risque. Le risque augmente avec la proximité des pièces critiques.

Tableau 9. Facteur de risque Proximité pour un incident

Facteur de risque A = Proximité		Note
Évaluation de la proximité de l'incident vis-à-vis des pièces de contacts / pièces critique (cartouches ouvertes)	Zone à faible impact sur les pièces de contacts / cartouches / ACP / produit (ex : zone cartouches serties)	1
	Circuit produit fermé / connecté Zone éloigné (> 20cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	3
	Circuit produit ouvert / connexions en cours Zone proche (< 20 cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	6

➤ État de surface

Le facteur de risque « État de surface » repose sur l'évaluation du traitement (ex : lavage ou désinfection) ou d'absence de traitement de la surface découverte avant le cycle de décontamination aux vapeurs d'H₂O₂ 35%.

De plus l'isolateur est composé de plusieurs surfaces :

- Les surfaces qui ne sont pas en contact avec le produit pharmaceutique (les pièces mécaniques, le bâti machine...),
- Les surfaces en contact direct ou indirect avec le produit pharmaceutique (les pièces de contacts, ACP...) qui correspondent à des surfaces critiques.

Ce facteur de risque est basé sur l'étude de l'efficacité des différents traitements et s'appuie également sur les résultats de la biocharge, étant le nombre de germes qui se trouvent à la surface d'un produit avant décontamination, des isolateurs.

Six niveaux ont été créés en fonction du risque de contamination lié au traitement ou à l'absence de traitement de la ou des surfaces concernées.

Ainsi la note la note de 1 correspond à l'absence de risque : la pièce est cassée dans la masse et/ou décontaminée à l'H₂O₂ à 35%.

Trois types de traitement sont retrouvés :

- L'H₂O₂ à 6% stérile qui correspond à la note de 2.

La validation de l'efficacité antimicrobienne de l'H₂O₂ à 6% stérile a été réalisée selon les normes NF EN13697 et NF T72-190. Ainsi, le peroxyde d'hydrogène à 6% a été déclaré comme agent désinfectant sporicide, bactéricide et fongicide.

- L'alcool isopropylique à 70% stérile qui correspond à la note de 3.

La validation initiale de l'alcool isopropylique à 70% a été réalisée selon la norme NF EN13697 sur des souches de références et locales. Ainsi, l'alcool isopropylique à 70% a été déclaré comme agent désinfectant fongicide et bactéricide.

- Et le lavage qui correspond à la note de 4.

La température de lavage (en machine), l'action mécanique (lavage manuel) mais aussi les produits utilisés (acides/bases) permettent une réduction de la biocharge sur les surfaces et les pièces de l'isolateur.

Le risque augmente donc quand l'efficacité du traitement diminue.

Enfin le cas le plus critique est celui pour lequel la surface n'a reçu aucun traitement. Une surface ne générant pas de particules (note de 5) sera distinguée d'une surface avec risque de contamination particulaire (note de 6).

Tableau 10. Facteur de risque État de surface pour un incident

Facteur de risque B = État de surface		Note
Évaluation du traitement ou d'absence de traitement de la surface découverte	- Casse dans la masse - Décontamination à l'H ₂ O ₂ à 35%	1
	Désinfection à l'H ₂ O ₂ à 6%	2
	Désinfection à l'alcool	3
	Lavage	4
	Aucun traitement et surface ne générant pas de particules	5
	Aucun traitement et surface pouvant générer des particules	6

➤ Analyse du flux d'air – Impact sur la protection des pièces critiques

Au sein de l'isolateur, le schéma aéraulique doit fournir une protection adéquate pour les produits exposés et les surfaces critiques. Ces pièces critiques doivent être exposées à un air neuf.

À la suite d'un incident, une surface non exposée à l' H_2O_2 à 35% peut être « découverte », ainsi au contact d'une source de contamination, l'air peut se charger potentiellement en contaminant et le transférer/déposer sur des surfaces critiques, remettant en cause le principe « d'air neuf ».

Trois niveaux de criticité ont été définis :

- Note de 1 = impact faible, l'incident s'est produit au-dessous du niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts.
- Note de 3 = impact moyen, l'incident s'est produit au-dessus ou au niveau des ACP / produit. Le flux d'air est favorable : les cartouches et les pièces critiques sont toujours protégées par de l'air neuf.
- Note de 6 = impact élevé, l'incident s'est produit au-dessus ou au niveau des pièces de contact / produit. Les cartouches et les pièces critiques ne sont potentiellement plus protégées par de l'air neuf, le flux d'air est défavorable.

Exemple :

- Le flux d'air neuf est interrompu par le passage au-dessus d'une surface non décontaminée lors du cycle à l' H_2O_2 à 35%.
- Le flux de l'air dans la zone est complexe et ne permet pas de statuer sur la protection des cartouches et des pièces critiques.

Tableau 11. Facteur de risque Analyse du flux d'air – protection des pièces critiques pour un incident

Facteur de risque C = Analyse du flux d'air – protection des pièces critiques		Note
Évaluation du flux d'air sur la protection des pièces critiques	En dessous du niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts	1
	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Flux d'air favorable : les cartouches et les pièces critiques sont protégées par de l'air neuf.	3
	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Flux d'air défavorable : les cartouches et les pièces critiques ne sont potentiellement plus protégées par de l'air neuf.	6

➤ Note de risque

La note de risque est calculée en multipliant les trois facteurs de risque : $A \times B \times C$.

La limite de 90 a été définie après analyse théorique des différents cas et validation à l'aide de cas pratiques.

- Si la note de risque est inférieure à 90 l'incident n'a pas d'impact sur la qualité de l'environnement de l'isolateur.
- Si la note de risque est égale ou supérieure à 90, l'incident a eu un impact sur la qualité de l'environnement de l'isolateur. La campagne ne peut être poursuivie.

1.2 Analyse du risque aseptique d'une intervention :

La deuxième étape correspond à l'analyse de l'intervention nécessaire pour corriger l'incident.

➤ Proximité

Le facteur de risque « proximité » prend en compte la localisation de l'intervention dans l'isolateur vis-à-vis des pièces critiques.

Par exemple, le risque de contamination est moindre dans la zone de l'isolateur dans laquelle les cartouches sont serties par rapport à une intervention réalisée à proximité des aiguilles. De même l'utilisation d'un outil stérile permet d'éloigner le gant des zones critiques.

La réalisation d'un vide de ligne avant intervention ou de rejets aseptiques après intervention permet également de supprimer le risque de contamination sur les unités ouvertes.

Trois niveaux comparables à ceux définis pour le risque aseptique lié à un incident ont été définis.

Tableau 12. Facteur de risque Proximité pour une intervention

Facteur de risque A = Proximité		Note
Évaluation de la proximité de l'intervention vis-à-vis des pièces de contacts / pièces critique (cartouches ouvertes)	Zone à faible impact sur les pièces de contacts / cartouches / ACP / produit (ex : Cartouches serties et circuit fermé)	1
	- Zone éloigné (> 20cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit (Prise en compte utilisation outils) - Zone proche (< 20cm) des cartouches ouvertes et réalisation d'un vide de ligne / rejet aseptique	4
	Zone proche (< 20 cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	6

➤ État de surface

Le facteur de risque « État de surface » dans le cas de l'évaluation du risque lié à une intervention repose sur l'évaluation des possibilités de changer, de stériliser les pièces critiques impactées et la possibilité de désinfecter et/ou de recouvrir la surface découverte lors de l'incident.

La note de 1 correspond à un risque très faible : la surface découverte lors de l'incident est recouverte, le risque de contamination des surfaces est réduit par la réalisation d'un SIP (ex : intervention à proximité des aiguilles de remplissage) ou le changement de la ou des pièces impactées ou à proximité.

Dans le cas où la surface ne peut pas être recouverte, il faut prendre en compte le traitement de la surface avant décontamination et la possibilité de désinfection des surfaces à l'alcool isopropylique (note de 3).

Les notes de 2 et 4 sont appliquées en fonction du traitement et de la possibilité de désinfection, si la pièce ne peut pas être recouverte et désinfectée à l'alcool isopropylique alors la désinfection à l'H₂O₂ à 6% (note de 2) ou le lavage de la pièce (note de 4) est prise en compte.

Enfin les notes de 5 et 6 sont appliquées en fonction du risque, la surface ne peut pas être recouverte ou désinfectée et elle n'a reçu aucun traitement. La note de 6 est appliquée au risque le plus élevé avec risque particulière.

En cas de démontage/remontage lors de l'intervention, il faudra évaluer l'état des surfaces potentiellement découvertes et prendre en compte le cas le plus défavorable.

Tableau 13. Facteur de risque État de surface pour une intervention

Facteur de risque B = État de la surface découverte*		Note
Évaluation des possibilités de désinfection et recouvrement de la surface	- Facteur de risque non applicable (pas de surface découverte) - Surface recouverte - Après intervention possibilité de faire un SIP / changement pièces (ex : aiguilles)	1
	La surface n'est pas recouverte après intervention, elle ne peut être désinfectée à l'alcool (accessibilité) mais la pièce a été désinfectée à l'H ₂ O ₂ à 6% avant montage	2
	La surface n'est pas recouverte après intervention mais peut être désinfectée à l'alcool	3
	La surface n'est pas recouverte après intervention, elle ne peut être désinfectée à l'alcool (ex : accessibilité) mais la pièce a été lavée avant montage	4
	Surface non recouverte / non désinfectable Et aucun traitement avant cycle H ₂ O ₂ Et surface ne générant pas de particules	5
	Surface non recouverte / non désinfectable Et aucun traitement avant cycle H ₂ O ₂ Et surface pouvant générer des particules	6

* La surface découverte n'a pas subi de cycle H₂O₂ à 35%

➤ Analyse du flux d'air – impact sur la protection des pièces critiques

Au sein de l'isolateur, le schéma aéraulique doit fournir une protection adéquate pour les produits exposés et les surfaces critiques. Ces pièces critiques doivent être exposées à un air neuf. La localisation de l'intervention, le passage d'un gant à proximité ou la découverte d'une surface non décontaminée lors de l'intervention peut remettre en cause le principe « d'air neuf ».

Ce facteur de risque a pour objectif d'évaluer l'impact de l'intervention sur le flux d'air au niveau des pièces critiques et des cartouches.

Au sein de l'isolateur étudié, les gants sont composés de deux parties, une partie A pour laquelle la réalisation d'un Contrôle Visuel Renforcé (CVR) est possible et une partie B pour laquelle ce CVR n'est pas réalisable.

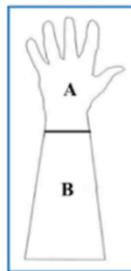


Figure 22. Schéma d'un gant

Trois niveaux de criticité ont été définis :

- Note 1 = impact faible, l'intervention est réalisée en dessous du niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts.
- Note 3 = impact moyen, l'intervention est réalisée au-dessus ou au niveau des ACP/produits.
 - Les cartouches et les pièces critiques sont protégées par de l'air neuf.
 - L'intervention nécessite le passage de la partie A du gant à proximité des pièces critiques. La réalisation d'un Contrôle Visuel Renforcé (CVR) complet avant et après intervention permet de supprimer le risque lié à la présence d'un trou dans le gant.
- Note de 6 = impact élevé, l'intervention est réalisée au-dessus ou au niveau des pièces de contact/produits.

- Les cartouches et les pièces critiques ne sont pas protégées par de l'air neuf (ex : le flux d'air neuf est interrompu par le passage au-dessus d'une surface non décontaminée)
- L'intervention nécessite le passage de la partie B du gant à proximité des pièces critiques. Le Contrôle Visuel Renforcé (CVR) ne permet pas de contrôler l'ensemble de la surface et donc de réduire le risque.

Tableau 14. Facteur de risque Analyse du flux d'air – protection des pièces critiques pour une intervention

Facteur de risque C = Analyse du flux d'air – Protection des pièces critiques		Note
Évaluation de l'impact de l'intervention sur le flux d'air	En dessous du niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts	1
	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux d'air favorable / protection des pièces critiques Et/ou proximité de la partie A du gant et possibilité de réaliser un CVR.	3
	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux d'air défavorable ou complexe Et/ou proximité de la partie B du gant	6

➤ Note de risque

La note de risque est calculée en multipliant les trois facteurs de risque : $A \times B \times C$.

La limite de 90 a été définie après analyse théorique des différents cas et validation à l'aide de cas pratiques.

- Si la note de risque est inférieure à 90 l'intervention n'a pas d'impact sur la qualité de l'environnement de l'isolateur. L'intervention peut être autorisée.
- Si la note de risque est égale ou supérieure à 90, l'intervention a eu un impact sur la qualité de l'environnement de l'isolateur. L'intervention n'est pas autorisée.

2) Validation de l'outil

La validation de l'outil et notamment l'évaluation du niveau de la limite (niveau d'acceptation du risque) est basée sur :

- Des statistiques : Application de la loi Pareto.
- Les données scientifiques (résultats environnements et validation des agents de désinfection).
- L'analyse des différents cas théoriques en particulier ceux dont la note de risque aseptique est située de part et d'autre de la limite.
- L'analyse des cas pratiques.

2.1 Analyse théorique :

La note de risque est calculée en multipliant les trois facteurs de risque : Proximité x État de surface x Analyse du flux d'air.

Toutes les combinaisons possibles de facteurs de risque ont été analysées pour les incidents et les interventions :

- La note de risque est comprise entre 1 et 216. Il y a 54 combinaisons possibles pour l'analyse du risque aseptique de l'incident et pour l'analyse du risque aseptique de l'intervention.
- Le niveau d'acceptabilité théorique a été fixé en dessous de 50% de la note maximale soit 90.

Tableau 15. Détail des combinaisons possibles pour un incident

Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air	Note de risque
Faible impact	H ₂ O ₂ à 35%	Sous niveau	1
Faible impact	H ₂ O ₂ à 6%	Sous niveau	2
Faible impact	Désinf alcool	Sous niveau	3
> 20 cm	H ₂ O ₂ à 35%	Sous niveau	3
Faible impact	H ₂ O ₂ à 35%	Flux d'air favorable	3
Faible impact	Lavage	Sous niveau	4
Faible impact	Pas de désinf	Sous niveau	5
< 20 cm	H ₂ O ₂ à 35%	Sous niveau	6
Faible impact	Particules ou inconnu	Sous niveau	6
Faible impact	H ₂ O ₂ à 35%	Flux d'air défavorable	6
> 20 cm	H ₂ O ₂ à 6%	Sous niveau	6
Faible impact	H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air favorable	6
> 20 cm	Désinf alcool	Sous niveau	9
Faible impact	Désinf alcool	Flux d'air favorable	9
> 20 cm	H ₂ O ₂ à 35%	Flux d'air favorable	9
< 20 cm	H ₂ O ₂ à 6%	Sous niveau	12
Faible impact	H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air défavorable	12
> 20 cm	Lavage	Sous niveau	12
Faible impact	Lavage	Flux d'air favorable	12
Faible impact	Pas de désinf	Flux d'air favorable	15
> 20 cm	Pas de désinf	Sous niveau	15
< 20 cm	Désinf alcool	Sous niveau	18
Faible impact	Désinf alcool	Flux d'air défavorable	18
> 20 cm	Particules ou inconnu	Sous niveau	18
< 20 cm	H ₂ O ₂ à 35%	Flux d'air favorable	18
Faible impact	Particules ou inconnu	Flux d'air favorable	18
> 20 cm	H ₂ O ₂ à 35%	Flux d'air défavorable	18
> 20 cm	H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air favorable	18
< 20 cm	Lavage	Sous niveau	24
Faible impact	Lavage	Flux d'air défavorable	24
> 20 cm	Désinf alcool	Flux d'air favorable	27
< 20 cm	Pas de désinf	Sous niveau	30
Faible impact	Pas de désinf	Flux d'air défavorable	30
< 20 cm	Particules ou inconnu	Sous niveau	36
< 20 cm	H ₂ O ₂ à 35%	Flux d'air défavorable	36
Faible impact	Particules ou inconnu	Flux d'air défavorable	36
< 20 cm	H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air favorable	36
> 20 cm	H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air défavorable	36
> 20 cm	Lavage	Flux d'air favorable	36
< 20 cm	H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air défavorable	36
> 20 cm	Pas de désinf	Flux d'air favorable	45
< 20 cm	Désinf alcool	Flux d'air favorable	54
> 20 cm	Désinf alcool	Flux d'air défavorable	54
> 20 cm	Particules ou inconnu	Flux d'air favorable	54
< 20 cm	Lavage	Flux d'air favorable	72
> 20 cm	Lavage	Flux d'air défavorable	72
> 20 cm	Pas de désinf	Flux d'air défavorable	90
< 20 cm	Pas de désinf	Flux d'air favorable	90
< 20 cm	Désinf alcool	Flux d'air défavorable	108
> 20 cm	Particules ou inconnu	Flux d'air défavorable	108
< 20 cm	Particules ou inconnu	Flux d'air favorable	108
< 20 cm	Lavage	Flux d'air défavorable	144
< 20 cm	Pas de désinf	Flux d'air défavorable	180
< 20 cm	Particules ou inconnu	Flux d'air défavorable	216

Tableau 16. Détail des combinaisons possibles pour une intervention

Proximité	Etat de surface	Analyse du flux d'air	Note de risque
Faible impact	Surface recouverte	Sous niveau	1
Faible impact	Non recouv + désinf H ₂ O ₂ à 6%	Sous niveau	2
Faible impact	Non recouv + désinf alcool	Sous niveau	3
> 20 cm	Surface recouverte	Sous niveau	3
Faible impact	Surface recouverte	Flux d'air favorable	3
Faible impact	Non recouv + lavé	Sous niveau	4
Faible impact	Non recouv + pas de trt	Sous niveau	5
< 20 cm	Surface recouverte	Sous niveau	6
Faible impact	Particules ou inconnu	Sous niveau	6
Faible impact	Surface recouverte	Flux d'air défavor.	6
> 20 cm	Non recouv + désinf H ₂ O ₂ à 6%	Sous niveau	6
Faible impact	Non recouv + désinf H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air favorable	6
> 20 cm	Non recouv + désinf alcool	Sous niveau	9
Faible impact	Non recouv + désinf alcool	Flux d'air favorable	9
> 20 cm	Surface recouverte	Flux d'air favorable	9
< 20 cm	Non recouv + désinf H ₂ O ₂ à 6%	Sous niveau	12
Faible impact	Non recouv + désinf H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air défavor.	12
> 20 cm	Non recouv + lavé	Sous niveau	12
Faible impact	Non recouv + lavé	Flux d'air favorable	12
Faible impact	Non recouv + pas de trt	Flux d'air favorable	15
> 20 cm	Non recouv + pas de trt	Sous niveau	15
< 20 cm	Non recouv + désinf alcool	Sous niveau	18
Faible impact	Non recouv + désinf alcool	Flux d'air défavor.	18
> 20 cm	Particules ou inconnu	Sous niveau	18
< 20 cm	Surface recouverte	Flux d'air favorable	18
Faible impact	Particules ou inconnu	Flux d'air favorable	18
> 20 cm	Surface recouverte	Flux d'air défavor.	18
> 20 cm	Non recouv + désinf H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air favorable	18
< 20 cm	Non recouv + lavé	Sous niveau	24
Faible impact	Non recouv + lavé	Flux d'air défavor.	24
> 20 cm	Non recouv + désinf alcool	Flux d'air favorable	27
< 20 cm	Non recouv + pas de trt	Sous niveau	30
Faible impact	Non recouv + pas de trt	Flux d'air défavor.	30
< 20 cm	Particules ou inconnu	Sous niveau	36
< 20 cm	Surface recouverte	Flux d'air défavor.	36
Faible impact	Particules ou inconnu	Flux d'air défavor.	36
< 20 cm	Non recouv + désinf H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air favorable	36
> 20 cm	Non recouv + désinf H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air défavor.	36
> 20 cm	Non recouv + lavé	Flux d'air favorable	36
< 20 cm	Non recouv + désinf H ₂ O ₂ à 6%	Flux d'air défavor.	36
> 20 cm	Non recouv + pas de trt	Flux d'air favorable	45
< 20 cm	Non recouv + désinf alcool	Flux d'air favorable	54
> 20 cm	Non recouv + désinf alcool	Flux d'air défavor.	54
> 20 cm	Particules ou inconnu	Flux d'air favorable	54
< 20 cm	Non recouv + lavé	Flux d'air favorable	72
> 20 cm	Non recouv + lavé	Flux d'air défavor.	72
> 20 cm	Non recouv + pas de trt	Flux d'air défavor.	90
< 20 cm	Non recouv + pas de trt	Flux d'air favorable	90
< 20 cm	Non recouv + désinf alcool	Flux d'air défavor.	108
> 20 cm	Particules ou inconnu	Flux d'air défavor.	108
< 20 cm	Particules ou inconnu	Flux d'air favorable	108
< 20 cm	Non recouv + lavé	Flux d'air défavor.	144
< 20 cm	Non recouv + pas de trt	Flux d'air défavor.	180
< 20 cm	Particules ou inconnu	Flux d'air défavor.	216

2.2 Validation théorique de la limite :

Une analyse des cas théoriques, en particulier ceux dont la note de risque aseptique est située de part et d'autre de la limite a été réalisée.

- Analyse des cas théoriques : Note de 72 pour un incident

Tableau 17. Incidents aseptiques pour une note de risque de 72

Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air – protection des pièces critiques	Note
- Circuit produit ouvert / connexions en cours - Zone proche (< 20 cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	Lavage	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Flux d'air favorable : les cartouches et les pièces critiques sont protégées par de l'air neuf	72
- Circuit produit fermé / connecté - Zone éloigné (> 20cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	Lavage	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts. Flux d'air défavorable : Les cartouches et les pièces critiques ne sont potentiellement plus protégées par de l'air neuf	

Premier cas : L'incident s'est produit dans une zone proche des pièces critiques, la surface a subi un lavage et le flux d'air est favorable et protège les pièces critiques. Au vu de l'ensemble des résultats des exercices de biocharge réalisés sur une période de 5 ans sur les isolateurs de remplissage, qui a permis de conclure que la biocharge de ces isolateurs avant lancement du cycle de décontamination est sous-contrôle, nous pouvons poursuivre la campagne dû au fait que la surface a été lavé et que le flux d'air soit favorable.

Deuxième cas : L'incident est éloigné des pièces critiques, la surface a été lavée, cependant le flux d'air est défavorable. Bien que le flux d'air soit défavorable, le fait que l'incident soit éloigné et la surface lavée va nous permettre de poursuivre la campagne car l'éloignement des pièces critiques nous permet de minimiser le risque aseptique de l'incident, tout comme le fait que la surface a subi un lavage.

➤ Analyse des cas théoriques : Note de 72 pour une intervention

Tableau 18. Interventions pour une note de risque de 72

Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air – protection des pièces critiques	Note
- Zone proche (< 20 cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	La surface n'est pas recouverte après intervention, elle ne peut pas être désinfectée à l'alcool (ex : accessibilité) mais la pièce a été lavée avant montage	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux favorable / protection des pièces critiques Ou/et proximité de la partie A du gant et possibilité de réaliser un CVR.	72
- Zone éloigné (> 20cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit (Prise en compte utilisation outils) - Zone proche (<20cm) cartouches ouvertes et réalisation d'un vide de ligne / rejet aseptique	La surface n'est pas recouverte après intervention, elle ne peut pas être désinfectée à l'alcool (ex : accessibilité) mais la pièce a été lavée avant montage	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux d'air défavorable ou complexe Ou/et proximité de la partie B du gant	

Premier cas : L'intervention doit être réalisée dans une zone proche des pièces critiques, la surface n'est pas recouverte mais la pièce a été lavée et le flux d'air est favorable et protège les pièces critiques ou bien défavorable par rapport à la partie A du gant avec possibilité de Contrôle Visuel Renforcé (CVR). Au vu de l'ensemble des résultats des exercices de biocharge réalisés sur une période de 5 ans sur les isolateurs de remplissage, qui a permis de conclure que la biocharge de ces isolateurs avant lancement du cycle de décontamination est sous-contrôle, nous pouvons réaliser l'intervention dû au fait que la pièce a été lavé et que le flux d'air soit favorable ou qu'il y a la possibilité de réaliser un CVR.

Deuxième cas : L'intervention est éloignée des pièces critiques, la surface n'est pas recouverte mais la pièce a été lavée, cependant le flux d'air est défavorable. Bien que le flux d'air soit défavorable, le fait que l'intervention soit éloignée et la pièce lavée va nous permettre de réaliser l'intervention car l'éloignement des pièces critiques nous permet de minimiser le risque aseptique de l'intervention, tout comme le fait que la surface a subi un lavage.

- Analyse des cas théoriques : Note de 90 pour un incident :

Tableau 19. Incidents aseptiques pour une note de risque de 90

Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air – protection des pièces critiques	Note
- Circuit produit fermé / connecté - Zone éloigné (> 20cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	Aucun traitement et surface ne générant pas de particules	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts. Flux d'air défavorable : Les cartouches et les pièces critiques ne sont potentiellement plus protégées par de l'air neuf	90
- Circuit produit ouvert / connexions en cours - Zone proche (< 20 cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	Aucun traitement et surface ne générant pas de particules	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Flux d'air favorable : les cartouches et les pièces critiques sont protégées par de l'air neuf	90

Dans les deux cas le risque de contamination du produit / des pièces critiques est trop important pour autoriser la poursuite de la campagne, puisqu'il y a une surface n'ayant reçu aucun traitement et qui est soit proche des pièces critiques, soit avec un flux d'air défavorable où l'air pourrait se charger de contaminant et aller contaminer des pièces critiques.

➤ Analyse des cas théoriques : Note de 90 pour une intervention :

Tableau 20. Interventions pour une note de risque de 90

Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air – protection des pièces critiques	Note
<ul style="list-style-type: none"> - Zone éloigné (> 20cm) pièces de contacts/ cartouches / ACP / produit (Prise en compte utilisation outils) - Zone proche (<20cm) cartouches ouvertes et réalisation d'un vide de ligne / rejet aseptique 	<p>Surface non recouverte / non désinfectable Et aucun traitement avant cycle H₂O₂ à 35% et surface ne générant pas de particules</p>	<p>Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux d'air défavorable ou complexe Ou/et proximité de la partie B du gant</p>	90
<ul style="list-style-type: none"> - Zone proche (< 20 cm) pièces de contacts / cartouches / ACP/ produit 	<p>Surface non recouverte / non désinfectable Et aucun traitement avant cycle H₂O₂ à 35% et surface ne générant pas de particules</p>	<p>Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux favorable / protection des pièces critiques Ou/et proximité de la partie A du gant et possibilité de réaliser un CVR</p>	

Dans les deux cas le risque de contamination du produit / des pièces critiques est trop important pour autoriser la réalisation de l'intervention, puisqu'il y a une surface non recouverte et non désinfectable et n'ayant reçu aucun traitement et qui est soit proche des pièces critiques, soit avec un flux d'air défavorable où l'air pourrait se charger de contaminant et aller contaminer des pièces critiques.

- Analyse des cas théoriques : Note de 108 pour un incident :

Tableau 21. Incidents aseptiques pour une note de risque de 108

Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air – protection des pièces critiques	Note
- Circuit produit ouvert / connexions en cours - Zone proche (< 20 cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	Désinfection à l'alcool	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts. Flux d'air défavorable : Les cartouches et les pièces critiques ne sont potentiellement plus protégées par de l'air neuf	108
- Circuit produit fermé / connecté - Zone éloigné (> 20cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	Aucun traitement et surface avec risque de contamination particulaire	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts. Flux d'air défavorable : Les cartouches et les pièces critiques ne sont potentiellement plus protégées par de l'air neuf	
- Circuit produit ouvert / connexions en cours - Zone proche (< 20 cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	Aucun traitement et surface avec risque de contamination particulaire	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Flux d'air favorable : les cartouches et les pièces critiques sont protégées par de l'air neuf	

Premier cas : Il s'agit d'un cas qui n'existe pas dans l'isolateur, puisque qu'aucune surface proche et au-dessus des pièces critiques ne subit une désinfection uniquement à l'alcool.

Deuxième et troisième cas : Dans les deux cas le risque de contamination du produit / des pièces critiques est trop important pour autoriser la poursuite de la campagne, puisqu'il y a une surface n'ayant reçu aucun traitement et avec risque de contamination particulaire et qui est soit proche des pièces critiques, soit avec un flux d'air défavorable où l'air pourrait se charger de contaminant et aller contaminer des pièces critiques.

- Analyse des cas théoriques : Note de 108 pour une intervention :

Tableau 22. Interventions pour une note de risque de 108

Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air – protection des pièces critiques	Note
- Zone proche (< 20 cm) pièces de contacts/ cartouches / ACP / produit	La surface n'est pas recouverte après intervention mais peut être désinfectée à l'alcool	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux d'air défavorable ou complexe Ou/et proximité de la partie B du gant	108
- Zone éloigné (> 20cm) pièces de contacts/ cartouches / ACP / produit (Prise en compte utilisation outils) - Zone proche (<20cm) cartouches ouvertes et réalisation d'un vide de ligne / rejet aseptique	Surface non recouverte / non désinfectable Et Aucun traitement avant cycle H2O2 Et surface avec risque de contamination particulaire	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux d'air défavorable ou complexe Ou/et proximité de la partie B du gant	
- Zone proche (< 20 cm) pièces de contacts / cartouches / ACP / produit	Surface non recouverte / non désinfectable Et Aucun traitement avant cycle H2O2 Et surface avec risque de contamination particulaire	Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux favorable / protection des pièces critiques Ou/et proximité de la partie A du gant et possibilité de réaliser un CVR.	

Premier cas : L'intervention se situe dans une zone proche des pièces critiques. La surface n'est pas recouverte après intervention mais peut être désinfectée à l'alcool, et enfin le flux d'air est défavorable, ou à proximité par rapport à la partie B du gant.

Bien que la surface puisse être désinfectée à l'alcool, ce dernier n'étant pas un agent sporicide, il n'aura aucune action sur les bacilles + sporulés.

Ainsi au vu de la proximité vis-à-vis des pièces critiques et du flux d'air défavorable, mais également du traitement reçu par la surface avant décontamination, le risque aseptique est trop élevé pour autoriser cette intervention, et cette dernière est donc non autorisée.

Deuxième et troisième cas : Dans les deux cas le risque de contamination du produit / des pièces critiques est trop important pour autoriser la réalisation de l'intervention, puisqu'il y a une surface n'ayant reçu aucun traitement et avec risque de contamination particulaire et qui est soit proche des pièces critiques, soit avec un flux d'air défavorable où l'air pourrait se charger de contaminant et aller contaminer des pièces critiques.

2.3 Analyse de cas pratiques

L'étape d'analyse théorique a été suivie par l'analyse de cas pratiques pour valider la note de risque maximale.

Dans un premier temps, une analyse détaillée a été réalisée sur des incidents et interventions exceptionnelles qui se sont déroulés sur les années 2018, 2019 et 2020 sous 2 isolateurs de remplissage.

Ces différents exemples sont représentatifs des incidents / interventions exceptionnelles qui peuvent se produire sous isolateur.

Exemple n°1 :

Étape 1 : Évaluation du risque aseptique de l'incident

Tableau 23. Exemple n°1 – Incident sous isolateur

Incident	Description IPC (In Process Control)
Un morceau de cartouche est coincé sous le guide de la vis sans fin de sortie convoyage de l'isolateur laissant apparaître une surface non décontaminée à l'H ₂ O ₂	Présence de surface non décontaminées découvertes (280 cm ²). Le guide est lavé manuellement à l'eau et désinfecté à l'alcool en intercampagne. Le flux aéraulique est favorable. L'air qui passe sur les surfaces non décontaminées découvertes va vers la reprise située en dessous d'une porte. Pas d'impact sur le convoyage principal. Dans cette zone, les cartouches sont serties. Possibilité de réaliser un monitoring représentatif. Présence d'un risque potentiel pour les gants.

Tableau 24. Exemple n°1 – Évaluation du risque aseptique de l'incident

	Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air	Total
Incident	1 Zone de sortie de convoyage de l'isolateur où les cartouches sont serties	5 Surface non décontaminée : aucun traitement et ne générant pas de particules	1 En dessous du niveau des cartouches /ACP/ pièces de contacts	5 Pas d'impact aseptique de l'incident sur l'environnement de l'isolateur et pas d'impact produit

L'incident s'est produit « sous le guide de la vis sans fin » de l'isolateur, il s'agit d'une zone qui est en sortie de convoyage, et où les cartouches sont serties. La proximité est donc évaluée avec la note de 1.

Cet incident a entraîné la découverte d'une surface non décontaminée (280 cm²), qui n'a reçu aucun traitement et qui ne génère pas de particules. L'état de surface est donc évalué avec la note de 5.

Concernant l'analyse du flux d'air, la note de 1 est attribuée, car l'incident a eu lieu en dessous du niveau des cartouches, des articles de conditionnements primaires et des pièces de contact de l'isolateur.

Le score total de 5 confirme que l'incident n'a pas d'impact aseptique sur l'environnement de l'isolateur ou sur le produit.

Étape 2 : Évaluation du risque aseptique de l'intervention exceptionnelle

Tableau 25. Exemple n°1 – Intervention sous isolateur

Incident	Intervention
Morceau de cartouche coincé sous le guide de la vis sans fin de sortie convoyage de l'isolateur laissant apparaître une surface non décontaminée à l'H ₂ O ₂	Monitoring des gants et contre-guide de la vis sans fin de sortie côté gants. Enlèvement de la cartouche coincée à l'aide d'une pincette. Désinfection finale de zone et des gants. Monitoring des gants et la partie haute du contre-guide de la vis sans fin.

Tableau 26. Exemple n°1 - Évaluation du risque aseptique de l'intervention

	Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air	Total
Intervention	1 Zone de sortie de convoyage de l'isolateur où les cartouches sont serties	3 La surface n'est pas recouverte après intervention mais désinfection finale de la zone	1 En dessous du niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts	3 Intervention autorisée

L'intervention consiste à enlever la cartouche à l'aide d'une pincette, la proximité reste donc la même que pour l'incident et la note de 1 est attribuée.

La surface non décontaminée va être désinfectée, et ne sera pas recouverte, la note de 3 est donc attribuée pour l'état de surface.

Enfin l'analyse du flux d'air reste le même que lors de l'évaluation de l'incident et c'est donc la note de 1 qui est attribuée.

Avec un score total de 3, l'intervention est autorisée.

Exemple n°2 :

Étape 1 : Évaluation du risque aseptique de l'incident

Tableau 27. Exemple n°2 – Incident sous isolateur

Incident	Description IPC
Lors du remplissage d'un lot, mise en évidence que l'écrou de serrage du bas de la goulotte joint de piston est desserré	Écrou de serrage du bas de la goulotte joint de piston desserré Le pas de vis a subi une décontamination à l'H ₂ O ₂ à 35%. Il n'y a pas de surface non décontaminée. Aéroulque défavorable : impact sur les ACP (joint de piston) et pièces de contact : l'air balaye la surface non décontaminée et passe par les trous de la goulotte. Possibilité de monitoring spécifique représentatif.

Tableau 28. Exemple n°2 – Évaluation du risque aseptique de l'incident

	Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air	Total
Incident	6 Zone proche goulotte joint de piston	1 Le pas de vis a subi une décontamination à l'H ₂ O ₂ à 35%	6 Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts et flux d'air défavorable	36 Pas d'impact aseptique de l'incident et pas d'impact produit

L'incident a eu lieu à proximité de la goulotte joint de piston, il s'agit d'une pièce de contact de l'isolateur, la note de 6 est donc attribuée pour la proximité.

Concernant l'état de la surface découverte, le pas de vis a subi une décontamination à l'H₂O₂ à 35%, la note de 1 est donc attribuée.

Après analyse du flux d'air, il ressort que l'incident s'est déroulé au-dessus du niveau des cartouches / ACP / et pièces de contacts, avec un flux d'air défavorable qui balaye la surface découverte.

La note totale de 36 permet de conclure que l'incident n'a pas d'impact aseptique sur l'isolateur ou le produit.

Étape 2 : Évaluation du risque aseptique de l'intervention exceptionnelle

Tableau 29. Exemple n°2 – Intervention sous isolateur

Incident	Intervention
Lors du remplissage d'un lot mise en évidence que l'écrou de serrage du bas de la goulotte joint de piston est desserré	Suite à une investigation technique il ressort que la vis était dans cet état au début de la campagne. Le pas de vis a subi une désinfection à l'H ₂ O ₂ à 35%. Il n'y a pas de surface non décontaminée. Un monitoring spécifique sera réalisé en fin de campagne.

Tableau 30. Exemple n°2 – Évaluation du risque aseptique de l'intervention

	Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air	Total
Intervention	6 Zone proche goulotte joint de piston	1 Facteur de risque non applicable : pas de surface découverte	6 Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux d'air défavorable	36 Intervention autorisée

Lors de l'évaluation de l'intervention, la proximité et l'analyse du flux d'air restent identiques à ceux attribués pour l'incident.

Concernant l'état de surface, le facteur de risque n'est pas applicable car il n'y a pas de surface découverte, ce qui correspond à une note de 1.

La note totale de 36 permet d'autoriser l'intervention.

Exemple n°3 :

Étape 1 : Évaluation du risque aseptique de l'incident

Tableau 31. Exemple n°3 – Incident sous isolateur

Incident	Description IPC
Lors du remplissage d'un lot, mise en évidence que l'écrou de serrage du bas de la goulotte joint de piston est desserré	Écrou de serrage du bas de la goulotte joint de piston desserré Le pas de vis n'a subi aucun traitement. Présence d'une surface non décontaminée. Aéroulque défavorable : impact sur les ACP (joint de piston) et pièces de contact : l'air balaye la surface non décontaminée et passe par les trous de la goulotte. Possibilité de monitoring spécifique représentatif.

Tableau 32. Exemple n°3 – Évaluation du risque aseptique de l'incident

	Proximité	État de surface	Analyse du flux d'air	Total
Incident	6 Zone proche goulotte joint de piston	5 Aucun traitement / traitement inconnu Et surface ne général pas de particules	6 Au-dessus ou au niveau des cartouches / ACP / pièces de contacts Et flux d'air défavorable ou complexe	180 Casse de la campagne

Ce troisième exemple reprend l'évènement de l'exemple 2, avec pour différence l'état de surface.

Dans ce cas présent, le pas de vis n'a subi aucun traitement, et ne génère pas de particules.

La note finale est de 180, ce qui représente un risque aseptique pour l'isolateur et le produit, et nécessite donc une casse de la campagne.

Une évaluation de l'impact sur les cartouches produites avant détection de l'incident est nécessaire et doit être réalisée.

Conclusion :

L'application de l'analyse montre que la note de risque maximale fixée à 90 est cohérente.

L'outil est donc validé.

IV/ Conclusion de l'analyse du risque aseptique

1) Conclusion : Validation de la limite de 90

L'analyse des différents cas théoriques et pratiques nous a permis de statuer sur la validité de la limite de 90. L'analyse théorique a montré que la limite de 90 était non acceptable pour les incidents et pour les interventions. Le curseur d'acceptation a donc été placé en excluant la note de 90.

Ainsi :

- Pour l'évaluation du risque aseptique de l'incident :

Tableau 33. Limites de l'outil d'évaluation du risque aseptique de l'incident

Note de risque	Conséquence
< 90	Pas d'impact aseptique de l'incident et pas d'impact produit
≥ 90	Casse de la campagne et évaluation impact produit

- Pour l'évaluation du risque aseptique de l'intervention :

Tableau 34. Limites de l'outil d'évaluation du risque aseptique de l'intervention

Note de risque	Conséquence
< 90	Autorisation de l'intervention et poursuite de la campagne
≥ 90	Intervention non autorisée et casse de la campagne

2) Conclusion sur l'outil

Sur chaque ligne de production il y a une vingtaine d'incidents sous isolateur chaque année. La gestion d'un incident représente selon les cas environ 1 à 2 heures de discussions et de documentation.

Ainsi chaque année, en considérant les deux isolateurs, la gestion des incidents et interventions représente entre 40 et 80 heures de temps d'arrêts de production.

Cet outil présente donc un double bénéfice :

- Un bénéfice qualité puisqu'il permet d'harmoniser et simplifier les discussions lors de la prise de décision.

Afin de pouvoir harmoniser au maximum ces prises de décision, une liste des différentes pièces qui composent les isolateurs et leur traitement a été détaillée.

- Un bénéfice de productivité puisqu'il permet de gagner entre 40 à 80 heures de production.

L'outil est utilisé en production depuis 6 mois, son efficacité et sa facilité d'exécution a permis de réduire de façon conséquente le temps d'arrêt des lignes de remplissage.

Les contrôles existants (ex : Contrôles Visuels Renforcés des gants) ainsi que les monitorings spécifiques liés aux incidents/interventions constituent des éléments complémentaires pour la maîtrise de la qualité de l'environnement des isolateurs.

Conclusion

La fabrication des produits injectables stériles impose des exigences particulières afin de garantir leur qualité et leur intégrité. Les industries pharmaceutiques doivent donc s'assurer d'utiliser des équipements et des systèmes de gestion des risques adaptés afin que l'environnement n'influe pas sur la qualité des produits.

L'isolateur est une technologie qui répond à de nombreuses contraintes de l'industrie pharmaceutique et qui assure la protection de l'environnement de production. La maîtrise de cette technologie permet d'atteindre un niveau d'assurance de stérilité très élevé.

La gestion du risque aseptique sous isolateur correspond à un des éléments critiques permettant de garantir la stérilité du produit. Les sources et les vecteurs de contaminations sont variés et nombreux au sein de l'isolateur et une bonne compréhension du procédé aseptique est donc nécessaire pour identifier et évaluer les différents facteurs à maîtriser.

La gestion de l'asepsie au sein de l'isolateur passe alors par la mise en place de procédés validés de nettoyage et désinfection et de stérilisation. Le design de l'équipement et les pratiques sous isolateur vont également jouer un rôle dans le maintien de l'asepsie du milieu.

Bien que l'isolateur soit une technologie qui permette d'éloigner l'Homme du produit, il existe toujours des risques de contaminations. La surveillance environnementale du milieu participe alors à la maîtrise de l'environnement de l'isolateur. De même il faut évaluer tous les différents risques de contaminations et mettre en place une stratégie de gestion des risques afin de garantir l'asepsie de l'isolateur.

Différents outils d'évaluation des risques, qualitatif et/ou quantitatif, peuvent être utilisés pour aider à la gestion des risques.

C'est en utilisant la méthode « Risk Ranking and Filtering », et en se basant sur des statistiques et sur l'expérience avec argument scientifique que nous avons pu créer, au sein du laboratoire Lilly, un outil d'évaluation du risque.

Cet outil permet de définir le risque aseptique sous isolateur, de simplifier la gestion des incidents et des interventions sous isolateur en étant un outil d'aide à la décision, mais également de réduire les temps d'arrêt en production.

Les industries pharmaceutiques doivent ainsi répondre à des contraintes réglementaires pour la gestion du risque aseptique sous isolateur, tout en ayant le choix des différents procédés et outils qu'ils peuvent appliquer, en gardant un objectif commun qui est de fabriquer un produit de la plus haute qualité, sûr et efficace pour le patient.

Bibliographie

1. AFNOR. ISO 14644-1. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1 : classification de la propreté particulière de l'air. 2015.
2. Commission Européenne. Annex 01 - Manufacture of Sterile Medicinal Products DRAFT - Good Manufacturing Practice (GMP). Vol. 4. 2020.
3. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. Ligne directrice 1. 2015.
4. Salles propres [Internet]. Le site de l'ultra-propreté. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/technologies/salles-propres.html>
5. Schicht H. Trends in pharmaceutical cleanroom technology. 23 janv 2008 [cité 15 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/1041/trends-in-pharmaceutical-cleanroom-technology/>
6. Sierakowski D, Jerome P. Répartition aseptique sous Isolateur ou open RABS ? Evaluation des coûts totaux : Investissement et fonctionnement. La vague [Internet]. 2012 [cité 8 sept 2020];(33). Disponible sur: https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2012/02/article_scientifique_vague33_0pdf_articles_33pdf5.pdf
7. Bioproduction. La vague. avr 2015;(45).
8. AFNOR. ISO 13408-1. Traitement aseptique des produits de santé - Partie 1 : Exigences générales. 2008.
9. Kreher M. Isotechnie : connaître et choisir la bonne technologie [Internet]. 2012 [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <http://processpropre.fr/Archives-article/Fiche/1030/Isotechnie-%253A-connaître-et-choisir-la-bonne-technologie>
10. Peccave A. Analyse comparative des technologies « "isolateur" » et « "RABS" » (Restricted Access Barrier System) dans le cadre de la répartition aseptique [Thèse de pharmacie]. Université de Rouen; 2014.
11. Devaux G. N. Appert et la « pasteurisation » : Bernard Dartigues, Appert, précurseur de Pasteur ?, Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1991, 130. Rev Hist Pharm. 1993;81(296):124-5.
12. Timms JR, Cooper DM. Isolation Systems for Poultry Research: World's Poultry Science Journal: Vol 29, No 2. 29^e éd. 1973;120-31.
13. GETINGE - LA CALHENE. Les isolateurs et RABS [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/technologies/isolateurs.html>
14. Meyer D. Les isolateurs et l'industrie pharmaceutique : des amis de 30 ans. La vague. 2011;(32):6-9.
15. Burton SL. Comparison of cleanroom and isolator aseptic processing technology for small start-up parenteral facilities [Thèse de Sciences]. University of Georgia; 2016.
16. ASEPC. Isolators : qualifications and maintenance - Cleanrooms, controlled environments & containment laboratories. 2017.
17. Parental Drug Association. Technical Report 34 - Design and Validation of Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products. 2001. (PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology).
18. Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice. 2004;63.
19. Papin D, Getinge La Calhène, Meyer D. Les isolateurs : de l'étanchéité à la traçabilité | Archives | ProcessPropre.fr [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://processpropre.fr/Imprimer/fiche/?id=755&from=actualites&type=archive>
20. AFNOR. ISO 13408-6 - Traitement aseptique des produits de santé - Partie 6: Systèmes isolateurs. 2005.

21. Magdelaine C. Pollution de l'air : les particules fines (PM2.5, PM10) [Internet]. 2020 [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: https://www.notre-planete.info/environnement/pollution_air/particules-fines.php
22. Tréhel C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique [Internet] [Thèse de pharmacie]. Université de Bordeaux; 2015 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01168701>
23. Datchoua GS. Maîtrise de contaminations et isotechnie dans une zone de fabrication des formes injectables [Internet] [Thèse de pharmacie]. Université de Lille 2; 2012 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/8e7a52f2-cab7-4660-bc48-06373196e614>
24. Rohrbach P, Verdun C, Talla M, Fontenoy CL. Technologie des isolateurs. :6.
25. ER2i ingénierie. Conception des installations et équipements pour salles propres. 2015;127.
26. France Air. Traitement de l'air en Salles propres [Internet]. 2007 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.france-air.com/wp-content/uploads/2016/07/Bat20final2020-20Salles20Propres-4.pdf>
27. Qu'est ce qu'un filtre HEPA (Haute Efficacité pour les Particules Aériennes) ? [Internet]. airandme - Le blog du traitement de l'air. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.airandme.fr/blog/analyse-et-purification-de-lair/quest-ce-quun-filtre-hepa-haute-efficacite-pour-les-particules-aeriennes/>
28. Filtration des salles propres | O+R (OplusR) [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://oplusr-salle-blanche.com/salle-blanche/filtration/>
29. Clean facility – Nippon Puretec Co., Ltd. [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.puretec.co.jp/%e3%82%af%e3%83%aa%e3%83%bc%e3%83%b3%e8%a8%ad%e5%82%99/>
30. Gants pour isolateurs et barrières d'accès restreint [Internet]. Ansell Catalogue. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ansell.com/fr/en/life-sciences/business-areas/rabs-and-isolator-gloves>
31. La Calhène - Gamme nucléaire [Internet]. Disponible sur: <https://www.lacalhene.com/fr/>
32. Rauschnabel J. Glove Management. 2015.
33. PHSS. Bio-contamination - Technical Monograph No.20.
34. Sieve France. Joints J3L [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sieve-france.fr/wp-content/uploads/2015/01/FP-J3L.pdf>
35. André P. Les isolateurs dans l'industrie pharmaceutique.
36. AFNOR. ISO 14937 - Stérilisation des produits de santé - Exigences générales pour la caractérisation d'un agent stérilisant et pour la mise au point, la validation et la vérification de routine d'un processus de stérilisation pour dispositifs médicaux. 2009.
37. Gery J-C. Les indicateurs biologiques de stérilisation : contrôle et validation des procédés de stérilisation [Internet]. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/controle/indicateurs-biologiques-de-sterilisation.html>
38. Frederic B. Ayers. Environmental Monitoring Performance Qualification (EMPQ) Risk Assessment. 2 juill 2019 [cité 26 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/362365-Environmental-Monitoring-Performance-Qualification-EMPQ-Risk-Assessment/>
39. Biophorum. Environmental monitoring in modern biopharmaceutical drug product facilities : a proposal for a harmonized risk-based approach to selecting monitoring points and defining monitoring plans [Internet]. 2021 avr. Disponible sur:

https://www.biophorum.com/wp-content/uploads/bp_downloads/BioPhorum-Environmental-monitoring-Feb-2019.pdf

40. Life Science Leader. Aseptic Process Simulations – A Comprehensive Guide for Proper Execution. [cité 26 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.lifescienceleader.com/doc/aseptic-process-simulations-a-comprehensive-guide-for-proper-execution-0001>
41. Hoenen I. Test de simulation du procédé aseptique : étape clé de la validation des procédés aseptiques de production de médicaments stériles. 2018.
42. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Recommendation - Isolators used for aseptic processing and sterility testing. 2007 sept.
43. Serrayet L. Utilisation du biocollecteur MAS 100 NT [Internet]. 2014 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <http://portail.stpaul4.ac-reunion.fr/wordpress/qualite/files/2014/09/Pr-Micro-Ma-006-Biocollecteur-V11.pdf>
44. Mise en place des boîtes de sédimentation dans les zones à atmosphère contrôlée. Lilly Fegersheim; 2017.
45. Eagle Analytical | Science-Based Solutions [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://eagleanalytical.com/>
46. Thermo Scientific™ Écouvillons environnementaux Sterilin™: Page d'accueil | Fisher Scientific [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fishersci.fr/shop/products/sterilin-environmental-swabs/p-6230190>
47. AFNOR. ISO 31000 - Management du risque - Principes et lignes directrices. 2009.
48. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Q9 - Gestion du risque qualité [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf
49. Fournier I. Maîtrise du Risque - Méthode AMDEC (FMEA).
50. OMS. Séries de Rapports techniques de l'OMS - Annexe 7. 2003. Report No.: 908.
51. Parental Drug Association. Points to Consider for the Aseptic Processing of Sterile Pharmaceutical Products in Isolators. 2020.
52. Bracq E. Document interne Lilly France. 2020 juin.
53. Wauquier A. Mettre en oeuvre la méthode « Risk Ranking and Filtering » selon le guide ICH Q9.

Annexes

Annexe 1 : Points de prélèvements en fonction de la surface de la salle propre selon la norme ISO 14644-1 :2015 (1)

Tableau A.1 — Points de prélèvement en fonction de la surface de la salle propre

Surface de la salle propre (m ²) inférieure ou égale à	Nombre minimal de points de prélèvement (N_L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1 000	27
> 1 000	Voir la Formule (A.1)

NOTE 1 à l'article: Si la surface de la zone considérée tombe entre deux valeurs dans le tableau, il convient de retenir la plus grande.

NOTE 2 à l'article: Dans le cas d'un flux unidirectionnel, la surface à prendre en compte peut être considérée comme étant le plan de coupe perpendiculaire au sens d'écoulement de l'air. Dans tous les autres cas, la surface considérée sera le plan horizontal de la salle propre ou de la zone propre.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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