

2022-2023

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**MAÎTRISE DE LA CONTAMINATION
PARTICULAIRE DANS UN ENVIRONNEMENT DE
PRODUCTION DE MÉDICAMENTS STÉRILES**

**CONTROL OF PARTICULATE CONTAMINATION
IN A STERILE DRUG MANUFACTURING
ENVIRONMENT**

Benbelkacem Sonia

Née le 21/11/1996 à Boghni, Algérie

Sous la direction de M. Delval François

Membres du jury
Crauste-Manciet Sylvie | Président
Delval François | Directeur
Venier-Julienne Marie-Claire | Co-Directeur
Vanderstocken Sylvie | Membre



Soutenue publiquement le :
06/12/2023

**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je soussignée, Sonia Benbelkacem,

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publié sur toutes formes de support, y compris sur Internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiante le **01 / 05 / 2022**

REMERCIEMENTS

Aout 2015, j'ai déposé mes valises en France pour m'installer dans la charmante ville d'Angers. J'ai intégré la faculté de pharmacie et entamé un long cursus d'études. Aujourd'hui, cette thèse marque l'achèvement de mes 6 années d'études de pharmacie. Bien que ce soit le fruit d'un travail personnel, elle est également le résultat de multiples soutiens que j'ai reçus de diverses personnes :

Je souhaite donc remercier très chaleureusement Monsieur François Delval et Madame Marie-Claire Venier-Julienne, co-directeurs de ma thèse, je vous suis très reconnaissante de votre disponibilité et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Au même titre, je remercie Madame Sylvie Crauste-Manciet, présidente du jury ainsi que Madame Sylvie Vanderstocken, membre du jury.

Deuxièmement, j'aimerais remercier l'équipe ayant participé à la résolution de la problématique qui fait l'objet de cette thèse, nos réunions m'ont enrichie et m'ont aidée à mener à bien l'investigation de la problématique de contamination, problématique difficile à traiter. Votre grande compétence et votre rigueur m'ont été d'un secours inestimable et ont permis à cette thèse de voir le jour.

Mes remerciements vont également aux deux coachs d'amélioration continue, Yohan Julien et Edemon Moreau, merci pour votre suivi, vos conseils précieux et votre implication à la résolution de la problématique. Grâce à vous, j'ai été certifiée Orange Belt Six Sigma.

Toute ma reconnaissance pour Karim et Julie pour avoir relu maintes fois ma thèse et leurs conseils précieux, sans lesquels la centaine de pages qui suivent ne serait pas agréable à lire. Sans oublier Abdelhak que je remercie de m'avoir aidée à choisir ce sujet de thèse et m'avoir encouragée tout au long de sa rédaction.

Un immense merci à mes formidables sœurs Lynda (Warda), Tiziri (Ziri) et Hakima (Atena) qui me soutiennent depuis toujours et qui m'encouragent ainsi que mes parents et plus particulièrement ma mère Zina sans qui je ne serais pas arrivée jusque-là, « Bien sûr ! ».

Et enfin mille mercis à Amine qui m'a soutenue et encouragée à m'épanouir dans mon orientation et mes opportunités professionnelles jour après jour et je l'espère pour encore longtemps.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie

DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLER Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine

MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE L'AMÉDECINE REPRODUCTION	
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie

LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIODERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**MAÎTRES DE CONFÉRENCES****AUTRES ENSEIGNANTS****INTRODUCTION****1. LES MEDICAMENTS STÉRILES**

- 1.1. Définition d'un médicament
- 1.2. Définition d'un médicament stérile
- 1.3. Exigences réglementaires
 - 1.3.1. Stabilité
 - 1.3.2. Absence de contamination pyrogène
 - 1.3.3. Absence de particules visibles
 - 1.3.4. Stérité
- 1.4. Production des médicaments stériles : zones à atmosphère contrôlée
 - 1.4.1. Définition d'une ZAC
 - 1.4.2. La classification des zones à atmosphère contrôlée
 - 1.4.3. Répartition des opérations de production selon la classe de la zone à atmosphère contrôlée
 - 1.4.4. Conditions aérauliques
 - 1.4.5. Pressurisation des pièces et contrôle des mouvements d'air entre les pièces
 - 1.4.6. Les SAS
 - 1.4.7. Matériaux de revêtement
 - 1.4.8. Utilités
- 1.5. Monitoring environnemental

2. MAÎTRISE DE LA CONTAMINATION PARTICULAIRE

- 2.1. Définition de la contamination
- 2.2. La contamination particulaire comme motif de retrait de lots
- 2.3. Enjeux de la contamination
 - 2.3.1. Risque patient
 - 2.3.2. Impact sur le fabricant
- 2.4. Les particules
 - 2.4.1. Taille des particules
 - 2.4.2. Forme des particules
 - 2.4.3. Concentration de particules dans l'atmosphère
- 2.5. Relation entre la contamination particulaire et microbiologique
 - 2.5.1. Les bactéries
 - 2.5.2. Les virus
 - 2.5.3. Champignons et levures
- 2.6. Sources de contamination
- 2.7. L'Homme, principale source et vecteur de la contamination
 - 2.7.1. Fluides
 - 2.7.2. Maquillage et bijoux
 - 2.7.3. Peau
- 2.8. Moyens de prévention
- 2.8.1. Hygiène
- 2.8.2. Santé
- 2.8.3. Habillage
- 2.8.4. Comportement en ZAC
- 2.9. Conclusion

3. TYPES DE TECHNOLOGIES ET LEUR ENVIRONNEMENT

- 3.1. Flux unidirectionnel
 - 3.1.1. Zone conventionnelle
 - 3.1.2. Le flux d'air unidirectionnel
- 3.2. Les RABs
 - 3.2.1. Historique
 - 3.2.2. Caractéristiques des RABs

- 3.2.2.1. RABs ouverts passifs/actifs
- 3.2.3. RABs fermés
- 3.2.4. Conclusion
- 3.3. Isolateurs
 - 3.3.1. Historique
 - 3.3.2. Définition
 - 3.3.3. Caractéristiques d'un isolateur
- 3.4. Conclusion

4. FORMATION DES OPÉRATIONNELS

- 4.1. Système documentaire
 - 4.1.1. Définition de la documentation
 - 4.1.2. Système documentaire
 - 4.1.3. Les SOP (Standard Operations Procedures)
 - 4.1.4. Exigences réglementaires
 - 4.1.5. Ecriture des SOP
 - 4.1.6. Mise à jour des SOP
 - 4.1.7. Application et suivi des SOP
 - 4.1.8. Conclusion
- 4.2. Système de formation
 - 4.2.1. Définition de la formation
 - 4.2.2. Exigences réglementaires
 - 4.2.3. Méthodes de formation actuelles
 - 4.2.4. Méthodes d'évaluation actuelles
 - 4.2.5. Analyse des méthodes actuelles
 - 4.2.6. Formation par simulation
 - 4.2.7. Outils de formation par simulation utilisés dans le domaine pharmaceutique
 - 4.2.8. Avantage de la formation par simulation
 - 4.2.9. Evaluation de l'efficacité de la formation
 - 4.2.10. Amélioration continue de la formation

5. CAS PRATIQUE

- 5.1.1. Laboratoire de contrôle qualité
- 5.2. Test de stérilité des échantillons
 - 5.2.1. Principe du test
 - 5.2.2. Description de l'isolateur du laboratoire de contrôle qualité
 - 5.2.3. Echantillons à analyser
 - 5.2.4. Témoin négatif
 - 5.2.5. Analyse
 - 5.2.6. Interprétation des résultats
- 5.3. Problématique de contamination des gants de l'isolateur
- 5.4. Phase DEFINIR
 - 5.4.1. QQQQCCP
 - 5.4.2. Salle 413
 - 5.4.3. Cartographie du procédé
- 5.5. Phase MESURER
 - 5.5.1. Time Series Plot
 - 5.5.2. Ligne du temps
 - 5.5.3. GEMBA
- 5.6. Phase ANALYSER
 - 5.6.1. Diagramme de cause à effet
 - 5.6.2. Outil 5 pourquoi
- 5.7. Phase AMELIORER
- 5.8. Phase CONTROLER
 - 5.8.1. Résultat
 - 5.8.2. Standardisation et partage
- 5.9. Projet RPC
 - 5.9.1. Présentation et objectifs du projet
 - 5.9.2. Etat des lieux

- 5.9.3. Système proposé
- 5.9.4. Kit nouvel arrivant
- 5.9.5. Changement au poste de travail
- 5.9.6. Résultats et perspectives

CONCLUSION

TABLE DES TABLEAUX

TABLE DES ILLUSTRATIONS

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP	Aseptic Advanced Processing
AAR	After Action Review
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de Santé
ARN	Acide Ribonucléique
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
cGMP	current Good Manufacturing Practices
COVID	Coronavirus Disease
CPP	Critical Process Parameters
CQA	Critical Quality Attributes
CTA	Centrale de Traitement d'air
DCI	Dénomination Commune Internationale
DMAIC	Define Measure Analyse Improve Control
DPTE	Double Porte pour Transfert Etanche
EHS	Environnement Hygiène et Sécurité
EM	Environnement
EMA	European Medicines Agency
EPI	Equipement de Protection Individuel
EPPI	Eau Pour Préparation Injectables
FDA	Food and Drug Administration
FTM	Fluid Thyglicate Medium
H ₂ O ₂	Peroxyde d'Hydrogène
HEPA	High-Efficiency Particulate Air
HVAC	Heating, Ventilation and Air-Conditioning
ICH	International Council for Harmonisation
ILT	Instructor Led Training
IPA	Isopropyl Alcohol
ISO	International Organization for Standardization
KPI	Key performance Indicator
LAL	Lysat d'Amébocyte de Limule
MAL	Material Air Lock
MFT	Media Fill Test
NAS	Niveau d'Assurance de Stérilité
OMS	Organisation mondiale de la santé
OTJ	On the Job Training
Pa	Pascal
PAL	Personal Air Lock
QC	Quality Control
QCM	Question à Choix Multiple
QQOQCCP	Quoi Qui Où Quand Combien Comment Pourquoi
RABs	Restricted Acces Barrières system
RACI	Responsible Accountable Consulted Informed

R&U	Read and Understood
SOP	Standard Work Procedure
TED	Taux d'Efficacité Documentaire
TEF	Taux d'Efficacité de Formation
TSB	Tryptic Soy Broth
UE	Union Européenne
UFC	Unité Formant Colonie
ULPA	Ultra-Low Particulate Air
US	United States
UV	Ultra-Violet
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHP	Peroxyde d'Hydrogène Vaporisé
WKI	Work Instructions
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique a connu une explosion des demandes de traitement aseptique depuis l'essor des traitements parentéraux, avec notamment les médicaments injectables qui, par nature, doivent faire l'objet d'une fabrication et d'un conditionnement aseptiques afin de préserver la sécurité des patients. Cette demande a encore augmenté en 2023, malgré les perturbations économiques liées à la COVID-19. En 2020, le marché mondial du traitement aseptique, dont la production de médicaments stériles, était estimé à 62,2 milliards de dollars, et devrait atteindre 73,6 milliards de dollars d'ici 2027 (1).

Atteindre et maintenir la stérilité d'un produit est l'un des plus grands défis auquel est confrontée l'industrie du traitement aseptique. En effet, les médicaments stériles sont des produits très critiques et sensibles. Ils doivent être exempts de micro-organismes vivants, de pyrogènes et de particules. Leur production est susceptible d'être affectée par des risques de contamination, il s'agit d'une réalité à laquelle la plupart des industries sont confrontées de manière occasionnelle au sein de leurs procédés de fabrication (2). Les rappels de lot pour la présence de particules dans les préparations parentérales représentent un contingent important en France. En 2016, ils ont été à l'origine de 10% de l'ensemble des rappels de lots des préparations parentérales, 17 % pour 2017 et 20% pour 2018 (3).

La contamination peut provenir du procédé, des matériaux, de l'équipement, de l'environnement de production ou du personnel. Le travail de cette thèse se focalisera sur la contamination d'origine humaine, dans le but de répondre à la question : comment maîtriser les contaminations d'origine humaine dans la production de médicaments stériles ? Sachant qu'aujourd'hui les interventions des opérateurs demeurent indispensables.

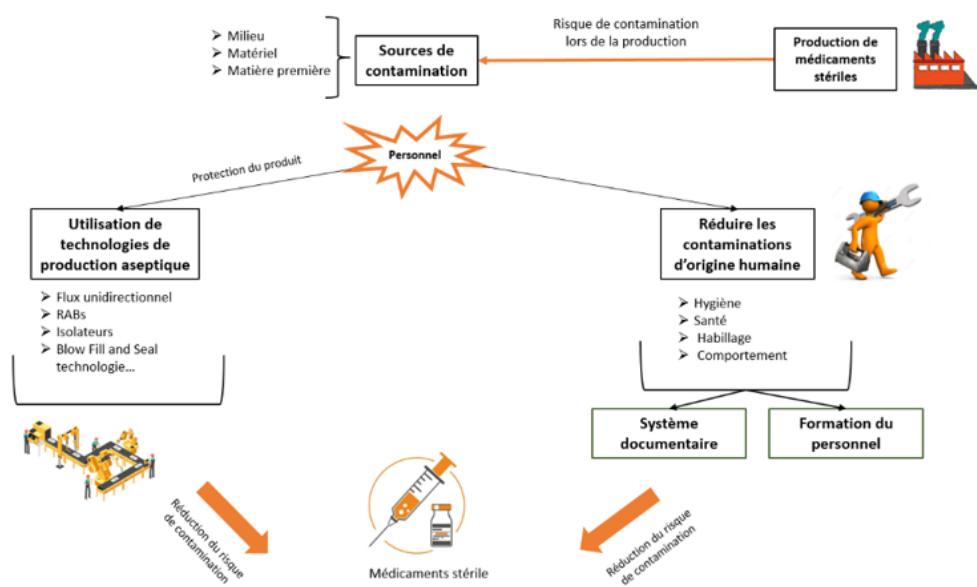


Figure 1. Schéma général représentant les différentes parties traitées dans cette thèse et les liens entre elles.

La thèse s'articulera autour de cinq parties, présentées sur la figure 1. Dans un premier temps, nous définirons les médicaments stériles, leur environnement de production et les attentes des référentiels réglementaires. Nous présenterons dans la deuxième partie les contaminants et leurs sources. Nous nous focaliserons ensuite sur l'homme en tant que source et vecteur principal de la contamination. En troisième point, nous développerons les trois composantes essentielles de la maîtrise de la contamination que sont : la protection du produit en utilisant les technologies barrières ainsi que la réduction du risque de contamination au travers un système documentaire robuste et un système de formation efficace. Enfin, nous finirons par la partie pratique de cette thèse qui présente la résolution d'une problématique de contamination au sein d'un laboratoire de production de vaccins.

1. LES MEDICAMENTS STÉRILES

1.1. Définition d'un médicament

Le Code de la santé publique définit ainsi le médicament : « *Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » (4).

Le médicament obéit à une réglementation contraignante et s'inscrit dans un circuit de fabrication et de mise à disposition des professionnels et des patients très encadré et strictement surveillé. Le médicament contient :

- Un principe actif, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme ;
- Des excipients, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

Il existe plusieurs catégories de médicaments, parmi lesquelles figurent notamment :

Les spécialités pharmaceutiques, médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Pour pouvoir être délivrées aux patients, elles doivent obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Une même spécialité peut avoir un nom de marque différent selon les pays et les laboratoires qui les commercialisent. La Dénomination Commune Internationale (DCI) permet de désigner de manière unique la substance active qu'elle contient.

Les préparations magistrales, hospitalières ou officinales, qui sont le plus souvent réalisées par une pharmacie pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (officine de ville pour les préparations

magistrales et officinales ou pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé pour les préparations magistrales et hospitalières).

Ces préparations et spécialités pharmaceutiques peuvent se présenter sous différentes formes pharmaceutiques : comprimé, solution buvable, solution injectable, pommade, crème, gel cutané...

Elles sont accompagnées d'une notice d'utilisation (optionnelle pour les préparations) et d'un étiquetage spécifique afin d'apporter les informations nécessaires à leur utilisation dans les conditions les plus adaptées possibles.

1.2. Définition d'un médicament stérile

Un médicament stérile est défini selon l'ISO 13408-1 (5) comme un produit exempt de microorganismes et de particules. Ces produits sont préparés suivant des méthodes appropriées et validées dans le cadre de contrôles stricts faisant partie du système de management de la qualité. Les différentes formes de médicaments stériles sont présentées dans le tableau 1 :

Tableau 1. Classification des formes stériles selon la Pharmacopée Européenne (6).

Numéro	Type de préparation	Forme de préparation
1	Préparations parentérales	<ul style="list-style-type: none">• Préparation injectable ;• Préparation pour perfusion ;• Préparation à diluer pour injection ou pour perfusion ;• Poudre pour injection ou pour perfusion ;• Gel injectable ;• Implant.
2	Préparations ophtalmiques	<ul style="list-style-type: none">• Collyres ;• Solution pour lavage ophtalmique ;• Poudre pour collyre ou pour solution de lavage ophtalmique ;• Préparation ophtalmique semi-solide ;• Insert ophtalmique.
3	Préparations pour application cutanée sur peau lésée	<ul style="list-style-type: none">• Préparation liquide ;• Préparation semi-solide ;• Préparation solide.
4	Préparations auriculaires pour oreille lésée	<ul style="list-style-type: none">• Préparation liquide ;• Préparation semi-solide ;• Préparation solide.
5	Autres préparations	<ul style="list-style-type: none">• Préparation intra mammaire ;• Préparation pour irrigation ;• Préparation pour inhalation ;• Préparation intra-utérine.

1.3. Exigences réglementaires

Dans le monde entier, il existe différentes déclarations et directives réglementaires officielles, tant nationales qu'internationales, concernant la production des médicaments. Il peut s'agir de règlements (comme aux États-Unis US, au Japon ou en Corée), de directives (comme dans l'Union Européenne UE), de guides (comme au Royaume-Uni), de codes (comme en Australie) ou d'un code de l'Organisation Mondiale de la Santé OMS (comme dans de nombreux pays d'Asie du Sud-Est).

Parmi ceux-ci, les suivants sont les plus influents et les plus fréquemment référencés :

- La réglementation américaine sur les bonnes pratiques de fabrication actuelles pour les produits pharmaceutiques finis (les US United States cGMP current Good Manufacturing Practices) ;
- Le guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments de l'Union européenne (Bonnes Pratiques de Fabrication BPF) ;
- Le guide des bonnes pratiques de fabrication des principes actifs (Conseil International d'Harmonisation des exigences ICH Q7) ;
- Les bonnes pratiques de fabrication de l'OMS.

Les médicaments stériles doivent être préparés scrupuleusement selon des méthodes conçues pour garantir leur conformité aux exigences et répondre aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité pour le patient.

Les critères qualité sont les suivants :

1.3.1. Stabilité

Tous les médicaments doivent être stables dans les conditions de fabrication, de conditionnement, de stockage et d'utilisation prédéterminées. Les formes stériles, comme tous les autres médicaments, doivent conserver une stabilité chimique et physique tout au long de la durée de vie du produit. En plus de cela, ils présentent une exigence supplémentaire liée à la stabilité, à savoir : le maintien de la stérilité. Ainsi, la stabilité du produit englobe non seulement les propriétés chimiques et physiques, mais aussi la stabilité microbiologique (c'est-à-dire le maintien de la stérilité) pendant toute la durée de conservation et d'utilisation du produit (7).

1.3.2. Absence de contamination pyrogène

Les pyrogènes sont des entités provoquant la fièvre, ils proviennent de diverses sources, principalement microbiennes. En quantités suffisantes à la suite d'injection, les pyrogènes peuvent provoquer un état fébrile chez l'homme. Ainsi, tous les produits stériles doivent répondre à des exigences de limites de pyrogènes (ou

d'endotoxines), cela est rendu test *in vitro* (le lysat d'amébocyte de limule LAL) pour la détection quantitative du type de pyrogène le plus répandu (les endotoxines bactériennes) (7).

1.3.3. Absence de particules visibles

Les particules visibles ont une incidence sur la qualité et la sécurité des produits. En raison des graves conséquences iatrogéniques causées par la présence de ces particules étrangères, les diverses pharmacopées ont introduit l'essai de l'inspection visuelle systématique. La Pharmacopée Européenne stipule que les solutions injectables examinées dans des conditions appropriées de visibilité doivent être « limpides et pratiquement exemptes de particules ».

Les solutions prêtes à l'emploi et les solutions reconstituées doivent être exemptes de toute trace de particules visibles (50 µm) et doivent répondre aux spécifications réglementaires en ce qui concerne le nombre de particules subvisibles. Ces spécifications dépendent du volume de la préparation parentérale (supérieur ou inférieur à 100mL) et de la taille des particules subvisibles selon les deux méthodes de détection mentionnées dans la Pharmacopée Européenne (8). Elles sont présentées dans le tableau 2 (8).

Tableau 2. Limites des particules non visibles (8).

Volume de la préparation parentérale	Taille des particules	Méthode 1 : détection par blocage de la lumière	Méthode 2 : détection par filtration sur membrane et microscopie
> 100 ml	≥ 10 µm	25 par mL	12 par mL
	≥ 25 µm	3 par mL	2 par mL
≤ 100 ml	≥ 10 µm	6000 par contenant	3000 par contenant
	≥ 25 µm	600 par contenant	300 par contenant

1.3.4. Stérilité

De toute évidence, la stérilité est ce qui différencie un médicament stérile d'un autre. La stérilité est l'absence de microorganisme viable, elle est définie par un Niveau d'Assurance de Stérilité (NAS) de valeur de 10^{-6} .

La stérilisation est l'opération qui consiste à détruire (inactiver) ou à éliminer les agents actifs selon un procédé physique. Le procédé choisi doit être tel qu'il n'y ait plus qu'une chance sur un million qu'un micro-organisme viable soit présent dans le produit, soit, une réduction à 6 logs.

Afin d'assurer la stérilité du produit, deux méthodes sont utilisées couramment. La première méthode implique la préparation du produit et sa stérilisation en phase terminale et la deuxième implique la préparation et le remplissage aseptique des contenants sans passage par une stérilisation terminale. Les conditions à respecter lors de l'emploi de ces méthodes sont précisées dans la Pharmacopée Européenne.

Tout ce qui est présenté comme stérile doit donc satisfaire à l'essai de stérilité de la Pharmacopée Européenne, cependant, la réalisation de ce dernier ne suffit pas à garantir la stérilité d'un produit. En effet, étant donné que le test est destructeur, seules 20 unités par lot sont prélevées pour faire l'objet du test, c'est pour cela que l'essai de stérilité appliqué au produit fini doit être considéré comme le dernier d'une série de mesures permettant de garantir sa stérilité.

Conclusion

Afin de répondre aux exigences mentionnées dans cette partie, il est important que seuls un environnement règlementé et des procédés validés soient utilisés pour fabriquer ces produits stériles. On se concentrera sur l'environnement de production dans cette deuxième partie du chapitre.

1.4. Production des médicaments stériles : zones à atmosphère contrôlée

Afin d'être commercialisés dans l'Union européenne, les médicaments stériles doivent être produits dans des conditions conformes aux conditions énoncées dans l'annexe 1 révisée des bonnes pratiques de fabrication (9). Ce guide, concernant les procédures de fabrication de produits stériles, décrit la propreté de l'environnement, zones à atmosphère contrôlée (ZAC), et recommande la manière dont elles doivent être construites et utilisées.

1.4.1. Définition d'une ZAC

Une ZAC est ainsi définie dans les BPF comme : « *Une pièce ou un ensemble de pièces d'un bâtiment où le contrôle du taux de particules et de microorganismes est défini de façon à limiter l'introduction, la multiplication ou la persistance de microorganismes. Il est donc nécessaire de maintenir des conditions environnementales réglementées pour la production de médicaments stériles* » (10).

Il est également possible de contrôler d'autres paramètres liés à la température, l'humidité et la pression à l'intérieur de la zone.

1.4.2. La classification des zones à atmosphère contrôlée

Les ZAC (A, B, C et D) sont classées en fonction de la qualité particulaire de l'air ambiant, lorsque la zone propre fonctionne à la fois dans un état « avec personnel » et « sans personnel ». Elle est donnée par le nombre de particules contenues dans l'unité de volume de l'atmosphère, qui, selon les normes International Standardisation Organisation (ISO) (11) (9) est basée sur la formule suivante :

C_{max} – concentration maximale autorisée ;

N - numéro de classification ISO ;

D_p – diamètre de la particule en micron ;

$$C_{\max} = 10^N + \left(\frac{0.1}{D_p} \right)^{2.08}$$

De plus, ces zones sont classées par la surveillance microbienne de l'air ambiant, des surfaces et des opérateurs lorsque la zone est en fonctionnement. Le nombre maximal autorisé de particules d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm ainsi que le nombre maximal autorisé d'Unité Formant Colonie (UFC) sont présentées dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3. Nombre maximal autorisé de particules d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm (11) (9).

Classe	Au repos (par m ³)	En activité (par m ³)	Classification ISO (au repos/en activité)
A	3520	3520	5/5
B	3520	3520	5/7
C	352 000	352 000	7/8
D	3520 000	Non défini	8

Tableau 4. Nombre maximal autorisé d'UFC (11) (9).

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

1.4.3. Répartition des opérations de production selon la classe de la zone à atmosphère contrôlée

Les BPF sont applicables d'une façon obligatoire pour définir la limite admissible de particules et de micro-organismes par m³ d'air.

Des exemples d'opérations à effectuer dans les différentes classes sont donnés dans le tableau 5 (9). Les conditions particulières pour une zone de classe A en activité doivent être maintenues dans la zone entourant immédiatement le produit chaque fois que le produit ou le contenant ouvert est exposé à l'environnement. Il est admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité aux normes relatives aux particules au point de remplissage, lorsque le remplissage est en cours, en raison de la génération de particules ou de gouttelettes provenant du produit lui-même.

Tableau 5. Exemples d'opérations de fabrication de produits stérilisés dans leur récipient final, qui doivent être effectuées dans des classes différentes (9).

Classe	Exemples d'opérations pour des produits stérilisés dans leur récipient final
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels ;
C	Fabrication de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels ;
D	Remplissage de produits ; Fabrication de solutions aux fins de remplissage.
Classe	Exemples d'opération de fabrication aseptique
A	Fabrication et remplissage aseptique ;
C	Fabrication de solutions destinées à être filtrées ;
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

•**Classe A** : la zone de classe A s'agit des points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les emplacements des bols vibrants de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ou les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire satisfont normalement aux 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 0,45m/s +/-20 % (valeur guide) au niveau du poste de travail (11).

•**Classe B** : la zone de classe B est utilisée dans le cas d'opérations de préparation et de remplissage aseptiques, environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

•**Classes C et D** : il s'agit de zones destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

1.4.4. Conditions aérauliques

Une pièce normalement climatisée, telle qu'un bureau, est alimentée avec juste assez d'air pour atteindre des conditions de confort ; cela peut être de l'ordre de 2 à 10 renouvellements d'air par heure. Cependant, une ZAC typique à ventilation turbulente est susceptible de connaître un taux de renouvellement d'air de 20 à 100 fois par heure (11). Cet air supplémentaire est nécessaire pour diluer la contamination dispersée dans la salle et pour la réduire à une concentration suffisante. Les taux de renouvellement minimums conseillés selon la classe de ZAC sont représentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Taux de renouvellement horaire conseillé (FDA 2004) (11).

Classement ISO 14644-1	Taux de renouvellement minimums conseillés
ISO 8 (classe C)	≥ 20
ISO 7 ou 5 (classe A ou B)	≥ 100

Le renouvellement d'air est assuré par la Centrale de Traitement d'Air (CTA). Elle a pour fonction l'apport d'air filtré dans les ZAC et son maintien dans les conditions définies par les exigences du procédé, de l'environnement, du personnel et du produit. Ainsi, en cas d'apport d'air constant, la salle blanche est plus sale s'il y a : plus de personnes, plus d'activité du personnel, un habillage moins efficace pour empêcher la dispersion de la contamination, et enfin plus de contamination provenant des machines et des procédés de fabrication (9). Une ZAC nécessite donc de grandes quantités d'air filtré dont la température et l'humidité sont régulées selon des normes très strictes, ceci est assuré par un système de chauffage, ventilation et climatisation (Heating, Ventilation and Air-Conditioning HVAC).

1.4.5. Pressurisation des pièces et contrôle des mouvements d'air entre les pièces

Une ZAC doit être conçue de telle sorte que l'air contaminé ne pénètre pas dans la salle à partir de zones adjacentes plus sales. L'air doit donc toujours se déplacer de la salle propre vers les zones adjacentes moins propres. Ceci est assuré par une différence de pression. En effet, si une salle est à une pression plus élevée qu'une zone adjacente, l'air s'écoulera de la salle vers la zone adjacente. Des pressions différentielles de 10 Pa entre deux salles blanches, et de 15 Pa entre une salle blanche et une zone non classée, sont des pressions de conception raisonnables (12 Pa = 0,05 pouce de jauge d'eau) (9). Afin de maintenir la différence de pression entre les différentes zones, des SAS sont mis en place.

Les différences de pressions en fonction des zones ZAC sont représentées sur le schéma de la figure 2 (9).

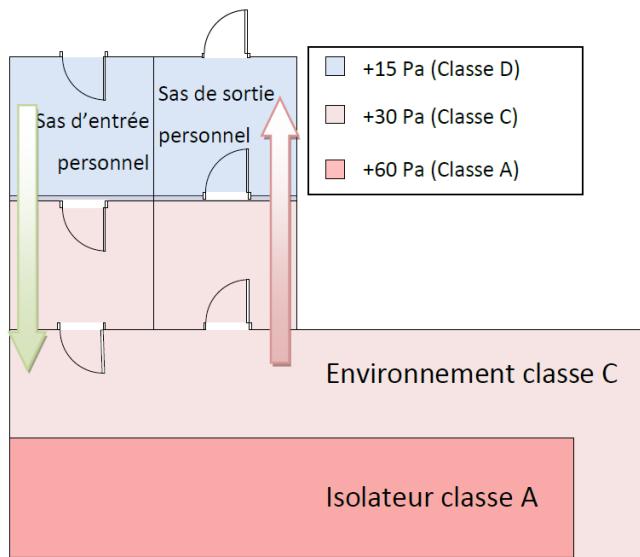


Figure 2. Schéma représentatif des classes ZAC et les différences de pression (9).

1.4.6. Les SAS

Un SAS est un espace de transition généralement délimité par deux portes en série, celles-ci doivent être asservies pour éviter d'être ouvertes en même temps. Il a pour but de faciliter le passage entre deux zones ayant des

niveaux de propreté différents (exemple de passage d'une zone de classe C à B), cela sans perturbation du contrôle de la qualité de l'air dans ces zones classées. En effet, un SAS crée une séparation qui est obtenue en maintenant la pressurisation de la salle (par la direction du flux d'air à travers les portes). Ainsi, il permet de protéger les zones classées de la contamination qui peut survenir lors des mouvements du personnel et du matériel.

Les SAS sont appelés PAL (Personnel Air Lock) lorsqu'ils sont utilisés pour le passage du personnel et MAL (Material Air Lock) lorsqu'ils sont utilisés pour le transfert du matériel (9). Ces derniers sont représentés sur la figure 3 (9).

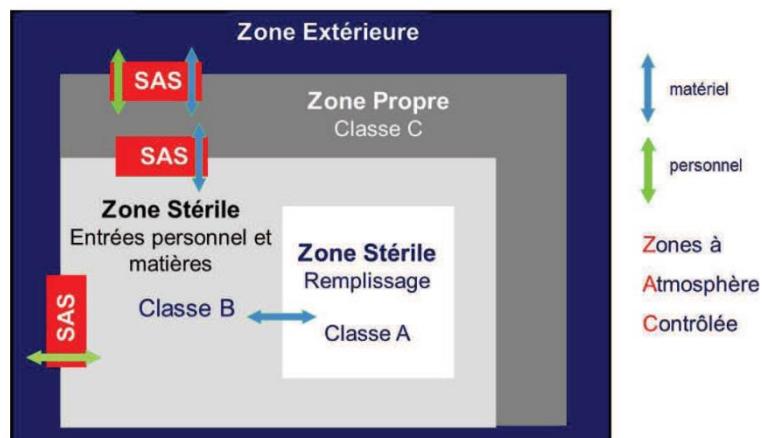


Figure 3. Schéma représentant des exemples d'emplacement de SAS en ZAC (9).

1.4.7. Matériaux de revêtement

En ZAC, les matériaux de revêtement ainsi que leurs dispositions sont contrôlés. En effet, toutes les surfaces, y compris les sols, les murs et les plafonds, doivent être lisses, imperméables et ininterrompues. Cela réduit la libération et l'accumulation d'agents contaminants. Les surfaces sont faites de matériaux qui permettent l'utilisation d'agents de nettoyage et de désinfection. Les recoins non nettoyables doivent être évités. Ainsi la jonction entre le mur et le sol est communément courbée (7).

La présence d'étagères, de rebords, de placards et d'équipements est minimisée et les fenêtres et plafonds doivent être fermés et scellés. Cela empêchera la pénétration de contaminants (7).

1.4.8. Utilités

Enfin, des exigences liées aux utilités sont également mises en évidence, nous en citons certaines (7):

- Les liquides et les gaz canalisés doivent être filtrés avant d'entrer dans la ZAC. Cela garantira que le liquide ou le gaz utilisé sera aussi propre que l'air de la salle blanche. Les tuyaux et conduits doivent être positionnés afin de faciliter le nettoyage. Tous les autres équipements, tels que les boîtes à fusibles et les panneaux de commutation, doivent être placés à l'extérieur des salles blanches ;

- Les évier et les drains doivent être exclus des zones où des opérations aseptiques sont effectuées, ils doivent être évités dans toute l'unité dans la mesure du possible ;
- Les lumières des salles blanches sont installées au ras du plafond pour réduire la collecte de poussière et éviter de perturber le flux d'air dans la pièce. De même, les équipements doivent être positionnés de manière à éviter la diffusion et la collecte de particules.
-

1.5. Monitoring environnemental

Comme évoqué dans la partie précédente, les ZAC doivent répondre à un certain nombre d'exigences. Pour garantir leur conformité, elles doivent être monitorées de façon systématique. Cette surveillance a pour objectif d'assurer que les seuils de propreté particulaire et microbiologique pour une classe définie soient respectés. Le monitoring permet ainsi de documenter l'état de contrôle des installations mais ne porte pas directement sur la qualité du produit.

Des échantillons sont collectés et leurs emplacements doivent être sélectionnés sur la base d'une analyse de risque documentée. Des limites d'action et d'alerte doivent être définies afin de statuer sur les résultats obtenus.

Contrairement aux seuils définis par la réglementation, les limites d'alerte et d'action sont définies par les industriels et ont pour objectif de détecter toute dérive potentielle susceptible d'aboutir au dépassement des limites réglementaires applicables.

• **Les limites d'alerte** constituent des seuils pour lesquels tout dépassement doit déclencher une surveillance particulière afin de s'assurer de l'absence de dérive (2).

• **Les limites d'action**, au-dessus des limites d'alerte, permettent de déclencher une investigation approfondie et la mise en œuvre d'actions correctives afin de retrouver un niveau de propreté acceptable (2).

Ces deux seuils, propres à chaque industriel, constituent donc un élément important dans la prévention et la maîtrise des risques de contamination et sont susceptibles d'être régulièrement réévalués.

En complément de la surveillance des seuils de propreté particulaire et microbiologique, d'autres paramètres environnementaux doivent également être maîtrisés en ZAC et sont (9):

- La pression absolue ;
- La pression différentielle ;
- La température ;
- L'hygrométrie.

Cette maîtrise permet de minimiser l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce.

2. MAÎTRISE DE LA CONTAMINATION PARTICULAIRE

2.1. Définition de la contamination

La contamination est définie dans les BPF comme une introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matières étrangères inertes, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport (10).

2.2. La contamination particulaire comme motif de retrait de lots

Une analyse statistique a été réalisée par l'équipe éditoriale de Laguna Treatment Hospital (États-Unis d'Amérique) (12) sur les données de rappel de la Food and Drug Administration (FDA) durant les huit dernières années. Celle-ci visait à déterminer quels étaient les médicaments et les dispositifs les plus rappelés et pour quelles raisons.

Les médicaments sont rappelés pour être retirés du marché lorsqu'ils ont été jugés dangereux ou qu'ils ne répondent pas aux exigences de la réglementation. Les rappels peuvent être dus à plusieurs causes dont la contamination du produit.

Selon le résultat de l'analyse, représentée sur la figure 4 (12) la grande majorité des médicaments injectables sont rappelés en raison de la présence de particules, ils représentent 71% et sont suivis de 18% pour manque de stérilité et 4% pour contamination microbienne.

Nous retrouvons également sur les rappels de lot des produits intraveineux, 47% pour présence de particules, 18% pour contamination bactérienne et enfin 18% pour manque de stérilité.



Figure 4. Proportion des principaux motifs de rappels de la FDA en pourcentages et par catégorie de médicament (12).

La figure 5 (13) résume les cas de retrait de lots du marché publiés sur le site de la FDA pour la période de 2017 jusqu'à novembre 2022 (les calculs sont détaillés en annexe 2). Sur cette période, la FDA rapporte 371 rappels de lots dont 109 lots de produits stériles.

Nous pouvons donc voir que la présence non conforme de particules constitue 26% des motifs de retraits de lots, devant les diverses problématiques liées au manque de stérilité qui représentent quant à elles 34% et la contamination croisée 2%.

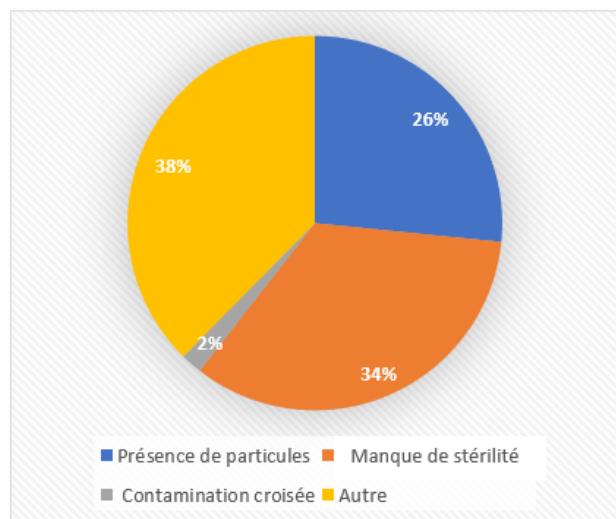


Figure 5. Proportion des motifs de retraits de lots publiés par la FDA de 2017 à 2022 d'après (13).

En France, par exemple, sur 194 rappels de lots enregistrés entre 2011 et 2013, 89 sont dans la catégorie des injectables, dont 25 (27% des injectables) rappels de lots dus à une contamination particulaire. 6% des injectables présentent des rappels de lots pour présence de particules de verre ainsi que 21% de rappels de lots pour présence d'autres particules (14).

2.3. Enjeux de la contamination

Les conséquences sont évidemment graves si le contrôle de la contamination n'est pas appliqué et si des produits contaminés sont mis sur le marché. Cela touche donc les patients principalement mais également les laboratoires ayant fabriqué ces produits contaminés.

2.3.1. Risque patient

La survenue d'une contamination peut avoir plusieurs effets selon le type de contaminant. En effet, elle peut modifier l'efficacité du produit par réduction ou même inactivation de l'activité thérapeutique. De plus, elle a le potentiel d'affecter négativement les patients en induisant septicémie, embolie, réactions inflammatoires ou encore des troubles digestifs ou cutanés.

Dans un ouvrage intitulé « Particle Toxicology (toxicologie des particules)» (15), une communauté de chercheurs détaille les mécanismes physiopathologiques engendrés par les particules. Parmi eux, les interactions avec les membranes cellulaires, l'inflammation, le stress oxydatif, la fibrose pulmonaire, ainsi que les effets génotoxiques et immunitaires.

Ces effets dépendent de plusieurs facteurs de risques dont :

- Le nombre et la nature des particules ;
- L'âge du patient, ainsi que son alimentation qui ralentit la circulation sanguine ;
- La voie d'administration.

Il a été reporté qu'en 1970, des formes liquides intraveineuses non stériles ont entraîné 9 décès et plus de 400 cas de septicémie (7). Entre 1965 et 1975, la FDA a procédé à 608 rappels de lots concernant plus de 43 millions d'unités suspectées de contamination microbienne, entraînant au moins 54 décès et des centaines de lésions (7).

2.3.2. Impact sur le fabricant

Un évènement de contamination présente des conséquences sur le coût ainsi que l'image du laboratoire. Le rappel de produits est coûteux, il entraîne des pertes financières élevées. Cependant, l'impact sur l'image de marque et la réputation du fabricant peut être bien plus dommageable que les coûts financiers immédiats du rappel. En effet, la réputation est un facteur majeur du succès des marques, et repose sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit ainsi que la confiance des patients.

Nous pouvons également ajouter l'exposition à des poursuites judiciaires coûteuses et préjudiciables pour le fabricant.

2.4. Les particules

La Pharmacopée Européenne définit une contamination particulaire comme « *des particules étrangères, non dissoutes et mobiles, autres que des bulles de gaz, qui se trouvent involontairement dans ces solutions* ». (20)

Les contaminants particulaires peuvent être solides ou liquides. Beaucoup de ces matières sont à l'origine en suspension dans l'air ou dans un fluide de procédé, d'autres proviennent de sources proches telles que les activités du personnel travaillant dans la zone de production ou le fonctionnement des équipements de production.

2.4.1. Taille des particules

Il existe de nombreuses définitions de la taille des particules utilisées dans les études des phénomènes particulaires. La figure 6 (21) montre les définitions couramment utilisées pour la caractérisation de la taille des particules dans le domaine du contrôle de la contamination et comment elles sont appliquées à une particule irrégulière. Ces définitions sont également élaborées à partir du fonctionnement des appareils de mesure des particules utilisés.

Lorsque les particules collectées sont observées par un microscope optique ou électronique, la taille de la "dimension la plus longue" est fréquemment utilisée pour définir la taille de la particule, et le diamètre d'un " cercle

"de surface égale" est la dimension associée à l'utilisation d'un compteur optique de particules (21). Il va sans dire que les tailles obtenues par ces deux méthodes concordent rarement pour une même particule, à moins que celle-ci ne soit une sphère. Les différences de taille rapportées pour une même particule peuvent varier de plus d'un ordre de grandeur.

D'autres définitions existent mais seules les deux cités précédemment sont utilisées pour le contrôle des contaminations particulaires.

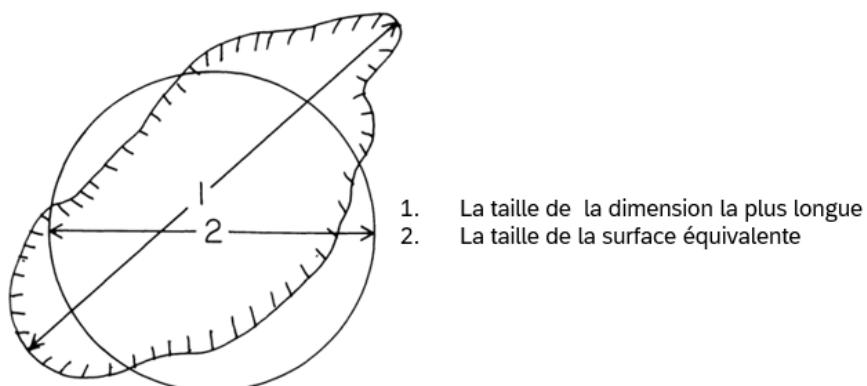


Figure 6. Schéma représentant les deux dimensions prises en compte pour la détermination de la taille des particules selon les deux méthodes énumérées (21).

La taille des particules contaminantes peut donc varier de 0,001 à 100 micromètres de diamètre environ, figure 7 (22). Pour replacer ces chiffres dans leur contexte, le plus petit objet visible à l'œil nu, avec lumière vive et bien contrastée, a un diamètre d'environ 50 µm, les cheveux humains par exemple ont un diamètre de 50 à 150 µm.

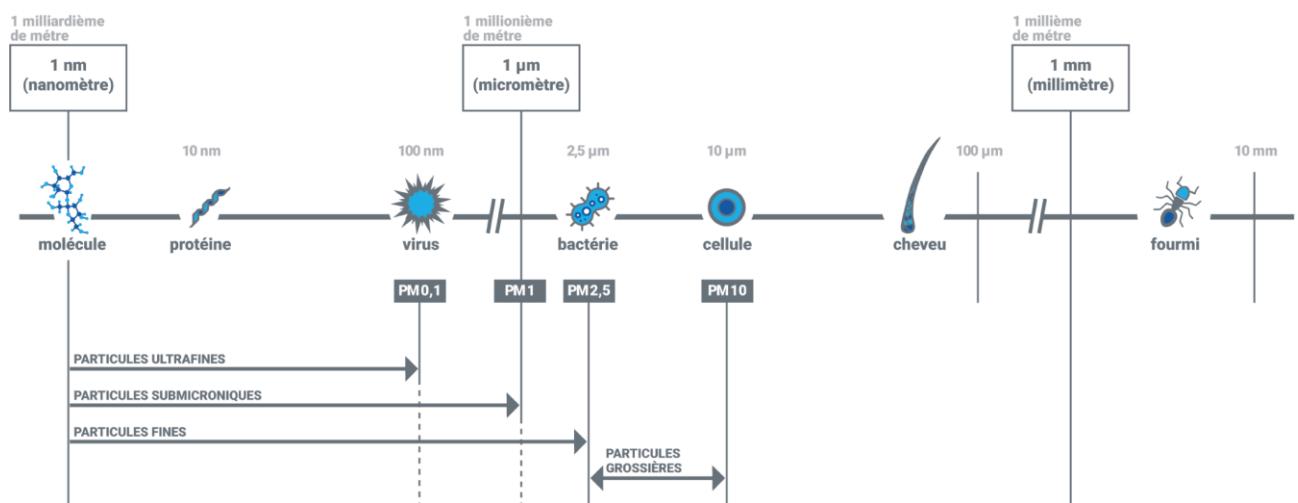


Figure 7. Schéma représentant la classification des particules selon leur taille (22).

Le comportement d'une particule dans l'air dépend de sa taille, tableau 7 (23). Plus la particule est grande plus elle sédimente rapidement. Mais en dessous de 50 µm, les particules sont en suspension dans l'air.

Tableau 7. Résumé du comportement des particules en fonction de leur taille (23).

Taille de particule	$\geq 50 \mu\text{m}$	Entre 1 et 50 μm	Entre 0,1 et 1 μm	< 0,1 μm
Comportement dans l'air	Sédimentation rapide	Particules maintenues en suspension dans l'air sauf dans un flux laminaire	En suspension dans l'air	Particules se comportant comme des molécules gazeuses (mouvement Brownien)

2.4.2. Forme des particules

Il existe de nombreuses formes de particules, elles sont liées à leur source et à leur mode de formation, elles sont représentées sur la figure 8 (21) :

- **Les sphères** : elles peuvent être solides ou liquides (gouttelettes) comme cela peut se produire lors de l'impact d'un flux de liquide sur une surface. Certains végétaux émettent des particules presque sphériques, comme les spores ou les pollens ;
- **Les cubes** : ils peuvent résulter d'une réaction chimique produisant des structures cristallines spécifiques, ils peuvent également être produits par l'érosion ou par des mécanismes de broyage par friction ;
- **Les fibres** : ce sont aussi généralement des fragments arrachés à des surfaces ou à des tissus ;
- **Les paillettes** : elles sont produites à partir de l'usure du métal ou du plastique ou des émissions du personnel.

FORME	IMAGE	% POUSSIÈRE	TAILLE μM
SPHERE		10	0.01 - 300
CUBE		30	0.1 - 1000
FIBRE		15	0.1 - 500
PAILLETTE		45	0.1 - 100

Figure 8. Schéma illustrant les formes de particules fondamentales pouvant être retrouvées en ZAC (21).

2.4.3. Concentration de particules dans l'atmosphère

La concentration est exprimée en termes de nombre ou de poids de particules par unité de volume d'air ou par unité de surface du produit. Les concentrations de particules dans les ZAC sont définies en termes de nombre de particules d'un diamètre égal ou supérieur au diamètre astatique par unité de volume de fluide (21). Les niveaux de contamination par la pollution de l'environnement sont généralement définis en termes de masse de particules par unité de volume de fluide. Dans ce cas, la taille des particules est généralement associée à la méthode de mesure.

2.5. Relation entre la contamination particulaire et microbiologique

Les particules non viables sont inertes. Cependant, elles peuvent servir de véhicules aux microorganismes, dont les bactéries qui ne sont jamais à l'état libre dans l'air, toujours associées à des particules. Ainsi, une particule peut entraîner une contamination microbiologique. Plus la particule est grande, plus la probabilité qu'elle transporte un microorganisme est importante. Plus le nombre de particules est élevé, plus la probabilité qu'elles transportent des microorganismes est importante, on retrouve 1 bactérie par 10000 de particules de poussière.

Tous les êtres vivants peuvent être classés en trois règnes : les plantes, les animaux et les protistes. Les micro-organismes constituent un groupe hétérogène de plusieurs structures vivantes distinctes de taille microscopique, classées dans le règne des protistes. Le règne des protistes comprend des organismes unicellulaires, tels que les bactéries, les champignons, les archées, les algues, les protozoaires et les virus.

2.5.1. Les bactéries

Les bactéries sont des organismes unicellulaires (figure 9) (16) vivant librement et possédant à la fois de l'ADN et de l'ARN. Elles sont universellement présentes dans le sol, l'eau et l'air et sont capables d'effectuer tous les processus essentiels de la vie, par exemple, la croissance, la reproduction et le métabolisme (16).

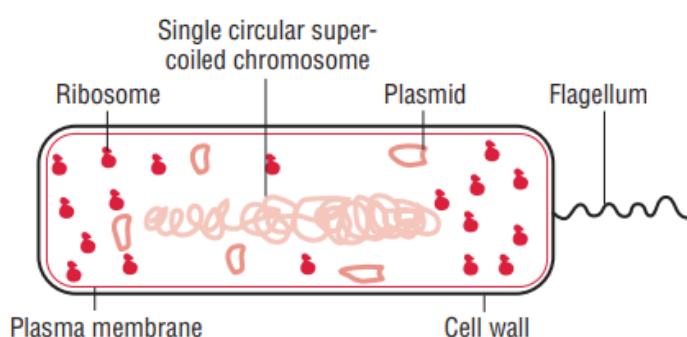


Figure 9. Schéma représentant la structure générale d'une bactérie (16).

Afin d'identifier une bactérie, des techniques de coloration différentielles sont utilisées, elles confèrent des couleurs distinctes à différentes bactéries ou à différentes structures bactériennes. La coloration différentielle la plus utilisée est la coloration de Gram, elle a été conçue par Christian Gram, un microbiologiste danois, en 1884, celle-ci est une méthode pratique de classification des bactéries. Les désinfectants chimiques auront une meilleure efficacité sur les bactéries Gram- du fait de la position plus externe de leurs enzymes.

Les concentrations microbiennes peuvent être mesurées en termes de concentration cellulaire (le nombre de cellules viables par unité de volume de culture) ou de concentration de biomasse (poids sec des cellules par unité de volume de culture). Le nombre de bactéries à un moment donné peut être estimé en effectuant un comptage total ou un comptage viable (17).

Les exigences minimales pour la croissance des bactéries comprennent l'eau, une source de carbone, une source d'azote et certains sels inorganiques. Ces éléments sont nécessaires à la synthèse des protéines et des enzymes.

2.5.2. Les virus

Les virus sont trop petits pour être vus au microscope optique. Leur petite taille leur permet de passer à travers les filtres qui sont utilisés pour retenir les bactéries dans les fluides contaminés. C'est pourquoi ils ont d'abord été décrits comme des agents filtrables (18). Les virus, comme les autres micro-organismes, sont des agents infectieux qui sont associés aux maladies chez l'homme.

Les virus sont des agents infectieux intracellulaires obligatoires, c'est-à-dire qu'ils ont absolument besoin de cellules hôtes vivantes pour se multiplier. En outre, les virus se répliquent par assemblage des composants individuels plutôt que par fission binaire (18).

La particule virale extracellulaire et infectieuse est appelée le virion. Il est constitué d'un noyau d'acide nucléique, le génome, entouré d'une enveloppe protéique, la capsidé (figure 10) (18). La capsidé, ensemble avec l'acide nucléique enfermé, est appelée la nucléocapsidé. Certains virus sont entourés d'enveloppes. Par conséquent, ils ont leurs propres capacités de résistance aux agents de destruction des bactéries étant plus ou moins sensibles aux radiations et aux antiseptiques.

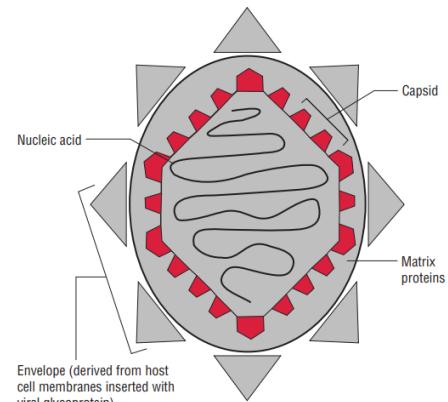


Figure 10. Schéma représentant la structure d'un virion (18).

2.5.3. Champignons et levures

Les champignons microscopiques ou « micromycètes » regroupent les levures et les champignons filamentueux. Ce sont des organismes eucaryotes différant des bactéries, qui sont des organismes procaryotes, par de nombreux

aspects. Les champignons possèdent des parois cellulaires rigides, qui possèdent deux structures cellulaires caractéristiques : la chitine et l'ergostérol.

Les champignons peuvent être classés dans les quatre groupes principaux suivants en fonction de leur morphologie (Figure 11) (18) : (a) les levures, (b) les formes semblables aux levures, (c) les moisissures et (d) les champignons dimorphiques.

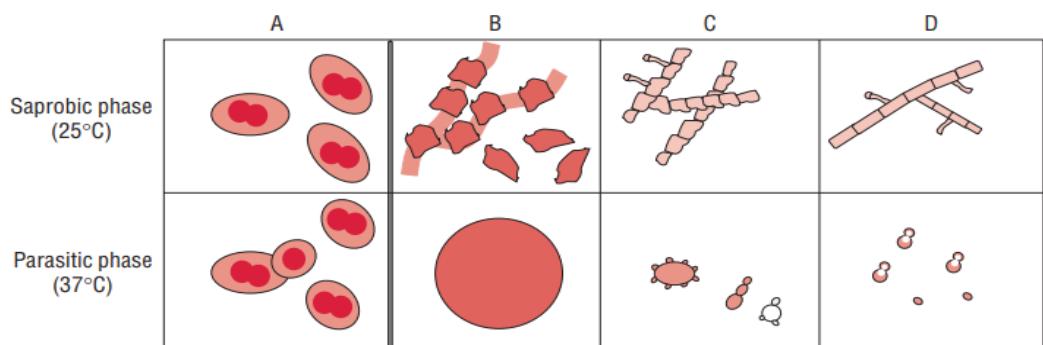


Figure 11. Tableau représentant les quatre groupes principaux de champignons (18).

Parmi ces champignons filamenteux, les moisissures sont responsables de nombreux phénomènes d'altération dus à leur pouvoir de sécrétion d'enzymes hydrolytiques (amylases, protéases, lipases, etc.). Certaines espèces toxinogènes sont responsables d'altération de la qualité sanitaire des produits (mycotoxine).

Conclusion

La multiplication des micro-organismes dépend de la température, de l'humidité, du pH et de la présence de nutriments. Tous ces micro-organismes ont un bon développement dans les conditions naturelles. L'homme et la climatisation sont également des vecteurs de dissémination, la surveillance de l'environnement en ZAC est donc essentielle.

Parmi les microorganismes typiquement présents en ZAC, nous pouvons trouver des bactéries pathogènes telles que *Bacillus cereus* et des champignons tels que *Aspergillus fumigatus* et *Scopulariopsis brevicaulis*.

2.6. Sources de contamination

Que la contamination soit définie comme potentielle ou réelle, la qualité du produit est plus facilement maintenue si sa manipulation est minimisée. Or, le traitement aseptique implique plus de manipulation. En effet, avant remplissage et conditionnement, les différentes parties du produit fini sont soumises à plusieurs procédés de stérilisation (21). Par exemple, les flacons en verre sont stérilisés par chaleur sèche ; les bouchons en caoutchouc par chaleur humide ; et les formes liquides par filtration stérilisante. Ces procédés augmentent la manipulation manuelle ou mécanique du médicament, des composants, des récipients et des systèmes de scellage, ce qui augmente donc le risque de contamination particulière.

Parmi les sources de contamination particulaire, on retrouve les matériaux. Ils comprennent tous les composants chimiques et mécaniques utilisés dans le procédé de fabrication et le conditionnement du produit fini. Ces derniers sont en contact étroit avec le produit pendant la plupart des phases de la fabrication.

En 2019, le laboratoire Baxter SAS procède, en accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) et par mesure de précaution, au rappel du lot de PRIMENE® 10%, solution injectable pour perfusion, 100 mL. Ce rappel de lot fait suite à l'identification de morceaux de verre dans un flacon. Ce défaut n'a été constaté que sur une unité à ce jour (21).

Les surfaces des outils, équipements et plans de travail, constituent une importante source de particules. Ces dernières peuvent être entraînées où migrer vers un endroit où elles peuvent atteindre le produit. C'est pour cela qu'elles doivent être éliminées avant tout risque de transfert au produit.

Nous pouvons citer le nettoyage renforcé hors ZAC, c'est-à-dire les zones qui ne font pas partie de la ZAC à proprement parler, mais par lesquelles le personnel accède. Ces zones peuvent prendre le nom de « zoning ». Le personnel habilité à entrer en ZAC, mais aussi toute autre personne du bâtiment, est présent dans cette zone non classée. Il y a donc beaucoup de passage et donc beaucoup de particules émises. Bien que la ZAC n'entre pas en contact direct avec le « zoning », il est tout de même nécessaire de le nettoyer afin de limiter l'entrée de contaminants lors d'une entrée en ZAC.

Par exemple, le Laboratoire MACOPHARMA procède en accord avec l'ANSM et par mesure de précaution au rappel de plusieurs lots de solutions pour perfusion intraveineuse. En effet, il a été détecté des particules métalliques avant utilisation dans quelques poches de perfusion intraveineuse fabriquées durant la période de juin à juillet 2018. L'apparition du défaut est due à l'usure d'une pièce de l'appareil de production (24).

Les différentes sources de contamination sont présentées dans le tableau 8 (25), ainsi que leurs moyens de prévention. Ces derniers agissent par empêchement de l'entrée de la contamination extérieure ou par élimination de la contamination produite.

Tableau 8. Résumé des sources de contamination et leurs moyens de prévention (25).

Source	Éléments	Moyens de prévention
Matières	<ul style="list-style-type: none">Fluide du procédé tel que l'Eau pour Préparation Injectables (EPPI) ;Matière première contaminée.	<ul style="list-style-type: none">Stérilisation des fluides utilisés et prélèvements pour contrôles périodiques ;Agrément des fournisseurs des matières premières.
Matériel	<ul style="list-style-type: none">Équipement : usure et mouvements mécaniques (particules métalliques) ;Outilage : usure et frottements ;Articles de conditionnement primaire : verre ;Matériel informatique : imprimantes, ordinateurs portables et accessoires.	<ul style="list-style-type: none">Choix d'équipement facile à nettoyer, maintenance régulière, procédure de nettoyage efficace ;Choix de matériaux ne libérant pas de particules, changement périodique des outils, procédure de nettoyage/stérilisation ;Nettoyage/désinfection régulière, matériel dédié à la zone, matière adaptée aux ZAC.

Source	Éléments	Moyens de prévention
Milieu	<ul style="list-style-type: none"> • Air • Surface : sols, murs, plafonds • Insectes 	<ul style="list-style-type: none"> • Filtration et renouvellement de l'air, contrôle des paramètres (humidité, température, pression), SAS • Procédure de nettoyage des ZAC • Utilisation des appareils anti-insectes
Main d'œuvre	<ul style="list-style-type: none"> • Personnel comprenant l'intervenant en ZAC (ce point sera traité dans la section suivante). 	

2.7. L'Homme, principale source et vecteur de la contamination

Il n'est pas surprenant que l'Homme soit la principale source de contamination. En effet, il est considéré que 70% des problèmes de contamination sont liés au personnel (26). La peau, les cheveux, l'humidité de la respiration, la toux, les éternuements, les cosmétiques et les vêtements sont des sources de contamination (particules/microorganismes). Les activités qui entraînent une contamination microbienne en ZAC ont été examinées dans diverses études statistiques basées sur les inspections FDA dans le cadre des pratiques de traitement aseptique. Les principaux facteurs associés sont donc le personnel et les activités qu'il effectue. (26) Des mouvements ordinaires comme la simple marche peuvent émettre plus de 10 000 particules par minute. Plus la contamination particulaire est importante, plus la contamination microbienne est susceptible d'être présente.

La transmission de contaminants par le personnel même en tenue est inévitable. En effet, chaque personne, même en bonne santé, porte des micro-organismes sur sa peau et à l'intérieur de son corps. Cependant, tous les micro-organismes ne provoquent pas de maladie, et seuls ceux appelés pathogènes sont dangereux pour la santé. La quantité de micro-organismes portée par chacun est très importante et varie d'un individu à l'autre selon différents facteurs (exemple : type de peau, hygiène personnelle) (27).

Le tableau 9 (23) présente quelques exemples du nombre de bactéries retrouvées sur différentes parties du corps humain.

Tableau 9. Exemple du nombre de bactéries retrouvées sur différentes localisations sur le corps humain (23).

Localisation	Nombre de bactéries retrouvées
Front	De 10 000 à 100 000 bactéries / cm ²
Salives	100 millions de bactéries / g
Mains	De 100 à 1000 bactéries / cm ²
Aisselles	De 1 à 10 millions de bactéries / cm ²

Etant donné que les micro-organismes sont incapables de se déplacer seuls, ils sont véhiculés par des particules émises en grande quantité par le corps humain. En effet, toute personne libère des particules qu'elles soient au repos ou en mouvement. En voici quelques exemples (28) :

- Une personne assise et inactive produit plus de 100 000 particules par minute ;
- Une personne qui marche produit plus de 5 000 000 de particules par minute ;

- Une personne qui court produit plus de 15 000 000 de particules par minute.

Ces particules proviennent principalement des :

2.7.1. Fluides

Les gouttelettes sont produites par la toux, les éternuements, ou même la parole agitée, tableau 10 (29).

Le personnel génère des contaminants dans les ZAC par leur simple existence. En plus de leurs évacuations corporelles normales, leur activité est une source continue de contamination par les particules et les vapeurs. Ils transpirent, ce qui entraîne la production de vapeur d'eau et de particules de sel résiduel, ils expirent des quantités de vapeurs organiques et transportent la contamination issue de leurs cavités corporelles.

Tableau 10. Exemples du nombre de particules émises lors de la parole, toux et éternuement (29).

Particules >0,5 µm	
Lettre « D »	30
Lettre « P »	100
Syllabe « PRE »	180
1 minute de conversation	20 000
Toux	700 000
Éternuement	1 400 000

2.7.2. Maquillage et bijoux

Le maquillage représente une importante source de particules. En effet, par leur composition en poudre pour la plupart, les produits de maquillage s'écaillent facilement et peuvent donc contaminer les surfaces, la tenue de ZAC ainsi que l'air qui les transportera ensuite vers d'autres zones. Le tableau 11 recense le nombre de particules supérieures à 0,5 micron, émises selon les types de maquillage. En tête, le fond de teint avec 270 millions de particules libérées.

Tableau 11. Nombre de particules libérées en fonction des différents types de maquillage.

Maquillage	Nombre de particules libérées en milliard
Rouge à lèvres	1
Fond de teint	270
Fard à paupières	80
Mascara	3

Les bijoux et piercings sont également considérés comme des sources de bactéries, il est donc nécessaire de retirer tout bijou et maquillage avant d'entrer en ZAC.

2.7.3. Peau

Un adulte perd plusieurs milligrammes de peau morte chaque jour. Lorsque ces chiffres sont comparés à ce qui définit une zone de classe A, il n'est pas étonnant que la présence d'êtres humains dans les ZAC soit un problème. Lors de l'évaluation des micro-organismes des ZAC, la flore typique est principalement celle associée à la peau humaine (cocci à Gram positif), bien que des micro-organismes provenant d'autres sources telles que l'environnement (bacilles Gram positif) et l'eau (bacilles à Gram négatif)(31) soient également détectés. Le nombre d'anaérobies viables, principalement *Cutibacterium acnes*, est encore plus élevé (32).

Douche

Le bain élimine les micro-organismes, mais augmente également le nombre de particules émises par le corps. En effet, l'opération de lavage élimine la couche externe de sébum huileux de la peau, ce qui provoque la formation de squames. Ainsi, dans les deux heures qui suivent le bain, la surface de la peau reprend sa forme initiale (21). Les employés travaillant dans les ZAC doivent donc se doucher au moins 2 heures avant d'entrer en ZAC afin de minimiser l'étendue de la particule cutanée.

Bronzage

Le bronzage assèche la peau, qui s'écaille et pèle plus facilement. Les incidents de contamination se produisent plus fréquemment pendant la période d'été, en partie à cause des problèmes de bronzage (21). Les crèmes aident à réduire la perte de peau, mais ne résolvent pas entièrement le problème. La solution la plus évidente est d'encourager le personnel de la zone de production à ne pas exposer leur peau à une lumière solaire excessive.

Vêtements

Le frottement entre les vêtements et la peau augmente le taux d'excrétion bactérienne de la peau. Jusqu'à 10 mg de particules de peau peuvent se déposer sur les vêtements d'une personne pendant une période de 2 heures. Les bas augmentent également la dissémination de la peau (21).

Conclusion

Les ZAC dont l'environnement est le mieux contrôlé avec le personnel portant une tenue adéquate ne s'approcheront pas de la "stérilité" puisque la libération de particules et donc de microorganismes par le personnel en est tout à fait normale.

2.8. Moyens de prévention

Il est possible de réduire les risques de contamination d'origine humaine grâce à quatre grands axes de maîtrise : l'hygiène, la santé, l'habillage et le comportement. Cela s'inscrit dans les bonnes pratiques aseptiques et sont développées ci-dessous :

2.8.1. Hygiène

« Les programmes d'hygiène doivent être promus par la Direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation. » (33).

L'hygiène personnelle comprend le fait de se laver régulièrement et de porter des vêtements et des chaussures propres. Il est donc important et nécessaire que le personnel travaillant en ZAC ait une hygiène irréprochable, pour se faire, il faut :

- Se laver complètement régulièrement et non de manière excessive ;
- Maintenir ses ongles courts et propres ;
- Se laver les mains à l'eau et au savon antibactérien en respectant la procédure de lavage des mains ;
- Bien sécher les mains afin d'éliminer l'humidité favorable à la croissance bactérienne ;
- Se désinfecter les mains avec du gel désinfectant présent dans chaque SAS d'entrée personnel (PAL).

« Les montres, bracelets, le maquillage et les bijoux sont à exclure des zones à atmosphère contrôlée » (10).

- Le parfum, le gel, le maquillage, le vernis à ongles, les bijoux et les accessoires produisent des particules comme déjà mentionné dans la section précédente. Il est donc interdit d'en porter en ZAC ;
- Les denrées alimentaires (même les sucreries et les chewing-gums), ainsi que les médicaments personnels ne sont pas tolérées dans les ZAC.

2.8.2. Santé

Selon le chapitre 2 des BPF : *« Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments. »*(33).

Afin de limiter le nombre de micro-organismes, pathogènes ou non, seules les personnes en bonne santé peuvent manipuler en zone aseptique. Pour tous les cas cités ci-dessous, il faut une autorisation du responsable pour entrer en zone aseptique :

- Dans le cas d'un état de santé défavorable : toux, fièvre, grippe, infection ou blessure ;
- Tout contact avec une personne de l'entourage proche atteinte ou possédant des symptômes de maladies contagieuses (par exemple : oreillons, rougeole) ;
- Toute altération de la peau (par exemple : brûlures, pelage dû aux coups de soleil, eczéma, furoncles, kystes, pellicules) ou des muqueuses oculaires (conjonctivites).

Selon l'état de la personne, une adaptation du poste de travail est requise par le médecin du travail afin d'assurer un éloignement des manipulations aseptiques critiques.

2.8.3. Habillage

« Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent. » (33).

Chaque zone de travail (de grade D au grade A) possède des tenues adaptées aux interventions à effectuer. Ces tenues portées sont conçues pour confiner les contaminants rejetés par le corps humain, empêchant ainsi leur dissémination dans l'environnement de production. Pour une utilisation dans une ZAC, la tenue doit être propre et stérile. Elle se compose généralement de plusieurs combinaisons, charlotte, cagoules pour couvrir complètement les cheveux, masques faciaux et surchaussures/surbottes. Des gants stériles sont également nécessaires pour certaines zones, précédées d'un lavage et désinfection des mains. En outre, des lunettes de protection sont nécessaires pour compléter l'habillage (35), figure 12 (34).

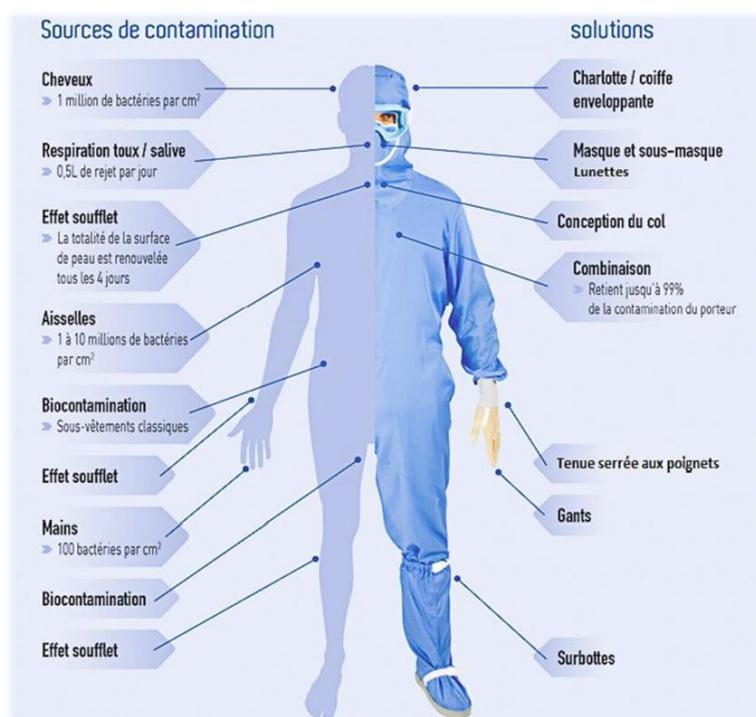


Figure 12. Image résumant les sources de contamination sur le corps humain ainsi que les solutions apportées à travers l'habillage (34).

Note : Il n'existe pas de procédure universellement acceptée pour l'ordre des étapes d'habillage. Certains fabricants mettent les bottes avant les masques ou les cagoules ; d'autres utilisent l'ordre inverse.

Le choix entre gants simples et gants doubles diffère encore selon les fabricants, bien que la grande majorité d'entre eux utilisent des gants doubles. Certains fabricants utilisent des combinaisons réutilisables, tandis que d'autres utilisent des combinaisons jetables.

Voici les erreurs les plus critiques ou les plus courantes qui se produisent lors des procédures d'habillage et le travail en salle blanche (21) :

- Non-respect de la procédure d'habillage appropriée, par exemple : ordre incorrect des composants de l'habillage ;
- Le fait de ne pas se laver soigneusement les mains et les ongles ;
- Les cheveux ne sont pas complètement couverts ;
- La peau est exposée entre la main gantée et la manche de la tenue ;
- Une partie du vêtement tombe sur le sol, mais elle n'est pas remplacée et est utilisée telle quelle ;
- La personne en tenue touche des parties de son visage avec la main gantée et ne se désinfecte pas le gant par la suite ;
- Le masque facial ne couvre pas complètement le visage ;
- Les fermetures à glissière ne sont pas complètement fermées.

Ainsi, les SAS et vestiaires doivent être conçus pour améliorer les étapes d'habillage et de préparation à l'habillage du personnel formé afin d'assurer la propreté/stérilité continue des surfaces extérieures des composants de la tenue. Des douches d'air sont parfois dirigées vers le personnel entrant en ZAC afin de souffler les fibres détachées des tenues (34).

2.8.4. Comportement en ZAC

Avant toute entrée en zone, il est nécessaire de s'assurer de la conformité des paramètres de zone ainsi que du statut de propreté et de désinfection des locaux et des équipements.

Dès que l'on se trouve dans un local classé, un comportement en adéquation avec les différentes procédures aseptiques permet de maintenir l'état de propreté microbiologique et particulière de la zone et ainsi de réduire les risques de transmission de la contamination vers les zones de grade supérieur et ainsi de diminuer les risques de contamination du produit.

Quelques exemples de comportements à avoir en ZAC :

- Ne pas manger, boire ou mâcher du chewing-gum ;
- Observer un comportement calme ;

- Maîtriser sa gestuelle en limitant les déplacements brusques ou rapides ;
- Respecter le temps d'interlockage des SAS afin de laisser le temps à l'air qu'il contient de se renouveler et de permettre ainsi l'élimination des contaminations éventuelles présentes.

- ➔ Le comportement en ZAC n'est pas intuitif, ceci rend le respect des procédures difficile d'autant plus quand les opérationnels ne comprennent pas le « pourquoi ».

2.9. Conclusion

Le personnel est naturellement porteur de micro-organismes et de particules, et constitue la source principale de contamination. Une solution peut être employée afin de protéger le produit, en utilisant des technologies de barrières tel que les Restricted Access Barrier System (RABs) et les isolateurs, tout contact direct du personnel avec le produit peut être évité lors des opérations de fabrication critiques telles que le remplissage.

Cependant, l'intervention du personnel ne peut être exclue. La préparation de l'isolateur, par exemple, est effectuée par le personnel, et d'autres opérations également ne peuvent être réalisées sous isolateur. Il est donc important que le personnel connaisse et comprenne les bonnes pratiques aseptiques afin de les suivre et les respecter, et ainsi éviter de contaminer le produit. Cela est principalement couvert par un système documentaire clair et robuste, complété par un système de formation efficace.

Dans les chapitres suivants, nous développerons ces trois composantes essentielles qui permettent de réduire la contamination liée à l'intervention du personnel.

3. TYPES DE TECHNOLOGIES ET LEUR ENVIRONNEMENT

Comme il a été démontré précédemment, le personnel reste le plus grand contributeur à la contamination des procédés aseptiques. La réduction des interventions humaines est donc essentielle pour minimiser le risque de contamination lors des opérations de production aseptique (36). Celle-ci est rendue possible en partie grâce au traitement aseptique avancé (Aseptic Advanced Processing AAP).

C'est l'utilisation de technologies automatisées afin de réduire l'intervention de l'humain dans le procédé et plus spécifiquement lors des opérations critiques telles que le remplissage. La clé du fonctionnement de l'AAP est le maintien d'un contrôle absolu des sources de contamination par des moyens physiques et aérodynamiques contre la migration des contaminants dans l'environnement stérile.

Dans cette partie, trois technologies utilisées dans l'AAP seront présentées : le flux unidirectionnel, les RABS et les isolateurs (Figure 13) (44).

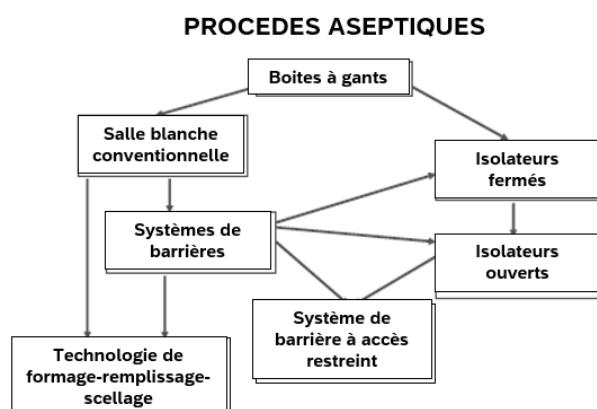


Figure 13. Arbre de famille des AAP (44).

3.1. Flux unidirectionnel

3.1.1. Zone conventionnelle

Les principes de ventilation d'une zone conventionnelle en ZAC sont similaires à ceux que l'on retrouve dans la plupart des pièces climatisées, comme les bureaux. L'air est fourni par une centrale de traitement d'air et arrive par des diffuseurs situés au plafond. Ce type de ZAC est appelé « salle à ventilation turbulente » ou « zone conventionnelle », car l'air se déplace de manière turbulente et aléatoire dans la salle. Ce mouvement contribue à l'élimination de la contamination (Figure 14) (37).

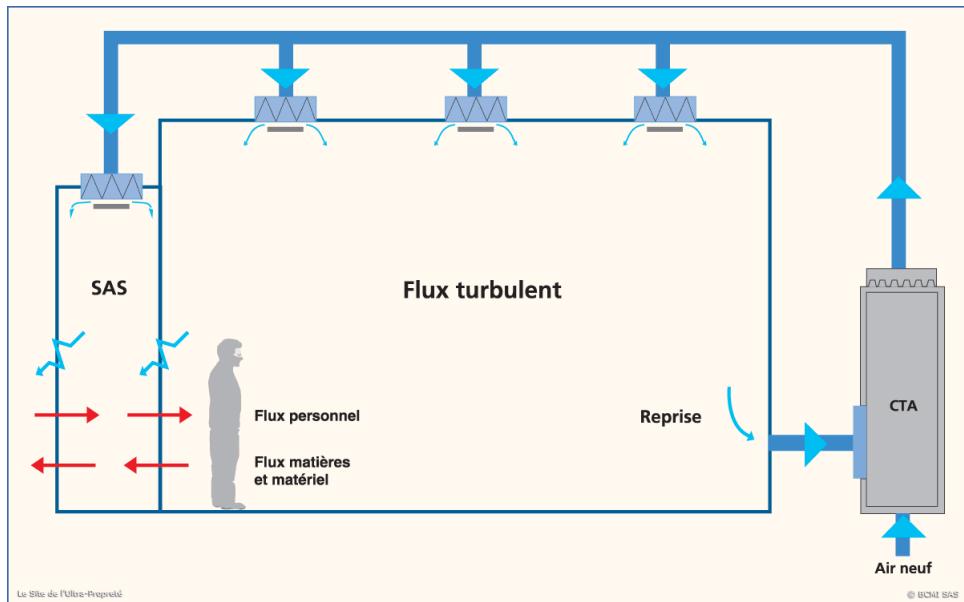


Figure 14. Schéma représentant une salle propre à flux turbulent (type de flux adapté aux classes ISO 6 à ISO 9) (37).

3.1.2. Le flux d'air unidirectionnel

Le flux unidirectionnel est utilisé dans les ZAC lorsqu'une faible concentration de particules ou de micro-organismes dans l'air est requise. Celui-ci était auparavant connu sous le nom de "flux laminaire", les deux noms décrivant le flux d'air. L'écoulement de l'air se fait donc dans une seule direction, horizontale ou verticale, à une vitesse uniforme qui se situe entre 0,3 et 0,5 m/s (60 ft/min à 100 ft/min) (38) dans tout l'espace aérien. On peut voir que l'air est alimenté par une batterie complète de filtres à haute efficacité situés au-dessus de la ZAC. L'air s'écoule ensuite vers le bas dans la salle comme un piston à air, éliminant ainsi la contamination. Il sort ensuite par les bouches de reprise d'air, se mélange à de l'air frais amené de l'extérieur et circule à nouveau vers les filtres à air à haute efficacité, figure 15 (37).

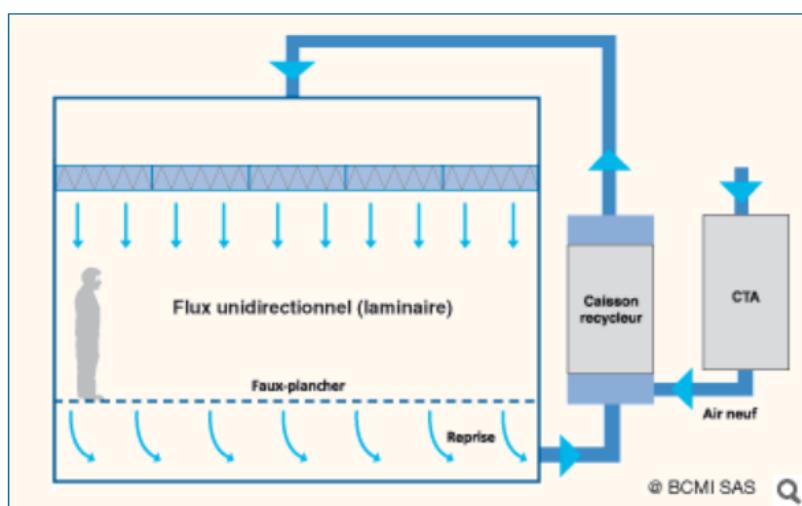


Figure 15. Salle propre à flux unidirectionnel (type de flux adapté aux classes ISO 5 et inférieures) (37).

La contamination atmosphérique provenant des personnes et des processus peut être immédiatement éliminée par ce flux d'air, alors que le système à ventilation turbulente repose sur le mélange et la dilution. Dans une pièce vide, sans obstruction au flux d'air unidirectionnel, la contamination peut être rapidement éliminée par des vitesses d'air bien inférieures à celles mentionnées ci-dessus. Cependant, dans une salle en activité, il y a des machines qui obstruent le flux d'air et des personnes qui s'y déplacent. Les obstructions ainsi que le mouvement du personnel peuvent transformer le flux unidirectionnel en flux turbulent et une recirculation locale de l'air peut s'établir autour des obstructions.

3.2. Les RABs

Les RABs (Restricted Acces Barrières System) est un système de traitement aseptique qui fournit un environnement clos, mais non fermé, répondant aux conditions de la classe A, utilisant une enceinte à paroi rigide et un débordement d'air pour séparer son intérieur du milieu environnant.

3.2.1. Historique

La technologie est apparue au début des années 90, notamment dans l'objectif de diminuer le risque de contamination sur des lignes existantes et non prévues pour isolateur. C'est ainsi que Stewart Davenport de Upjohn à Kalamazoo a inventé le concept de RABS (39), à mi-chemin entre un isolateur et une zone conventionnelle. Cette technologie se développa plus largement à partir des années 2000.

3.2.2. Caractéristiques des RABs

Les RABs offrent un niveau élevé de protection des produits et de contrôle de la contamination. Contrairement aux isolateurs, ils utilisent une combinaison de barrières physiques et aérodynamiques pour empêcher la pénétration de contaminants dans l'environnement intérieur. La barrière physique est similaire à une protection de machine, avec des portes en verre ou en polycarbonate et des parois en acier inoxydable qui enferment totalement la machine, avec une unité de traitement de l'air fournissant un flux d'air unidirectionnel filtré (High Efficiency Particulate Air HEPA), offrant un environnement de classe A (39).

Les RABs fonctionnent avec une pression positive et un taux de renouvellement de l'air élevé par rapport à la salle blanche de fond. Ce sont généralement des barrières non étanches dont l'air filtré HEPA est fourni à l'intérieur du RABs mais est évacué par un espace entre les parois du RABs et l'équipement.

- ➔ La zone environnante du RABs devra donc être à minima de classe B (39).

Les principales caractéristiques de cette technologie sont la capacité de décontaminer l'environnement auquel la préparation stérile est exposée pendant le remplissage et le bouchage ainsi que la suppression du contact humain

direct avec le produit stérile exposé (39). Ainsi, ils protègent non seulement le produit d'une contamination humaine potentielle, mais aussi l'homme des effets toxiques potentiels d'une exposition directe au produit pharmaceutique, ce qui est particulièrement important pour les médicaments cytotoxiques.

Il existe trois types de RABs : passif, actif et fermé.

3.2.2.1. RABs ouverts passifs/actifs

Les RABS qui évacuent l'air dans l'environnement sont appelés RABS ouverts (40).

« RABs ouvert passif » : est un système de barrières construit autour de l'équipement, il utilise les systèmes d'alimentation en air des salles blanches existants pour acheminer de l'air filtré HEPA au cours d'un processus critique avant de renvoyer l'air dans la salle blanche sans avoir besoin de ventilateurs ou de filtres supplémentaires.

« RABs ouvert actif » : est un système possédant un ventilateur / système de filtration intégré au système de barrières pour fournir de l'air filtré HEPA au-dessus d'un processus critique avant de le renvoyer dans la salle blanche.

Les figures 16 et 17 (41) présentent des schémas un RABs passif et un RABs actif.

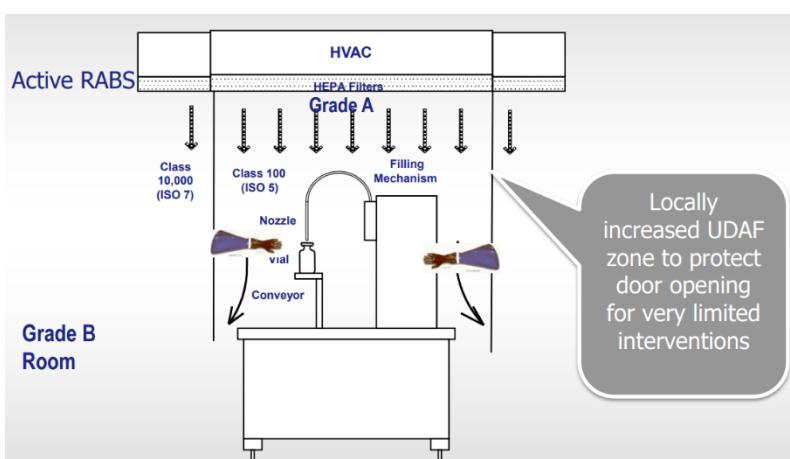


Figure 17. Schéma d'un RABs actif (41).

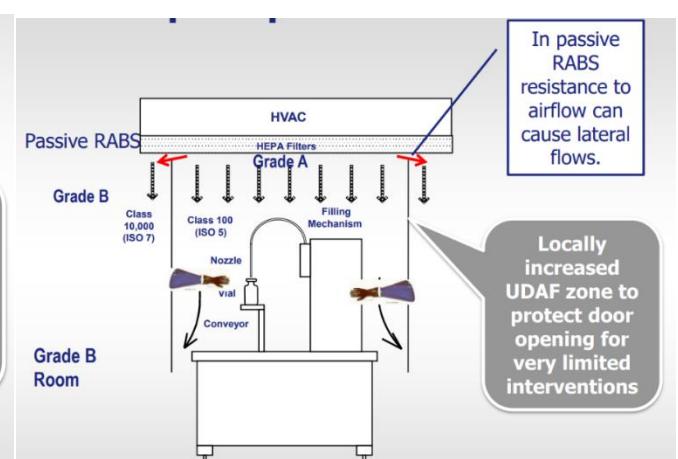


Figure 16. Schéma d'un RABs passif (41).

3.2.3. RABs fermés

Les RABs fermés offrent une autre option et sont par leur conception, des isolateurs étanches qui peuvent être à pression positive ou négative, mais qui sont nettoyés et bio-décontaminés manuellement plutôt que d'utiliser un processus de bio-décontamination automatisé typique des isolateurs (Figure 18) (40).

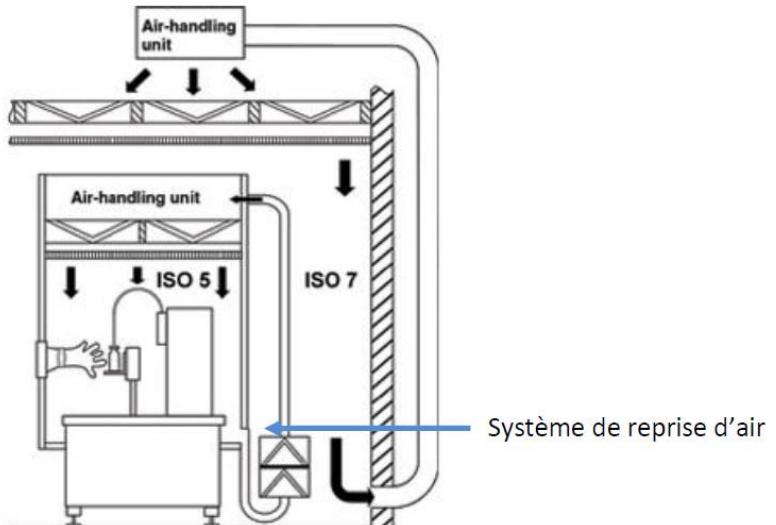


Figure 18. Schéma d'un RABs fermé (40).

3.2.4. Conclusion

Il n'existe actuellement pas encore de guide ni de texte officiel concernant les RABs, différents points sont encore imprécis. Parmi eux, l'ouverture des portes est un point critique et sensible. En effet, l'étude de Jack Lysfjord (42), montre que des pratiques hétérogènes existent à ce niveau. La majeure partie des RABs sont ouverts durant leur utilisation et entre 10 à 12% d'entre eux le sont de façon fréquente (42). Il est alors pertinent de remettre en question la notion de « RABs » pour ces systèmes, qui, indéniablement, ne présentent pas suffisamment de moyens d'intervention sans ouverture des portes.

L'ouverture des portes constitue un réel risque de contamination puisque plus aucune barrière physique n'isole les zones critiques. Il est alors essentiel de bien cadrer les conditions dans lesquelles cette ouverture pourra s'effectuer. L'intervention devra notamment être documentée et suivie d'un vide de ligne et d'une désinfection appropriée à l'intervention. Ces interventions portes ouvertes doivent, dans tous les cas, être limitées, certaines recommandations conseilleraient même de les interdire en cours de production (43).

3.3. Isolateurs

3.3.1. Historique

La promotion de l'utilisation d'isolateurs pour le traitement aseptique et les opérations de laboratoire de microbiologie a commencé vers 1990. La construction et validation du premier système de fabrication de médicaments stériles basé sur un isolateur a eu lieu au Japon en 1994 (44). L'installation d'un système de production basé sur un système isolateur a progressé depuis cette époque. Actuellement, les systèmes d'isolateurs sont souvent la première option de contrôle environnemental à examiner dans le développement

d'une nouvelle installation de fabrication de traitement aseptique pour les médicaments stériles ou les produits biologiques. Presque toutes les nouvelles installations de fabrication de vaccins par exemple utilisent des systèmes de fabrication aseptiques basés sur des isolateurs (44).

Le premier isolateur de traitement aseptique a été installé dans une entreprise pharmaceutique européenne vers la fin des années 1970 à des fins de tests de stérilité. En 1981, le deuxième isolateur a été installé, diminuant par conséquent de manière significative les faux positifs dus au personnel, attirant l'attention sur son utilisation pour le test de stérilité (45).

3.3.2. Définition

L'isolateur est défini comme un système ayant une zone de traitement aseptique qui est à la fois physiquement séparée de l'environnement et ne permet pas d'interventions directes du personnel. Le système dispose généralement d'un apport continu d'air filtré via des filtres HEPA ou Air à très faible teneur en particules (Ultra Low Particule Air ULPA). Cette alimentation est maintenue à un débit qui entraîne le maintien d'une pression d'air positive dans l'isolateur par rapport au milieu environnant (Figure 19) (53).

L'assurance de stérilité fournie par un isolateur est le résultat de la séparation physique du personnel, de l'élimination du risque d'introduction de contamination aéroportée et de systèmes qui empêchent l'introduction de matériaux non stériles dans l'isolateur. Le transfert sûr et sans contamination des matériaux dans et en dehors de l'isolateur peut être assuré par l'utilisation de dispositifs connus sous le nom de boîtes de passage de décontamination et de ports de transfert rapide de forme circulaire (DPTE).

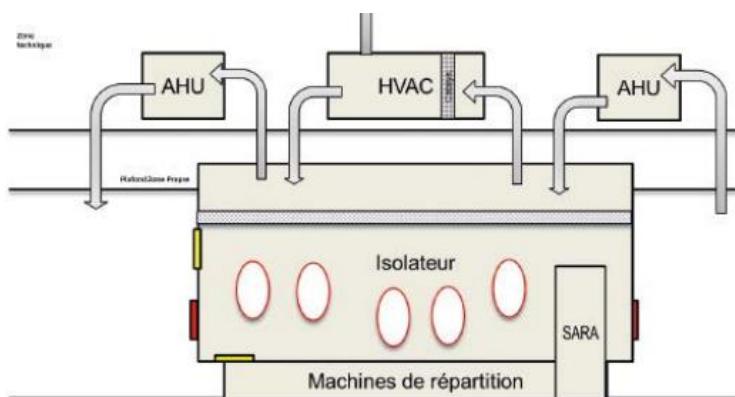


Figure 19. Représentation conceptuelle d'une ventilation optimisée (53).

3.3.3. Caractéristiques d'un isolateur

L'avantage le plus significatif d'un isolateur est la facilité relative avec laquelle un environnement aseptique peut être maintenu. Les isolateurs ont l'avantage supplémentaire de minimiser le volume réel d'espace propre qui doit

être maintenu d'une manière essentiellement stérile. Cela permet une diminution spectaculaire des coûts d'exploitation grâce à une consommation d'énergie réduite ainsi que l'élimination du besoin de consommables tels que des tenues de grade A.

Un isolateur est un environnement fermé. L'état essentiellement stérile à l'intérieur est donc facilement maintenu par des caractéristiques de conception telles que la filtration de l'air et la surpression, qui empêchent la pénétration de contaminations de l'espace environnant.

Un des inconvénients potentiels des isolateurs serait une productivité réduite en raison d'un accès au poste de travail restreint ou peu pratique avec des gants. Par conséquent, il est essentiel de concevoir et de fabriquer le système d'isolateur en accordant une attention particulière à l'ergonomie. Il est toujours préférable pour les opérations complexes de fabriquer des isolateurs fictifs dans lesquels les interactions humaines avec l'équipement critique à travers des gants d'isolateur peuvent être évaluées avant la construction. Il peut être très difficile de corriger les lacunes ergonomiques sur le terrain après la construction et l'installation d'un isolateur. Dans cette optique, une évaluation minutieuse de l'ergonomie, souvent à l'aide d'une maquette d'isolateur fabriqué à partir de panneaux ou d'ossatures en bois, est une étape de conception nécessaire, voir figures 20 (46) et 21 (47).

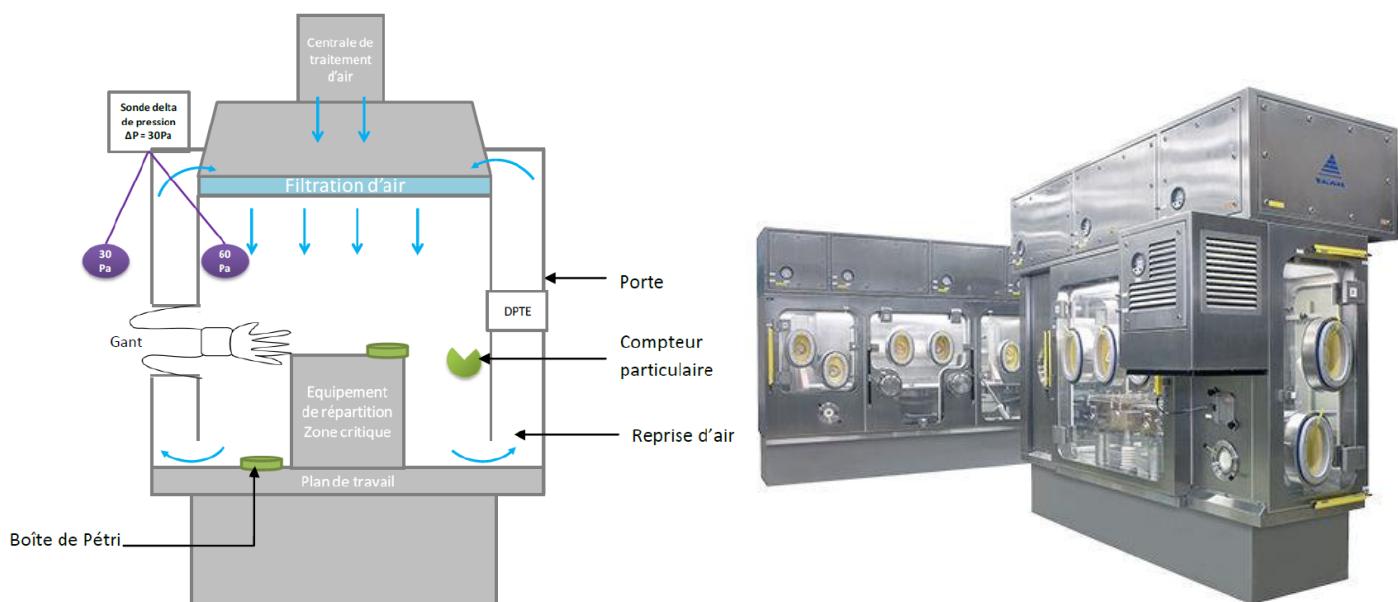


Figure 21. Schéma d'un isolateur (47).

Figure 20. Photo d'un isolateur SKAN (46).

3.4. Conclusion

Ayant chacune des avantages et des inconvénients, il n'est pas possible de donner un avis statué sur la meilleure technologie. Le tableau récapitulatif de la figure 28 (29), permet de comparer leurs points faibles et leurs points forts, afin d'orienter vers les situations les plus adaptées pour l'utilisation d'un isolateur, ou d'un RABs (20).

Malgré ces différences, le rôle primaire d'un RABs et celui d'un isolateur est commun : créer une barrière physique entre la zone d'activité et l'environnement, et ainsi assurer un environnement de classe A dans la zone d'activité (48). Il est donc primordial de créer cet environnement stérile, mais surtout de le maintenir.

	RABS	Isolateur
Points communs	<ul style="list-style-type: none"> - Opération aseptique - Séparation rigide entre la zone de procédé et l'opérateur - Flux d'air unidirectionnel - Utilisation de gants pour effectuer l'opération - Nombre de MFT lors des phases de validations est quasi identique 	
Différences	Séparation non stricte	Confinement aseptique
	Intérieur : Classe A (Iso 4.8) Extérieur : Classe B (Iso 7)	Intérieur : Classe A (Iso 4.8) Extérieur : Classe C/D (Iso 8)
	Décontamination avec agent sporicide possible mais en même temps que la salle	Décontamination uniquement de l'isolateur avec agent sporicide
	Facture énergétique importante	Facture énergétique réduite de 15 à 20% par rapport au RABS
	Nécessite des opérateurs habillés avec combinaisons pour salle classe B (plus coûteux, temps d'habillage plus long)	Nécessite des opérateurs habillés avec des tuniques pour salle classe C ou D (moins coûteux, temps d'habillage moins long)
	Niveau de surveillance particulière (monitoring) plus élevé	Niveau de surveillance particulière moindre
	Temps de formation d'un opérateur sur la ligne (Classe A/B) est d'environ 6 mois	Temps de formation d'un opérateur sur isolateur est d'environ 2 mois
	Temps de qualification initiale de l'équipement faible	Temps de qualification initiale de l'équipement élevé (1 à 3 mois de plus qu'un RABS)

Figure 22. Etude comparative RABs VS Isolateur (29).

4. FORMATION DES OPÉRATIONNELS

Pensons à ce qui se passe sur un lieu de travail s'il n'y a pas de procédures écrites. Les nouveaux arrivants ont du mal à comprendre comment les choses fonctionnent dans l'organisation. Ils comptent alors sur les employés plus anciens pour leur dire comment faire les choses, puis effectuent leur travail de mémoire.

Mais s'ils disposent d'une documentation appropriée, et d'une formation efficace, il n'y a plus de place pour la confusion ou les malentendus. Il leur suffit de suivre les procédures et les consignes mentionnées, ceux-ci couvrent dans notre cas les axes vus dans le précédent chapitre : hygiène, santé, habillage et comportement en ZAC.

4.1. Système documentaire

Dans cette première partie du chapitre, on s'intéressera à la documentation qui est une composante essentielle du système d'assurance de la qualité.

4.1.1. Définition de la documentation

La documentation désigne tous les enregistrements écrits, électroniques ou automatisés qui fournissent des informations décrivant, définissant, spécifiant, rapportant, certifiant ou auditant les réglementations d'un fabricant. Celle-ci couvre les activités, exigences, vérifications ou validations.

La documentation est la clé de la conformité aux BPF et assure la traçabilité de toutes les activités de développement, de fabrication et de test. Elle permet de décrire ce qui doit être fait : procédures et instructions, ensuite, écrire ce qui a été fait à travers les dossiers de lots par exemple, et enfin améliorer à l'aide d'analyse de risques, revue qualité de produit et les indicateurs (50).

La documentation permet également aux auditeurs d'évaluer la qualité globale des opérations au sein d'une entreprise et du produit final.

4.1.2. Système documentaire

« Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF » (50).

Un système de documentation efficace est essentiel pour maintenir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques, ainsi que pour respecter les réglementations strictes. Il contribue également à faciliter les inspections réglementaires et à garantir la transparence et la traçabilité de toutes les activités liées à la production

pharmaceutique. L'entreprise doit donc mettre en place un système de documents hiérarchisés comme présenté sur la figure 23 (51).

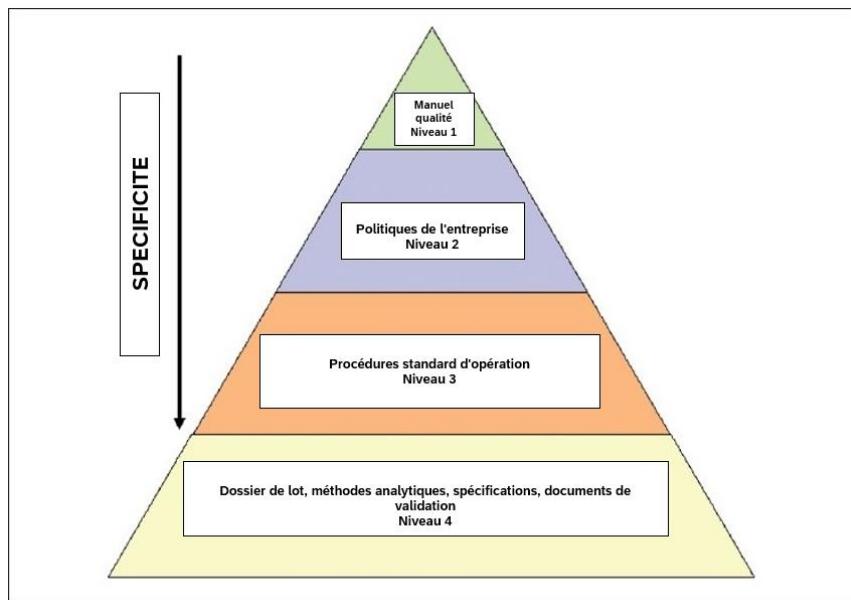


Figure 23. Schéma présentant la pyramide d'un système documentaire. Adapté de (51).

Les réglementations qu'une entreprise est tenue de respecter doivent se trouver au sommet de la pyramide documentaire et doivent régir les directives des sous-niveaux (51) :

- **Niveau 1** : le niveau immédiatement inférieur aux règlementations (par exemple : le manuel qualité), il doit décomposer les règlementations en parties spécifiques à celles que l'entreprise est tenue de suivre. Les documents de ce niveau doivent établir des principes généraux et des directives sur la manière dont l'entreprise prévoit de développer, de documenter et de mettre en œuvre un système de qualité conforme aux exigences réglementaires.
 - **Niveau 2** : les documents de ce niveau (par exemple : les politiques de l'entreprise) doivent établir des lignes directrices auxquelles toutes les procédures des niveaux inférieurs doivent se conformer pour assurer la cohérence entre les départements.
 - **Niveau 3** : les documents de ce niveau sont appelés procédures opératoires normalisées (SOP : Standards Operations Procédures). Ce type de document doit fournir des instructions spécifiques, étape par étape, pour l'exécution des tâches ou activités opérationnelles évoquées dans les niveaux précédents et doit être spécifique au service ou à la fonction. Ce niveau sera développé dans la prochaine section.
 - **Niveau 4** : ce dernier niveau comprend les documents les plus spécifiques par nature (p. ex. dossier de lot, méthodes d'essai, procédures de validation). Ils s'appliquent à un service, un produit, un équipement ou un processus spécifique. Ils fournissent des instructions étape par étape pour les tâches et les activités

liées à la production, ainsi qu'un moyen de documenter ces tâches en utilisant, par exemple : des fiches de données, des formulaires ou des dossiers de lot.

4.1.3. Les SOP (Standard Operations Procedures)

Comme mentionné dans la section précédente, les SOP sont des instructions étape par étape pour l'exécution de tâches ou d'activités opérationnelles.

Un site fabriquant des produits pharmaceutiques développera, maintiendra et exécutera généralement des centaines de SOP (51). Cet ensemble d'instructions écrites documente une activité de routine ou répétitive qui est suivie par les employés. Le développement et l'utilisation des SOPs fait partie intégrante d'un système qualité efficace. Elles fournissent des informations permettant d'effectuer un travail correctement et de manière cohérente afin d'atteindre des spécifications prédéterminées et un résultat final de qualité.

Des SOPs correctement conçues comprennent les éléments cités ci-dessous, et cela suivant différentes manières d'organiser et de formater :

- Objectif (but) ;
- Champ d'application ;
- Responsabilités ;
- Références ;
- Instructions pour les tâches (Procédure) ;
- Documentation.

4.1.4. Exigences réglementaires

« *Le système qualité pharmaceutique, et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en œuvre, doivent être discutés en détail au cours de séances de formation.* » (50).

Divers organismes de normalisation et de règlementation, tels que les BPF de l'UE et la FDA, exigent les SOPs. Lors de l'inspection d'un processus, les inspecteurs commencent par examiner la procédure. Ils vérifient si le processus dispose de sa SOP et s'il a été exécuté conformément à cette dernière, ils peuvent émettre un avertissement ou une non-conformité en cas d'absence de SOP ou d'écart à celle-ci.

La conformité rigoureuse aux SOP est donc cruciale pour garantir la qualité des médicaments produits et respecter les BPF applicables. Voici quelques exemples de lignes directrices mentionnées dans les BPF (50):

- Les documents ne doivent pas être ambigus : le titre, la nature, l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent

- être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite ;
- Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé. L'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible ;
- Les documents ne doivent pas être manuscrits : cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main mais de façon claire et lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant ;
- Toute correction apportée à un document doit être signée et datée. La correction doit être notée.

La problématique rencontrée aujourd'hui en industrie pharmaceutique est qu'elle produit beaucoup de documents conçus dans l'objectif de satisfaire une inspection réglementaire plutôt que de répondre aux besoins des utilisateurs. Il en découle une documentation lourde et non intuitive notamment pour l'opérateur de production qui se retrouve perdu au poste de travail (des procédures complexes et des dossiers de lot volumineux). Dans ce contexte, le taux d'erreur humaine devient relativement important, et le système documentaire, peu performant, nécessite ainsi un réel besoin d'amélioration.

En effet, une analyse a été effectuée par les États membres de l'Union Européenne UE au nom de l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency EMA), concernant les écarts signalés à la suite d'inspections chez des fabricants de médicaments et de matières premières dans l'UE et les pays tiers au cours de la période 1995-2005 (52). Un total de 9465 écarts, dont 193 critiques (2%), 989 majeurs (10%) et 8283 autres écarts (88%) ont été enregistrés dans la base de données de l'EMA au cours des 435 inspections réalisées par les inspecteurs.

Les aspects liés à la documentation (systèmes et procédures de qualité) arrivent largement en tête de liste, représentant 14,1% du nombre total d'écarts. Toutefois, si tous les écarts relatifs à la documentation étaient regroupés, elles représenteraient 24 % du total. Il s'agit d'une valeur significativement élevée, ce qui signifie qu'un écart sur quatre observés est lié à un problème de documentation (53).

En 2015, la FDA a cité 700 fois l'inadéquation des SOP sur les 683 notifications émises à l'industrie pharmaceutique au cours de cette même année (54).

4.1.5. Ecriture des SOP

« *Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations* » (50).

QUOI ?

Les SOPs doivent être rédigées étape par étape dans un format concis, facile à lire pour garantir que les étapes sont suivies dans un ordre précis. Chaque SOP doit suivre un format standard. Les informations doivent être

transmises de manière claire et explicite afin de lever tout doute sur ce qui est requis. La voix active et le présent de l'indicatif du verbe doivent être utilisés. Un organigramme doit être utilisé pour illustrer le processus décrit.

QUI ?

L'identification d'un besoin, la rédaction et la gestion des SOP sont très développées au sein d'une entreprise pharmaceutique. L'organisation doit avoir une procédure en place pour déterminer quels processus doivent être documentés. Ces SOPs doivent ensuite être rédigées par des personnes connaissant bien l'activité et la structure interne de l'entreprise. Ces dernières sont essentiellement des experts qui effectuent réellement le travail ou utilisent le processus. Une approche d'équipe peut produire de meilleurs résultats.

COMMENT ?

Idéalement, une équipe de rédaction devrait se réunir au moins une fois au début de la rédaction afin d'établir les objectifs, les cibles et les responsabilités. L'équipe peut ensuite travailler de manière semi-indépendante avec une personne servant de coordinateur. Une fois que toutes les parties rédigées ont été combinées, l'ébauche de la SOP doit circuler pour être examinée par les initiateurs avant de rédiger une version finale qui sera examinée par les superviseurs, et testée ultérieurement par les opérationnels.

Plus important encore, les SOPs doivent être révisées par plusieurs personnes qualifiées pour les évaluer en termes d'exhaustivité et de clarté. L'approbation finale doit être donnée par une ou plusieurs personnes ayant une formation et une expérience appropriées du processus, autres que le rédacteur initial.

Lors de la rédaction, il est important de l'adapter à la personne qui la suivra. Pour cela, elle doit être écrite avec un langage que cette personne peut comprendre, cela sans inclure trop ou trop peu d'informations.

Il est également nécessaire de décrire la tâche avant de commencer à rédiger la SOP, de créer une répartition des étapes importantes et des points clés liés à la tâche ; un organigramme est un outil utile. Enfin, pour rendre les informations plus faciles à digérer et à suivre, il est recommandé de séparer la procédure en plusieurs parties et utiliser les éléments suivants : titres, tableaux, diagrammes et images.

4.1.6. Mise à jour des SOP

« Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents » (50).

Afin de les maintenir actuelles et utiles, les SOPs doivent faire l'objet d'une révision systématique et périodique (par exemple : tous les 1 à 2 ans), elles doivent également être mises à jour lorsqu'un changement intervient dans le processus. Une fois mises à jour, elles doivent être réapprouvées. Les modifications doivent être notées dans un tableau de contrôle des changements au début d'une SOP. Toutes les versions doivent recevoir un numéro de révision unique.

4.1.7. Application et suivi des SOP

Les SOPs servent de moyen de communication fondamental à tous les niveaux de l'organisation. Non seulement elles impliquent les employés au niveau des départements, mais elles permettent également à la direction et aux employés d'avoir une vision transversale de l'organisation. Cette approche encourage les employés à réfléchir aux processus et à examiner comment les procédures peuvent affecter le produit, le personnel, la production et l'équipement. Cependant, même les SOP les mieux rédigées sont vouées à l'échec si elles ne sont pas respectées.

En effet, avoir d'excellentes procédures écrites en place ne suffit pas, mais pour garantir une performance contrôlée et cohérente, elles doivent être suivies ; c'est une exigence des BPF. Souvent, les étapes décrites dans une SOP peuvent ne pas sembler être la manière la plus efficace de travailler. Prendre des raccourcis peut faire gagner du temps ou faciliter la tâche, mais il ne faut jamais s'écartez d'une SOP sans l'approbation d'un superviseur ou du service qualité.

Il y a deux raisons principales à cela :

- De nombreux raccourcis peuvent créer des pièges qui peuvent s'avérer coûteux finalement ;
- Chaque étape d'une procédure a été incluse dans un but précis.

Même si la raison d'être d'une étape particulière n'est pas immédiatement apparente, elle peut avoir été placée là pour vérifier une autre étape du processus. Les idées d'amélioration doivent toujours être encouragées, cependant, la procédure ne peut être modifiée avant d'évaluer l'impact sur l'ensemble du processus.

4.1.8. Conclusion

Les procédures montrent comment les entreprises appliquent ce qu'exige la réglementation à leurs opérations spécifiques, elles soutiennent les processus, les personnes et l'environnement de travail. Elles doivent donc être claires et exactes. Cependant, elles ne garantissent pas de bonnes performances ou de bons résultats, c'est pour cela que leur mise en place doit être complétée par une formation efficace du personnel.

4.2. Système de formation

Comme mentionné dans la section précédente, les procédures ne sont pas une fin en soi, la formation est l'étape la plus importante lors de la mise en œuvre d'une SOP ou d'une révision. La formation doit également souligner l'avantage de suivre la procédure et le risque encouru si la procédure n'est pas suivie. Les personnes sont beaucoup plus enclines à suivre une procédure lorsqu'elles en comprennent l'importance.

4.2.1. Définition de la formation

La formation est définie comme un processus planifié visant à modifier l'attitude, les connaissances, la compétence ou le comportement par l'apprentissage afin d'obtenir une performance efficace dans une activité ou une série d'activités. Son but, dans la situation de travail, est de développer les capacités des individus et de satisfaire les besoins actuels et futurs de l'organisation (55).

4.2.2. Exigences réglementaires

L'industrie pharmaceutique doit suivre comme toutes les entreprises le code du travail. Elle doit également mettre en place les exigences décrites dans les BPF. Dans cette dernière se trouvent les obligations des formations communes à tous les fabricants de médicaments à usage humain et des formations spécifiques à des domaines particuliers (ex : fabrication des médicaments stériles, produits radiopharmaceutiques...).

4.2.2.1. Formation du personnel

- La formation du personnel aux BPF est obligatoire et doit être réalisée tout au long du parcours dans l'entreprise :

*« La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un **personnel qualifié** et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. [...] »*

*Tous les membres du personnel doivent être **sensibilisés** aux principes des **bonnes pratiques de fabrication** qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation **initiale** et **continue** et notamment d'y inclure les instructions **d'hygiène** en rapport avec l'activité concernée. » (33).*

- Le responsable de la production et le responsable du contrôle qualité assument généralement les tâches suivantes :

« S'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est assurée et adaptée aux besoins. » (33).

- Même le personnel ne faisant pas partie de l'entreprise doit recevoir une formation afin de ne pas impacter la qualité des médicaments :

« Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage, ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits. » (33).

- En plus des formations BPF, le personnel doit être formé de façon efficace à son poste de travail :

*« A côté de cette formation de base sur la **théorie** et la **pratique** du système de gestion de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. » (33).*

*« Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les **contaminations** peuvent constituer un risque particulier, par exemple les **zones à atmosphère contrôlée** ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants. » (33).*

*« Les visiteurs ou le personnel non formé ne doivent pas, de préférence, pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avère indispensable, une information suffisante doit leur être donnée au préalable, en particulier au sujet de l'**hygiène personnelle** et des **éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs**. Ces personnes doivent être étroitement encadrées. » (33).*

4.2.2.2. La documentation de la formation

Les formations du personnel doivent être tracées de façon fiable afin de pouvoir justifier à tout moment que le personnel a été formé et est qualifié à son poste de travail.

« Des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour : les questions de personnel, y compris les listes de signatures, la formation aux BPF et aux questions techniques, l'habillement et l'hygiène et la vérification de l'efficacité de la formation. » (33).

4.2.2.3. Audits et inspections des agences réglementaires

La formation des employés n'a pas pour seul but de satisfaire les exigences des agences réglementaires, mais également de veiller à ce que des produits pharmaceutiques sûrs et efficaces soient fabriqués et testés correctement. Lorsque les inspections BPF se concentrent sur la formation du personnel, ils posent essentiellement la question de savoir quel type de formation est dispensé, comment elle est documentée, comment la formation est évaluée pour s'assurer que l'apprentissage a réellement eu lieu, et comment la formation corrective ou le recyclage sont effectués.

4.2.3. Méthodes de formation actuelles

L'état des formations disponibles en France et plus particulièrement dans le secteur de l'industrie pharmaceutique montre l'adoption de la part des entreprises d'une approche traditionnelle qui propose des méthodes

d'enseignement de type frontal et magistral ainsi que des vidéos commentées ou des diapositives associées à la lecture des SOPs.

Dans le tableau 12 (56) sont résumées trois méthodes de formation les plus répandues ainsi que leurs avantages et inconvénients : la formation théorique face-à-face (avec organisme de formation externe ou interne) ainsi que le tutorat en salle blanche.

Tableau 12. Tableau représentant les trois méthodes de formation les plus répandues (56).

Type de formation	Description	Avantages	Inconvénients
Formation théorique face-à-face (organisme de formation externe)	<p>Il s'agit de la typologie la plus utilisée pour la formation du personnel.</p> <p>Les formateurs d'un grand centre de formations sont appelés en cas de besoin pour programmer une séance de formation.</p>	<p>Suivi d'un expert sollicité à propos d'une problématique <i>ad hoc</i>.</p> <p>Formation dispensée à un grand public d'apprenant.</p>	<p>Coûts très élevés.</p> <p>Impossibilité d'organiser la formation dans les zones classées de l'entreprise.</p> <p>Le formateur ne peut pas adapter sa pratique pour chaque apprenant car il ne connaît pas personnellement ses interlocuteurs.</p> <p>Adaptabilité moyenne aux exigences spécifiques de l'entreprise.</p>
Formation théorique face-à-face (organisme de formation interne)	<p>Nous observons cette typologie de formation dans les grandes entreprises</p> <p>service de formation est intégré et toujours disponible pour les nouveaux recrutés.</p> <p>Il s'agit de l'apprentissage des gestes fins qui ne peuvent être appris autrement qu'avec un entraînement en réel.</p>	<p>Suivi au quotidien d'un service de formation.</p> <p>Adaptabilité de la formation exactement aux besoins précis de l'entreprise.</p> <p>Formation dispensée à un grand public d'apprenant.</p> <p>Cette formation apprend aux collaborateurs des procédures d'habillage qui ne seraient pas possible avec d'autres moyens de formation.</p>	<p>Coûts d'un service de formation internalisé.</p> <p>Impossibilité d'organiser la formation dans les zones classées de l'entreprise.</p> <p>Possibilité pour le formateur d'adapter la formation et les pratiques à ses interlocuteurs grâce à une connaissance personnelle des forces et des limites des différents collaborateurs dans leur environnement.</p>
Tutorat en salle blanche	<p>Il s'agit d'une formation <i>in-situ</i> au sein de laquelle l'apprenti est suivi par un tuteur qui se préoccupe d'accompagner son apprentissage en surveillant et en guidant sa pratique d'initié.</p>	<p>Suivi de près de l'apprenant.</p> <p>Formation procédurale et en activité.</p>	<p>Multiplication des risques d'accidents.</p> <p>Suivi individuel (pas en groupe) dans les zones classées de l'entreprise.</p>

4.2.4. Méthodes d'évaluation actuelles

Il existe plusieurs méthodes pour l'évaluation des compétences du personnel. Les plus utilisées pour la qualification du personnel sont principalement vouées à vérifier les connaissances théoriques de l'opérateur à l'aide de Question à Choix Multiple (QCM), d'autres visent la vérification de la conformité du produit conditionné à la suite d'une session de production Media Fill Test (MFT) et une troisième méthode consiste en une observation directe de l'opérateur pendant l'activité quotidienne de travail (56).

Ces trois types d'évaluation sont résumés sur le tableau 13 (56) ainsi que leurs avantages et inconvénients :

Tableau 13. Tableau présentant un résumé des types d'évaluation des formations (56).

Type d'évaluation	Description	Avantages	Inconvénients
QCM	Questionnaire dans lequel il s'agit de choisir parmi différentes réponses, la plus adaptée à la question posée.	Possibilité d'évaluer les connaissances théoriques. Évaluation standardisée et rapide.	Les réponses sont suggérées parmi les choix proposés. Impossibilité d'investiguer les connaissances procédurales. Nécessite un bon niveau de maîtrise de la langue dans laquelle le questionnaire est rédigé.
Tutorat (test en situation)	Il s'agit du suivi individuel de la part d'un formateur ou d'un évaluateur, guidé par une grille d'évaluation conçue de manière à minimiser le biais de subjectivité de l'observateur.	Possibilité d'évaluer les compétences procédurales.	Investissement en temps très important par rapport aux autres méthodes d'évaluation. Subjectivité possible des résultats d'évaluation. Coût très élevé.
Media fill test	Procédure qui vise à faire 3 cycles de production « en blanc » (détruit), puis d'en vérifier la qualité finale, afin d'en déduire un niveau de maîtrise supposé de l'opérateur. C'est une analyse du produit fini.	Possibilité de suivre un cycle de production en situation réelle.	Coûts élevés pour cause d'arrêt de production. Investissement en temps plus important par rapport aux autres méthodes d'évaluation. Aucune information sur la conduite d'opérations n'est fournie. Une procédure mal réalisée ne sera pas forcément visible. Ne concerne qu'un nombre très limité de profils (opérateurs).

4.2.5. Analyse des méthodes actuelles

L'intégration et le respect des BPF reste un enjeu difficile du point de vue de la formation. En effet, dans un environnement exposé au risque de contamination, si les procédures et enseignements dispensés lors des formations ne sont pas correctement compris ou appliqués, ils n'ont aucune valeur pour l'entreprise et ne suffisent pas à éviter l'occurrence de contamination.

Si nous essayons de comprendre quelles sont les causes de l'inadaptation des méthodes de formation et d'évaluation dites traditionnelles (citées précédemment), nous trouverons que ces raisons sont à rechercher dans la façon dont les objectifs pédagogiques sont formalisés ainsi que la structure de ces formations et les outils utilisés (56).

En effet, un travail de thèse portant sur les nouvelles méthodes de formation a examiné ce point (56). Dans le cadre de cette étude, une analyse des formations traditionnelles a révélé que les objectifs pédagogiques énoncés dans la description d'une formation ne correspondent pas toujours à ceux qui sont effectivement mis en œuvre dans les formations et les évaluations. Dans certains cas, malgré le fait que les objectifs soient respectés, l'outil utilisé est restreint et manque de flexibilité. Voici deux exemples évoqués :

Exemple 1 : vidéo commentée intitulée « comprendre les GMP ».

La vidéo montre une journée de production type et explique, ce qu'est une norme ISO, une FDA, quels sont les rôles managériaux qui s'occupent de la délibération d'un lot. Un QCM suit la vidéo commentée. Les questions posées sont les suivantes :

Quelle est la signification de GMP ? À quoi correspond le sigle BPF ? Qui est la personne responsable de la libération des lots ?

À ces questions, l'évalué a la possibilité de répondre en choisissant entre trois réponses à choix multiples pour chaque question posée.

- ➔ À la suite de cet exemple, deux réflexions ont été exposées, sous la forme de deux interrogations : Est-ce que le sujet de la formation et son évaluation reposent sur la compréhension des GMP ? La formation propose des définitions (donc des connaissances déclaratives) qui sont ensuite vérifiées grâce à un QCM qui répond précisément à cet objectif. Dans ce premier cas donc, **les objectifs pédagogiques ne correspondent pas à l'intitulé de la formation.**
- ➔ Dans le cas où la personne formée et évaluée obtient un résultat suffisant ou même un score de 100% au test proposé, aura-t-elle développé des compétences ou des savoirs qui l'aideront à comprendre le métier qu'elle s'apprête à exercer ? La réponse est non. En effet, même la plus fine connaissance des normes et des règles régissant un environnement de travail ne suffirait pas pour que l'apprenant puisse développer les compétences nécessaires.

Exemple 2 : environnement 2D présente un sas d'habillage type d'une entreprise pharmaceutique.

L'environnement proposé est privé d'éléments fondamentaux comme les lavabos, le spray désinfectant et les éléments de la tenue. En bas de l'image, tous les éléments manquants dans les pièces sont fournis. Parmi ces derniers, certains sont des intrus. L'objectif de cet exercice est de faire glisser au bon endroit les objets disponibles dans la pièce.

La personne évaluée pourra parcourir mentalement les règles du sale vers le propre (en accédant à la salle blanche) et des flux de matière pour arranger la disposition de ces éléments dans la pièce virtuelle. Néanmoins un problème se pose, même les personnes les plus expérimentées dans le domaine de l'ultra propre ne parviennent pas à avoir un score élevé car il n'existe dans cet exercice qu'une seule bonne solution. Or, les entreprises ne sont pas identiques et les choix de disposition des objets dans une pièce dépendent d'un nombre indéfini de variables (nombre de sas, produit fabriqué, taille de l'entreprise, etc...). Nous pouvons donc dire que cet exercice montre un **très bas niveau d'adaptabilité** aux exigences d'évaluation d'une entreprise à l'autre.

Dans ce cas spécifique, **les objectifs pédagogiques ont été respectés** (le but étant d'évaluer la compréhension de la part de l'apprenant des flux de matières et du principe du sale vers le propre). Cependant, l'outil manque de flexibilité et n'est pas capable de donner des feedbacks positifs ou négatifs à la suite des erreurs commises. En effet, la personne ne peut vérifier la pertinence de ses choix qu'à la fin de l'évaluation après avoir validé l'emplacement des éléments.

En plus des points abordés précédemment, les méthodes traditionnelles de formation utilisant des présentations Power Point, vidéos et lecture de procédures, présentent également d'autres limites. En effet, les opérateurs suivent une formation qui va de 4 à 6 semaines avant d'être mis en situation réelle dans un environnement ZAC. Par conséquent, chaque situation rencontrée s'avèrera être un défi difficile à gérer dû au manque d'expérience pratique (57).

L'expérience est donc un moyen privilégié et plus adapté pour développer des compétences professionnelles, le fait de vivre des situations variées et现实的, dans le cadre d'un apprentissage où l'apprenant est protagoniste de son action et lui permet de construire ses propres représentations mentales de l'activité et de consolider ses connaissances.

Toutefois, une formation sur le terrain dans ce secteur d'activité n'est pas envisageable dans l'environnement de production (réel) en raison des risques pour l'apprenant et le produit. De plus, une telle formation demanderait la mobilisation et la mise à disposition des équipements, des locaux et du personnel.

C'est pour cette raison qu'une conception d'environnements similaires pour la formation s'impose pour faciliter l'apprentissage, la simulation du contexte de travail offre un large champ de situations réelles. Afin d'être efficace, l'apprentissage doit se faire graduellement par étayage progressif des connaissances de l'apprenant. Il faut également veiller à ce que l'attention et la motivation de l'apprenant soient maintenues à un niveau acceptable.

4.2.6. Formation par simulation

La simulation est une technique de pratique et d'apprentissage qui peut être appliquée à de nombreuses disciplines et à des apprenants différents. Il s'agit d'une technique visant à remplacer et à amplifier les expériences réelles par des expériences guidées, souvent "immersives" par nature, qui évoquent ou reproduisent des aspects substantiels du monde réel de manière totalement interactive (58).

L'apprentissage par la simulation peut être le moyen de développer les connaissances, les compétences et les attitudes du personnel, tout en protégeant le produit de risques inutiles. Les techniques, outils et stratégies de formation par la simulation peuvent être appliqués à la conception d'expériences d'apprentissage structurées et servir d'outil de mesure lié à des compétences ciblées en matière de travail en équipe et à des objectifs d'apprentissage. Elle a été largement appliquée dans des domaines tels que l'aviation, l'armée et la médecine.

La simulation offre donc de bonnes possibilités pour la formation d'équipes. Les scénarios et équipements réalistes permettent de se recycler et de s'exercer jusqu'à ce que l'on puisse maîtriser la procédure ou la compétence. Un nombre croissant d'entreprises de santé et de faculté de pharmacie se tournent désormais vers l'apprentissage par la simulation.

L'efficacité des méthodes de simulation s'appuie, du point de vue du formateur, sur les trois axes de la fidélité de la simulation :

- La fidélité environnementale, concernant la mesure dans laquelle le simulateur duplique les informations sensorielles de l'environnement (une salle blanche simulée qui ressemble à une vraie) ;
- La fidélité de l'équipement, concernant la mesure dans laquelle le simulateur duplique l'apparence et la convivialité du système réel (isolateur ou hotte à flux laminaire identique à celui utilisé quotidiennement) ;
- La fidélité psychologique, concernant la mesure dans laquelle l'apprenant perçoit la simulation comme un substitut crédible à la tâche réelle.

4.2.7. Outils de formation par simulation utilisés dans le domaine pharmaceutique

Cette section repose sur une étude menée par deux pharmaciens Alexandra Garnier et Romain Vanherp le 21 juillet 2020 (58). Cette dernière consistait en des recherches indépendantes dans les bases de données PubMed, Embase et Web of Science afin d'identifier des études portantes sur la simulation comme moyen d'enseignement dans le domaine des technologies pharmaceutiques hospitalières, que ce soit à des fins d'enseignement universitaire ou de pratique professionnelle. L'objectif de l'étude était de fournir un aperçu de la place actuelle de la simulation dans ce domaine ainsi que les différents outils utilisés (58).

La simulation dans l'enseignement des technologies pharmaceutiques est utilisée de trois manières différentes. D'une part, comme un outil pédagogique ludique, avec des simulations basées sur des erreurs, ou des simulations basées sur des jeux (escape game, jeux de rôle et jeux de société). D'autre part, comme outil électronique avec réalité virtuelle (salles blanches virtuelles et serious games), ou réalité augmentée.

Ces différents outils sont présentés dans le schéma de la figure 24 (58):

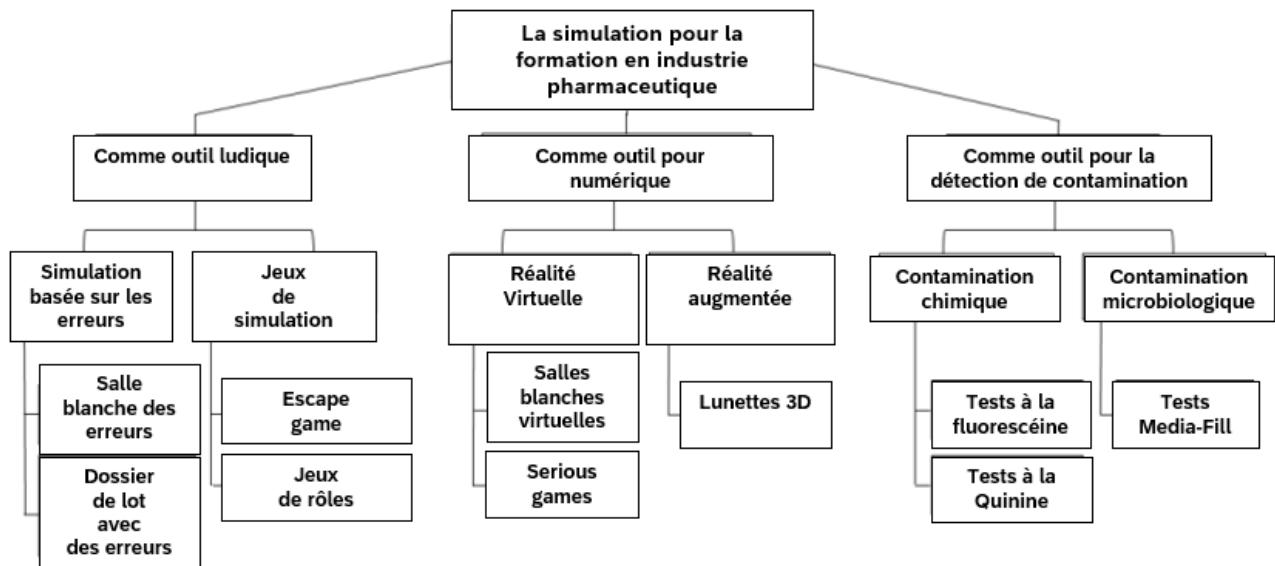


Figure 24. Schéma représentatif des différents outils de simulation (58).

4.2.7.1. La simulation basée sur les erreurs

La formation en simulation peut inclure la création d'un environnement de production virtuel ou physique (parfois appelé "chambre des erreurs") qui imite fidèlement l'environnement réel de fabrication de médicaments. Les apprenants sont confrontés à des situations réalistes où ils sont invités à observer et à signaler l'une des nombreuses erreurs présentées intentionnellement en salle de formation ou sur des documents de travail. L'objectif global de ces études est d'évaluer les connaissances des opérationnels sur les pratiques, cela leur permettra d'éviter certaines erreurs pouvant avoir de graves conséquences.

L'intégration de l'apprentissage par les erreurs dans les approches de simulation améliore probablement plusieurs compétences étant donné que les apprenants explorent activement leur environnement et sont explicitement encouragés à commettre des erreurs et à en tirer des leçons, tandis que les compétences nécessitant une amélioration sont signalées. La simulation basée sur les erreurs n'est pas seulement un jeu mais aussi un modèle cognitif d'amélioration.

4.2.7.2. La simulation basée sur le jeu

Des tâches structurées obligeant les apprenants à interagir selon un ensemble de règles capturent l'essence des situations de la vie réelle. Il existe très peu de simulations basées sur des jeux, innovantes et publiées dans le

domaine des technologies pharmaceutiques. Un bon exemple est l'escape room pour apprendre les bonnes pratiques de fabrication. En plus de tester les connaissances théoriques et pratiques des apprenants, le jeu permet de les impliquer activement, de renforcer leur compréhension des concepts pharmaceutiques clés et de les préparer à prendre des décisions cruciales dans un environnement sécurisé. Elle contribue ainsi à améliorer la qualité des produits pharmaceutiques, à garantir la conformité aux réglementations et à renforcer la sécurité des patients.

Cependant, le succès de ces études diffère selon le degré d'implication des participants (mieux lorsqu'ils sont profondément impliqués), le type de rôle joué (mieux lorsqu'ils jouent leur propre rôle) et la spécificité de la réponse (meilleure lorsqu'ils se sentent libres de se comporter comme ils l'entendent). Enfin, plusieurs simulations sous forme de jeux de société ont été créées, toutes ont été bien accueillies grâce à leurs aspects visuels engageants, interactifs, ludiques et collaboratifs.

4.2.7.3. Simulation à l'aide d'outils électroniques (technologies immersives)

Les technologies immersives se réfèrent à des outils et des techniques qui créent un environnement virtuel ou augmenté, dans lequel l'utilisateur peut être totalement immergé ou dans lequel des éléments virtuels sont intégrés dans le monde réel. Ces technologies sont principalement utilisées pour offrir des expériences plus interactives, réalistes et engageantes. Voici quelques-unes utilisées en industrie pharmaceutique :

Parcours immersif à 360°

En 2011, la première salle blanche virtuelle a été créée pour cultiver la confiance des étudiants dans la préparation appropriée des médicaments intraveineux (58). À cette époque, il était difficile de trouver une installation appropriée pour accueillir les sessions, accéder à des personnes bien informées capables de valider l'environnement virtuel et travailler dans les limites de la technologie. Ensuite, un simulateur de salle blanche appelé LabQuest (59) a été développé pour montrer que les professionnels formés à l'aide de ce système ont obtenu de meilleurs résultats que ceux formés à l'aide des méthodes traditionnelles de vidéo, de quiz et de présentations PowerPoint. Cette étude est particulièrement intéressante car elle compare deux populations homogènes suivant deux types de formation différents.

Mélange entre le virtuel et la simulation basée sur les erreurs, l'Association pour le Numérique et l'Information pour la Pharmacie (ADIPH) a créé un serious game comprenant 60 erreurs dans sa salle blanche virtuelle SimUPAC 360° (60).

Réalité virtuelle

La réalité virtuelle représente une technologie qui plonge l'utilisateur au sein d'un univers virtuel. L'immersion est définie comme "*le degré de contrôle exercé par l'interface du système, en l'occurrence le casque, sur les informations sensorielles pour chaque mode de perception et d'action*" (49). Ce concept d'immersion s'aligne

parfaitement avec l'un des principaux objectifs de l'apprentissage, qui consiste à captiver l'attention de l'apprenant. Lorsque l'apprenant porte un casque de réalité virtuelle, il se détache de toutes les distractions de l'environnement réel, se concentrant pleinement sur les événements qui se déroulent dans le monde virtuel, sans être dérangé par des perturbations extérieures telles que les mails.

De plus, la notion d'immersion est liée à une autre caractéristique technique de la réalité virtuelle : celle de la présence. La sensation de présence induit une sensation de réalité dans un environnement qui n'est pas réel. Une autre propriété remarquable de la réalité virtuelle réside dans sa capacité à créer des interactions, à être interactive. Cette capacité confère à l'utilisateur le pouvoir d'agir de manière tangible au sein de l'environnement virtuel.

Elle permet à l'utilisateur de se déplacer à l'intérieur de cet environnement, à saisir des objets et même à donner des instructions. Par conséquent, l'individu exerce une influence sur son environnement, et ce dernier réagit en temps réel aux conséquences de ses actions, faisant ainsi de lui un acteur dans cet environnement.

Enfin, les aspects techniques de la réalité virtuelle sont liés à deux autres fondements essentiels de l'apprentissage : d'une part, la nécessité d'un retour d'informations sur les progrès (feedback) et d'autre part, le renforcement des apprentissages par leur répétition, contribuant ainsi à leur consolidation.

Réalité augmentée

La réalité augmentée implique l'amélioration en temps réel de la perception de la réalité physique par le biais d'un appareil électronique. Des données virtuelles sont superposées à la réalité physique pour fournir des informations utiles à l'utilisateur ou le guider dans ses décisions. La perception visuelle est la plus couramment sollicitée, mais l'ensemble de la proprioception, qui englobe également les sens de l'ouïe et du toucher, peut être pris en considération. Dans le domaine de la formation. Elle offre la possibilité de recréer des situations avec de multiples avantages, dont la traçabilité permettant à la fois à l'apprenant et à l'instructeur d'analyser ce qui a été efficace ou non.

L'utilisation de la réalité augmentée dans le domaine de la formation des opérateurs est encore à ses balbutiements (58), mais les résultats sont encourageants. Pour la préparation de médicaments injectables, les lunettes 3D permettent de réduire le nombre d'erreurs de médication liées à un manque d'information, en donnant les instructions étape par étape à l'opérateur de manière ergonomique et pratique. Les retours des tests sont positifs, mais les résultats d'efficacité ne sont pas disponibles pour le moment.

4.2.7.4. La simulation comme outil de vérification de la contamination

Contamination chimique

L'incorporation de tests de fluorescence dans la formation des opérateurs représente une méthode efficace pour les instruire sur la détection et la prévention de la contamination. Ces tests consistent à utiliser des marqueurs fluorescents pour mettre en évidence la présence de contaminants. Au cours des sessions de formation, les

opérateurs sont engagés dans des scénarios simulés où des échantillons sur des surfaces ou des matériaux susceptibles d'être contaminés sont prélevés, puis les tests de fluorescence sont réalisés afin de détecter la présence de contaminants.

Le test à la fluorescéine est un processus de simulation de contamination chimique avec deux grands avantages, il est sûr et la contamination est facilement visible sous la lumière ultraviolette (UV). Cette méthode permet d'évaluer les actions conduisant à la contamination, ainsi que la fréquence, la localisation et les volumes de ces contaminations. Tous ces paramètres sont essentiels pour connaître et maîtriser l'exposition des opérateurs, et cette méthode, développée il y a 25 ans, est toujours utilisée pour les valider (58).

D'autres études remplacent la fluorescéine par la quinine. La solution de quinine est non toxique et fluorescente sous la lumière UV, mais elle est également incolore, empêchant les opérateurs de voir directement la contamination et de modifier leurs actions pendant la production.

L'une des études examinées n'a montré aucune corrélation entre les taux de contamination et l'expérience des opérateurs, mais a fourni une formation spécifique et individualisée lorsque les quantités de contamination étaient supérieures à 10 µL. D'autres ont utilisé la même méthode pour insister sur la prise de conscience collective des risques de contamination et pour travailler sur l'amélioration des gestes de manipulation.

Ces approches pédagogiques sont intéressantes car les opérateurs peuvent visualiser et prendre en compte la contamination chimique en temps réel. Il semble plus approprié d'utiliser la quinine dans de telles évaluations car sa solution ressemble aux médicaments manipulés régulièrement dans les pharmacies hospitalières, étant majoritairement incolore. Ces tests apparaissent donc indispensables pour valider les nouveaux techniciens en pharmacie et les habiliter périodiquement afin de détecter d'éventuels problèmes lors des manipulations.

Contamination microbiologique

Le test de remplissage du milieu (MFT), parfois appelé « simulation de processus », valide la capacité de l'opérateur à maintenir la stérilité tout au long du processus de fabrication. Un milieu de croissance microbiologique est utilisé à la place de la solution médicamenteuse pour tester si les procédures aseptiques sont adéquates pour prévenir la contamination lors de la production réelle de médicaments. Le résultat nécessaire à la validation d'une MFT est une croissance microbiologique nulle. Il a été constaté que les cas de croissance microbiologique étaient toujours liés à *Enterococcus faecalis* et directement corrélés à une mauvaise technique aseptique, et que la contamination pendant la préparation aseptique était liée à des erreurs humaines plutôt qu'à une contamination environnementale. La MFT est utilisée pour valider la façon dont les opérateurs manipulent leur équipement et est donc considéré comme un outil pédagogique (61).

4.2.8. Avantage de la formation par simulation

Les caractéristiques de la simulation qui facilitent le mieux l'apprentissage sont les suivantes (62) :

- La possibilité de fournir une rétroaction ;
- La pratique répétitive ;
- L'intégration du programme d'études ;
- La possibilité de varier les niveaux de difficulté ;
- Exposition à des événements peu courants ;
- Reproductibilité ;
- Possibilité d'évaluation des apprenants ;
- L'absence de risques pour le produit et donc les patients.

4.2.9. Evaluation de l'efficacité de la formation

La formation est un processus dynamique qui devrait/doit se dérouler tout au long de la carrière de chaque employé. Si les programmes de formation existent, la grande question est de savoir quelle est leur efficacité. Le simple fait de documenter qu'une personne ait suivi un cours de formation ne signifie pas que l'apprentissage a réellement eu lieu, même si des tests sont effectués. La documentation de la formation ne permet pas de vérifier la qualité de la formation systématiquement.

Des plans doivent être mis en place pour chaque fonction. Ces plans doivent indiquer les performances attendues : des objectifs, des méthodes utilisées pour atteindre ces objectifs, et un processus d'évaluation pour mesurer la réalisation de ces objectifs. Il existe quatre méthodes principales pour mesurer l'efficacité de la formation (63) :

- Evaluation par observation sur le terrain ;
- Évaluation des taux d'erreur sur le lieu de travail ;
- Questionnement sur les compétences ;
- Rapports des employés concernant leur propre évaluation de leur efficacité.

4.2.10. Amélioration continue de la formation

« *Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des formations et du respect des procédures applicables.* » (64).

La formation et le développement sont également considérés comme un processus d'amélioration continu qui doit être évalué et mis à jour de manière régulière par le personnel encadrant de production, afin de faire face aux changements dynamiques sur le lieu de travail et pour adopter la formation comme un avantage concurrentiel de l'organisation.

5. CAS PRATIQUE

Ce cas pratique se consacrera à l'investigation d'une situation concrète survenue dans un laboratoire dédié à la fabrication de vaccins. Cette problématique a été résolue grâce à la collaboration d'une équipe multidisciplinaire, et concerne la contamination d'un gant de l'isolateur utilisé au sein du laboratoire de contrôle qualité (Quality Control QC).

Cette partie comprend donc dans un premier temps la présentation du laboratoire de contrôle qualité, ainsi que les activités de test de stérilité réalisés sous isolateur. Dans un second temps, sera développée la résolution de la problématique.

Le processus de fabrication, figure 25, débute par la réception des matières premières, celles-ci sont utilisées pour la formulation du vaccin. Ce dernier est stocké dans des cuves jusqu'à l'étape de remplissage (flacons et seringues) / lyophilisation dans le cas des flacons lyophilisés. Ensuite, toutes les unités de vaccins subissent une inspection visuelle et sont conditionnées par la suite. Des tests sont réalisés au laboratoire de contrôle qualité permettant ainsi la libération des lots qui seront expédiés aux centres de distribution.

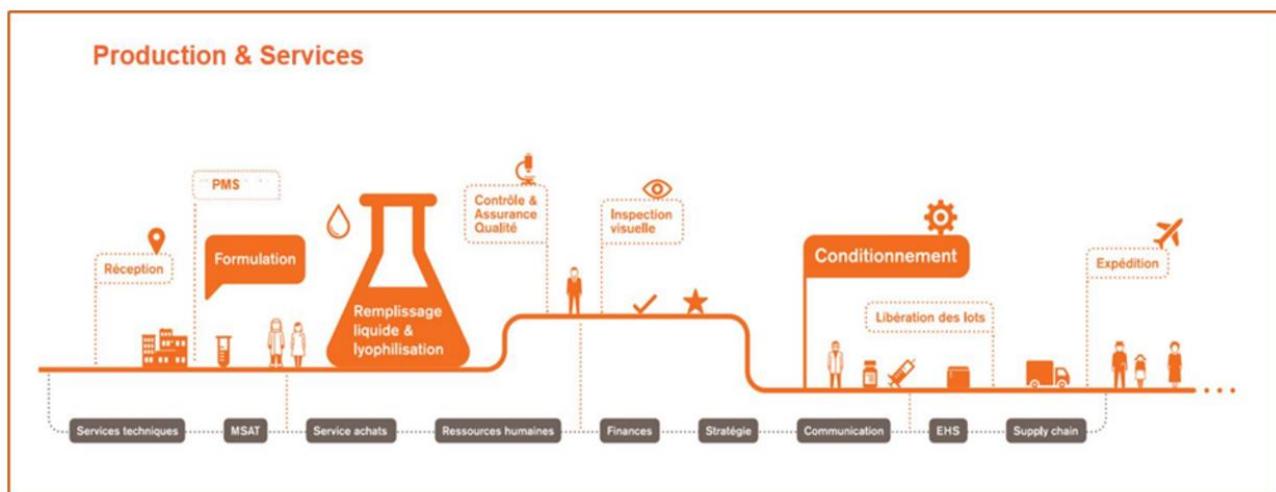


Figure 25. Schéma représentatif des étapes de fabrication de vaccins.

5.1.1. Laboratoire de contrôle qualité

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

Le Contrôle Qualité est responsable de :

- L'activité analytique (fluides, contrôles d'environnement, produits semi-finis ou produits finis, matières premières) ;
- Des prélèvements d'environnement des fluides et des ZAC ;
- De l'échantillonnage.

5.2. Test de stérilité des échantillons

Le site produit des vaccins injectables et donc stériles. Les résultats du test de stérilité est une étape critique.

Le contrôle de la stérilité par filtration sur membrane permet de déterminer si les conditions aseptiques ont bien été maintenues pendant le processus de fabrication du produit et ne comporte aucun microorganisme contaminant pouvant être décelé dans les conditions de l'essai.

5.2.1. Principe du test

Le test est réalisé dans l'isolateur du laboratoire QC, à l'aide d'un appareillage destiné à tester la stérilité bactérienne et fongique par filtration sur membrane. Il permet de tester des produits liquides conditionnés en flacons, seringues et des produits lyophilisés après reconstitution.

Le produit prélevé est directement transféré vers les chambres de filtration à l'aide d'une pompe péristaltique. Lors du transfert, le produit peut être automatiquement divisé en 2 volumes identiques dans deux canisters représentés sur la figure 26 du kit de filtration. Le produit est ensuite filtré sur une membrane de porosité 0.45 um (nominale inférieure ou égale à 0.45 µm).

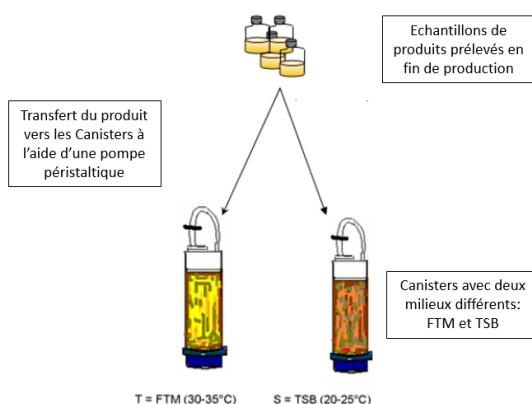


Figure 26. Schéma du déroulement de la filtration des échantillons et incubation des deux milieux de cultures.

Après rinçage éventuel, les milieux de culture sont introduits directement dans les canisters à milieu Thioglycolate (Fluid Thyoglycinate Medium FTM) pour tester la stérilité bactérienne et à milieu bouillon trypticase soja (Tryptic Soy Broth TSB) pour tester la stérilité fongique et bactérienne à la fois. Les deux récipients sont alors séparés et incubés aux températures requises : FTM à 30-35°C et TSB à 20-25°C pendant 14 jours minimum.

L'absence de signes de croissance microbienne des canisters est contrôlée au cours de la période d'incubation.
→ S'il n'est pas observé d'activité microbienne, le produit à examiner est dit conforme (test négatif).

Tout matériel et consommable utilisés lors du déroulement des tests subit une décontamination avant l'entrée en zone de grade C. Les interventions (utilisation de routine, maintenance, calibrage et mesure) ainsi que les entretiens/nettoyages ou changement d'équipement/gant sont à documenter dans un registre de ligne (Logbook).

5.2.2. Description de l'isolateur du laboratoire de contrôle qualité

L'isolateur du laboratoire QC est une enceinte à parois rigides en inox 316 L et équipé de fenêtres en verre. Cet isolateur est décontaminé à l'aide de vapeur de peroxyde d'hydrogène (VHP).

En usage quotidien de l'isolateur, les différents matériels (exemple : boîtes de géloses, écouvillons, matériel autoclavé, échantillons de produit) sont placés dans la chambre de l'isolateur avant le cycle de décontamination. Ainsi, les matériels sont exposés au VHP et sont décontaminés durant le cycle de décontamination.

L'isolateur contient les équipements suivants :

- Une pompe de filtration type Equinox® ;
- Un aérobiocollecteur ;
- Un compteur de particules non-viables ;
- Une porte DPTE (Double Porte pour Transfert Étanche transfert rapide) sur lequel est connecté un « sac déchets ».

L'isolateur est également raccordé au réseau d'air comprimé pour réguler la pression de l'isolateur, préconditionner l'isolateur avant le cycle de stérilisation et gonfler le joint de porte.

L'isolateur peut être divisé en trois zones, décrites dans la figure 27:

- 1- La superstructure avec les filtres HEPA, les chambres d'air, les ventilateurs et l'unité de vaporisation du Peroxyde d'hydrogène H₂O₂ du système de décontamination ;
- 2- L'espace de travail avec le caisson de travail, la porte frontale et les quatre manchettes et gants, les capteurs et instruments de mesure et le panneau de commande ;
- 3- Le châssis avec l'armoire électrique et l'unité de dosage de H₂O₂ du système de décontamination.

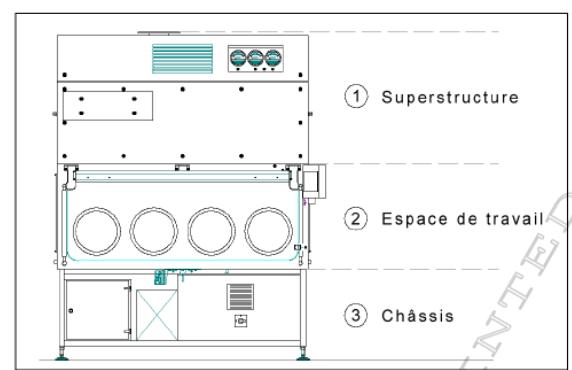


Figure 27. Schéma de la structure de l'isolateur du QC.

- ➔ L'espace de travail est nettoyé avant et après chaque manipulation ainsi que mensuellement.

Gants

Les gants possèdent une résistance performante à la décontamination au peroxyde d'hydrogène, aux tractions mécaniques (mouvements liés aux manipulations), et assurent aussi une bonne détente afin de réaliser les manipulations avec précision. Leur remplacement est à réaliser tous les 15 jours. Les gants remplacés sont à garder 3 semaines (attente des résultats des dernières filtrations) dans un sachet identifié avec la date du changement.

5.2.3. Echantillons à analyser

Les échantillons à analyser sont conditionnés sous différentes formes : liquide en flacons, liquide en seringues, liquide en poche ou lyophilisé en flacons. Les unités (flacons, seringues) doivent subir une décontamination avant d'être chargées dans l'isolateur afin de diminuer la biocharge initiale.

5.2.4. Témoin négatif

Un témoin négatif est réalisé. Le témoin de manipulation est effectué dans les mêmes conditions et avec les mêmes consommables que les contrôles de produits. Le témoin négatif est donc constitué d'un kit de filtration, d'un flacon d'eau peptonée, d'un flacon de milieu de culture MFT ou TSB.

5.2.5. Analyse

Les échantillons à analyser doivent être filtrés dans un ordre particulier en fonction de leur niveau d'avancement dans le processus de fabrication. Les filtrations des produits sont réalisées en cinq temps :

- 1- Pré-mouillage en eau peptonée afin d'humidifier la membrane de filtration pour permettre une meilleure filtrabilité ;
- 2- Filtration du ou des échantillons (incluant la réhydratation des formes lyophilisées) ;
- 3- Rinçage en eau peptonée pour permettre de vider et rincer les tubings ainsi que les parois du canister ;
- 4- Ajout du milieu de culture (FTM et/ou TSB) afin de permettre la croissance des micro-organismes ;
- 5- Incubation en fonction des températures d'incubation requises.

5.2.6. Interprétation des résultats

5.2.6.1. Lectures intermédiaires

De façon à repérer rapidement une éventuelle contamination microbienne dans le témoin négatif ou dans les essais, trois lectures intermédiaires sont réalisées. Lors de ces lectures, une activité microbienne visible à l'œil nu est recherchée. Les canisters ne doivent pas être agités lors de cette lecture, afin de ne pas stresser les germes potentiellement présents.

5.2.6.2. Lecture finale

Après les 14 jours minimum d'incubation, l'observation du milieu est réalisée en deux temps, sur table de mirage calibrée à 2000 lux minimum :

- 1- Sans agitation pour une première observation sans mouvement dans le milieu (passage devant fond blanc et fond noir) ;
- 2- Après agitation par effet vortex (passage devant fond blanc et fond noir).
 - S'il y a absence d'activité microbienne, le produit est conforme et satisfait aux exigences du test de stérilité par filtration sur membrane. Les canisters sont éliminés et les résultats sont tracés.
 - Si présence d'activité microbienne, le produit est non conforme et ne satisfait pas aux exigences du test de stérilité par filtration sur membrane. Les canisters sont gardés pour investigation et les résultats sont tracés.

La lecture finale du témoin négatif est réalisée de la même manière que les essais. La lecture finale du témoin et des essais est vérifiée en double simultanément par un autre technicien certifié à la manipulation.

Remarque : un test de stérilité des quatre gants de l'isolateur est réalisé après réalisation des tests de stérilité des échantillons produits. Celui-ci se fait par trempage des gants dans un récipient d'eau peptonée, l'eau est ensuite filtrée et les canisters incubés de la même manière que les échantillons produits.

5.3. Problématique de contamination des gants de l'isolateur

À la suite de l'exécution des tests de stérilité sur les échantillons de produits finis, un test de stérilité des gants de l'isolateur du laboratoire QC a été réalisé, suivant une technique qui sera détaillée dans les futurs chapitres. La lecture finale du résultat a été effectuée par un contrôle visuel, mené par deux techniciens du laboratoire de contrôle en microbiologie, cette dernière a mis en évidence un trouble dans le milieu de culture FTM (Thioglycolate), figure 28 à température 30 à 35°, témoignant de la contamination du milieu MFT. Le test de stérilité est donc statué « non conforme ».

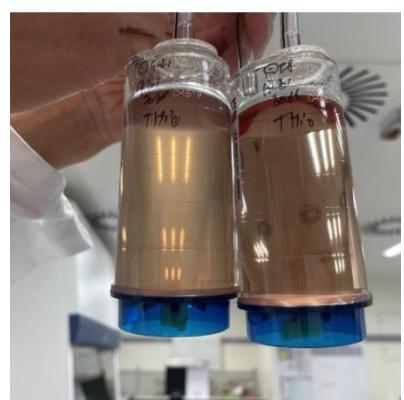


Figure 28. Photo montrant deux canisters avec milieu de culture FTM (milieu Thioglycolate) trouble.

L'identification du germe a révélé une bactérie appelée *Cutibacterium acnes**. Ceci présente donc un écart à la procédure contrôle d'environnement des ZAC, ainsi qu'un impact sur la chaîne d'approvisionnement à la suite de l'arrêt de réalisation des tests de stérilité des échantillons produits.

**Cutibacterium acnes* est une bactérie bacille gram positif, non sporulée à croissance lente, elle fait partie de la flore normale de la peau, de la cavité buccale, du tractus gastro-intestinal et génito-urinaire (65).

Les objectifs du traitement de cette problématique sont :

- L'identification de la ou les causes racines de l'occurrence de cette contamination ;
- La reprise de l'utilisation de l'isolateur pour la réalisation des tests de stérilité des échantillons de produits ;
- La suppression d'occurrence de contamination des gants de l'isolateur.

Afin de répondre à ces objectifs, la méthode DMAIC a été suivie, en se basant sur des outils de résolution de problème et d'amélioration de l'efficience. La méthode constitue plusieurs phases représentées en figure 29 (66) : Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer et Contrôler. Le déroulement de cette dernière est développé dans les sections suivantes.

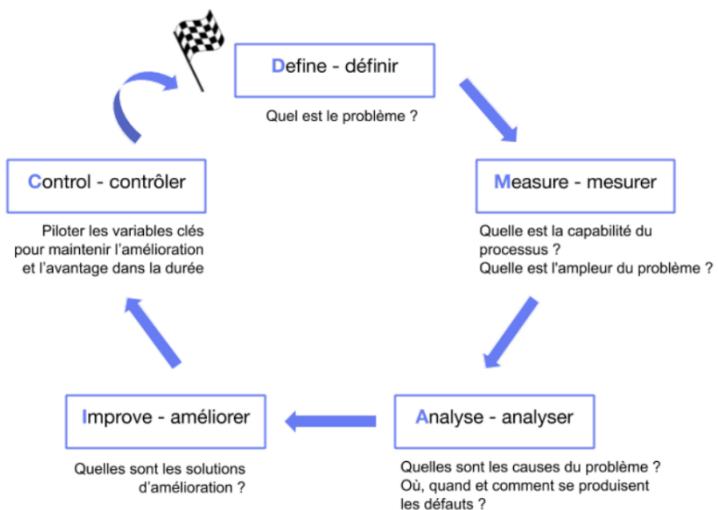


Figure 29. Schéma représentatif du déroulement de la méthode DMAIC (66).

5.4. Phase DEFINIR

Cette phase a pour objectif de décrire clairement et précisément le problème (67).

5.4.1. QQOQCCP

Cet outil du six sigmas permet de couvrir tous les aspects, en déterminant pour chaque partie, ce qui est et ce qui n'est pas. L'exercice est représenté dans le tableau 14.

Tableau 14. Résumé de l'exercice QQOQCP.

	EST	N'EST PAS
QUEL Est le problème (spécifique, basé sur les faits)	Le contrôle des gants de l'isolateur QC est non conforme : contamination par une bactérie d'origine humaine appelée <i>Cutibacterium acnes</i> , bacille gram positif, non sporulée.	Ce n'est pas un contrôle environnement dans l'isolateur : tous les contrôles EM (environnement) sont conformes.
QUI Est confronté au problème (individu, organisation ou client)	La détection a été réalisée par deux techniciens de microbiologie du laboratoire de contrôle qualité.	Ce n'est pas le service de production des vaccins.
OÙ Le problème apparaît-il (lieu, système, fournisseur)	Au QC a eu lieu : L'occurrence en salle SA01-01-413 (Grade C). La détection en salle SA01-01-414 : zone non classée.	NA
QUAND Est-ce un problème (scénarios, circonstances spécifiques)	Lors du Test de stérilité des gants effectué après la réalisation des tests de stérilité des échantillons de produits (vaccins). A eu lieu : L'occurrence : 30/06/2022 La détection : 18/07/2022	NA
COMMENT Le problème est-il détecté (par hasard, via un audit, via des contrôles)	Lors du contrôle visuel 4 yeux sur fond blanc et noir de la lecture finale des canisters en milieu FTM à 30-25°.	Pas de détection de trouble dans le milieu TSB.
COMBIEN De défauts, de lots impactés	1 test de stérilité non conforme.	Les contrôles EM et tests de stérilité des produits sont conformes.
POURQUOI Est-ce un problème (conséquences ou impacts)	Cette contamination représente un écart à la procédure « contrôle d'environnement des ZAC » ainsi qu'un impact supply chain dû à l'arrêt des tests de stérilité des échantillons de produits sous isolateur : plusieurs lots de vaccin en attente.	NA

Cet exercice nous a permis de délimiter la portée de la problématique. Afin d'obtenir plus d'informations sur ce qui a induit cette contamination, nous établissons une cartographie du processus des tests de stérilité des échantillons de produits, réalisés sous l'isolateur du laboratoire de contrôle qualité (et non les étapes du procédé qui est décrit dans la procédure standard opérationnelle). Pour cela, nous avons interviewé les deux techniciens ayant réalisé les tests de stérilité le jour d'occurrence de la contamination.

5.4.2. Salle 413

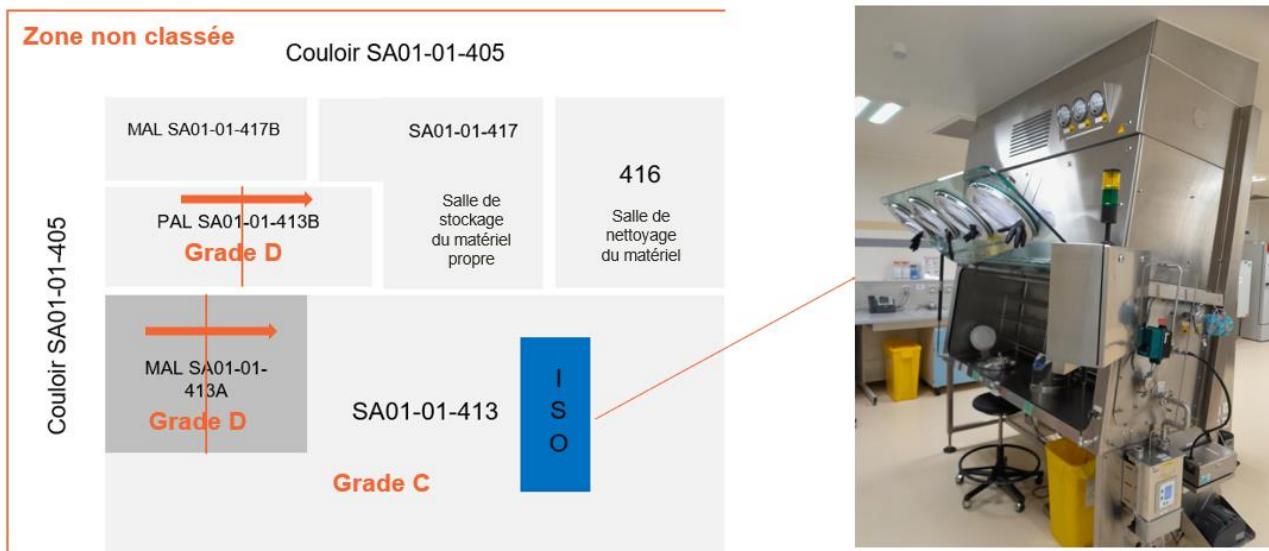


Figure 30. À droite, une photo de l'isolateur et à gauche, le plan de la salle 413 et les zones qui l'entourent.

L'isolateur du laboratoire QC, figure 30 est utilisé pour la réalisation des tests de stérilité des échantillons de produit. L'isolateur se trouve dans la salle 413 représentée sur le plan de la figure 30. La salle est en grade C et la zone entourant la salle est non classée (couloirs et laveries). L'entrée en salle 413 se fait par passage par le PAL 413B pour le personnel et par le MAL 413B pour le matériel. La tenue portée dans cette salle est une tenue de grade C. Elle est constituée d'une sous tenue appelée pyjama, une combinaison avec cagoule, des chaussures de sécurité, une charlotte, cache barbe, des lunettes de sécurité, un masque facial, une paire de gants stériles.

5.4.3. Cartographie du procédé

Le procédé est découpé en deux parties : préparation et chargement de l'isolateur et réalisation des tests de stérilité, figure 36).

5.4.3.1. Procédé de la préparation et chargement de l'isolateur

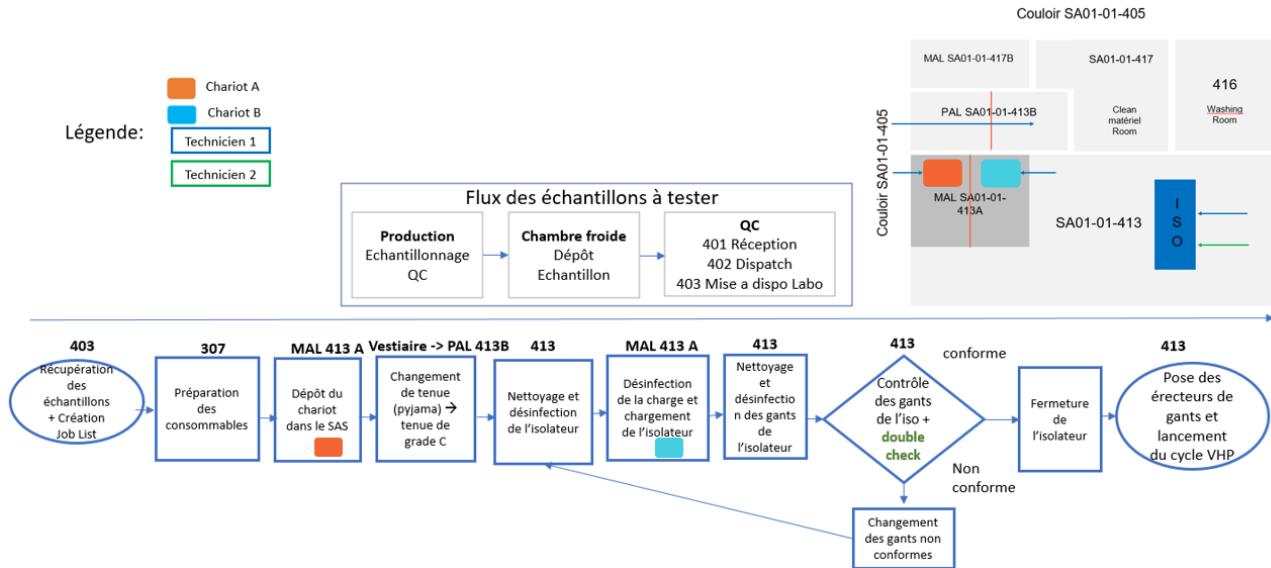


Figure 31. Cartographie des différentes étapes de la préparation de l'isolateur.

Avant de procéder aux tests de stérilité des produits, une préparation de l'isolateur est nécessaire ainsi que le lancement du cycle VHP (réalisée la veille des tests de stérilité). L'isolateur reste fermé jusqu'à la fin de la réalisation des tests de stérilité des échantillons (réalisés le lendemain).

Comme présenté sur la figure 31, le technicien 1 récupère les échantillons de produit à tester (prélevés en production) ainsi que le matériel nécessaire, rangé dans une zone de stockage (zone non classée), et les pose sur le chariot A. Il dépose le chariot A dans le MAL 413A coté dit « sale ». Il rentre en salle 413 par le PAL 413B après s'être habillé en tenue de grade C.

Ensuite, il procède au nettoyage et désinfection de l'isolateur, figure 33, à l'aide d'une solution précédemment préparée et conditionnée dans un bac. Le technicien 1 rentre dans le MAL 413A coté dit « propre » et désinfecte le matériel, figure 32 à l'aide de solutions de désinfection et dépose au fur et à mesure le matériel sur le chariot B.



Figure 33. Photo du technicien effectuant le nettoyage/désinfection de l'isolateur.



Figure 32. Photo du technicien effectuant le nettoyage du matériel (flacon d'un milieu de culture).

Le technicien 1 récupère le chariot B et le pose à côté de l'isolateur en salle 413, il procède ainsi au chargement de l'isolateur, figure 35. Une fois terminé, il nettoie et désinfecte les gants de l'isolateur. Il effectue un contrôle visuel, figure 34 de l'intégrité des gants et le technicien 2 effectue un deuxième contrôle (contrôle 4 yeux).



Figure 35. Photo du technicien effectuant le chargement de l'isolateur.



Figure 34. Photo du technicien effectuant le contrôle d'intégrité du gant de l'isolateur.

Dans le cas d'une conformité du contrôle, les techniciens ferment la porte de l'isolateur, posent les érecteurs de gants, figure 36 et lancent le cycle VHP.

Dans le cas contraire, le technicien est amené à décharger l'isolateur, changer les non conformes. Il procède ensuite au nettoyage et à la désinfection de l'isolateur ainsi que le reste des étapes de préparation et refait également un contrôle 4 yeux.



Figure 36. Photo du technicien effectuant la pose de l'érecteur de gant.

5.4.3.2. Réalisation des tests de stérilité sous isolateur

Cette étape débute par le contrôle du cycle VHP lancé la veille. En effet, le lendemain, le technicien 2 s'habille en tenue de grade C, rentre en salle 413 et vérifie les paramètres du cycle VHP, figure 37.

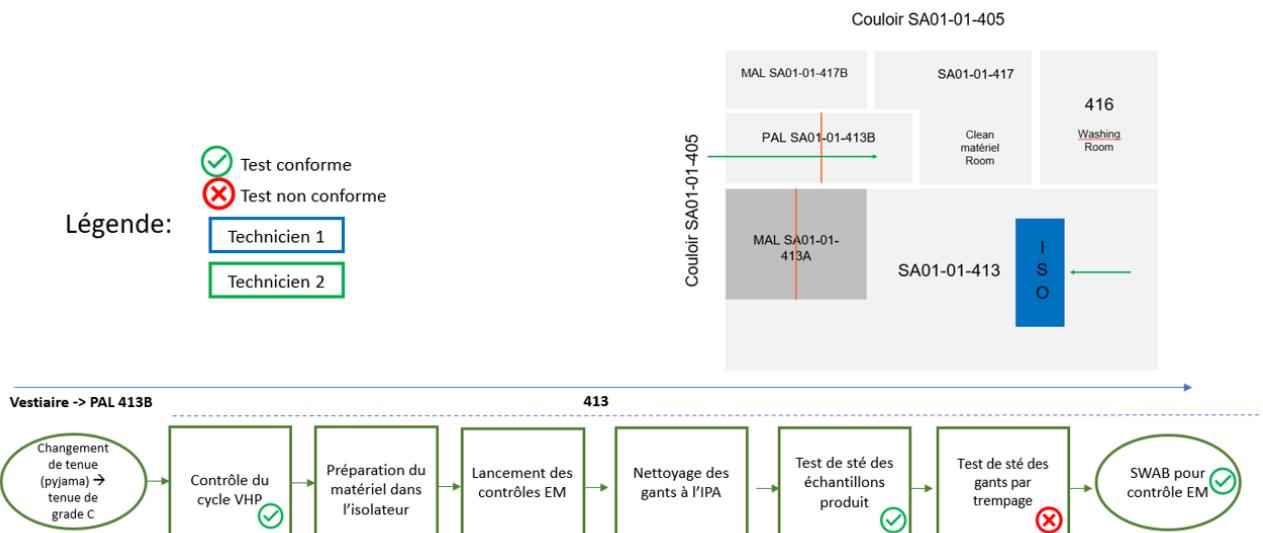


Figure 37. Cartographie des différentes étapes de réalisation des tests de stérilité sous isolateur.

Dans le cas où le cycle est conforme, le technicien 2 prépare le matériel précédemment déposé dans l'isolateur et lance les contrôles environnementaux : dépôt de gélose, figure 38, contage particulaire à l'aide de la sonde Climet®, figure 39. Ensuite, il nettoie les gants à l'Isopropylique Alcohol (IPA) et réalise les tests de stérilité des échantillons de produits ainsi que celui du témoin négatif.



Figure 38. L'étape du dépôt de la gélose sur son support.



Figure 39. La sonde Climet à l'intérieur de l'isolateur.

A la suite de la réalisation des tests de stérilité des échantillons de produits, un contrôle des gants est réalisé en effectuant un test de stérilité par trempage. Le technicien 2 trempe les quatre gants de l'isolateur à tour de rôle dans un pot rempli à moitié d'eau peptonée, l'étape est représentée en figure 40.

Ensuite, il procède à sa filtration à l'aide du kit de filtration, figure 41, il introduit les deux milieux (TSB et FTM) et les dépose pour incubation à la fin des manipulations sous isolateur.



Figure 40. L'étape de trempage d'un gant dans l'eau peptonnée.



Figure 41. L'étape de filtration à l'aide du kit de filtration et de la pompe.

Le contrôle de l'environnement est poursuivi par des prélèvements de surface en utilisant des écouvillons.

À la suite de l'interview des opérateurs et à la consultation de la SOP décrivant ces étapes du process, on conclut que :

- Les techniciens ont suivi la procédure adéquate ;
- La vérification du statut de validité de l'équipement a montré que ce dernier était en état validé et fonctionnait correctement ;
- Le matériel utilisé dans le process était également en accord avec les spécifications.

5.5. Phase MESURER

La phase de " mesure " de la méthodologie de résolution de problèmes DMAIC consiste à établir des mesures fiables pour aider à surveiller les progrès vers l'objectif, qui, dans notre cas est de passer d'une occurrence de contamination à une absence de contamination (67).

5.5.1. Time Series Plot

Time Series Plot est un outil de visualisation qui illustre des points de données à des intervalles de temps successifs. Chaque point du graphique correspond à la fois à un temps et à une quantité mesurée (68).

Nous avons appliqué un Time Serie Plot, figure 42, afin de mesurer le nombre d'occurrences de contamination similaires à celle traitée dans le cadre de cette thèse, sur un intervalle de 6 mois, c'est-à-dire depuis janvier 2022 à juillet 2022.

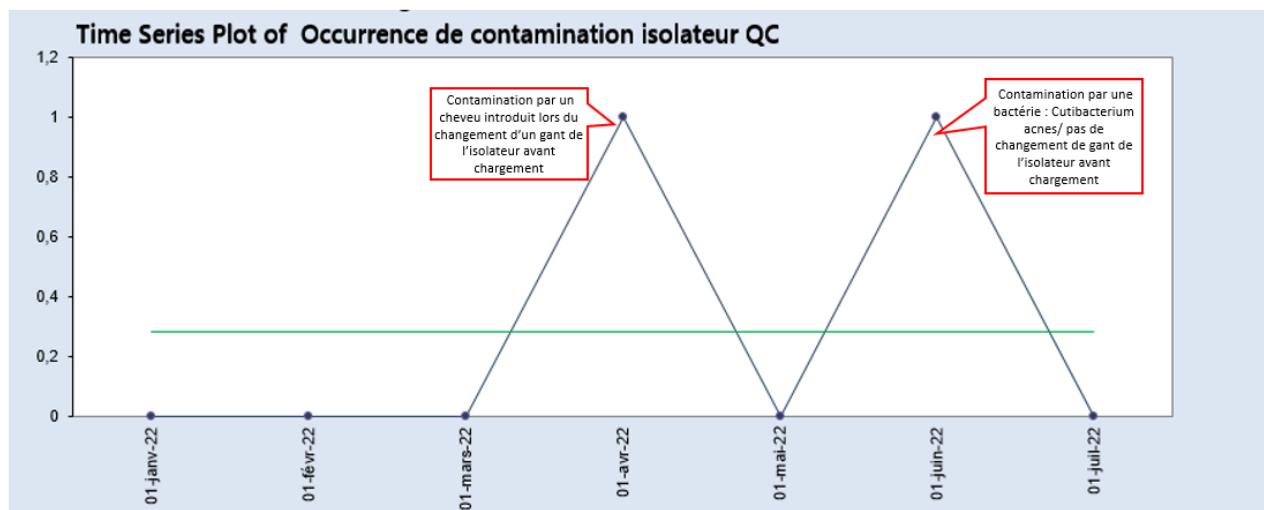


Figure 42. Graphe Time Serie Plot appliqué lors de la phase MESURER.

L'historique des événements qualité non planifiés ne montre aucune occurrence de contamination des gants de l'isolateur QC avant 2022. Pendant cette période aucun changement n'a été apporté à l'environnement et les procédure   li  es aux activités en salle 413.

Au début de l'année 2022, deux changements ont eu lieu :

- L'implémentation du logiciel LES (utilisation des PC en salle 413) ;
- Le port du masque rendu obligatoire.

Ces deux changements ont été suivis par deux contaminations des gants du QC. Cependant, ces deux occurrences ne sont pas identiques. En effet, la contamination ayant eu lieu au mois d'avril 2022 est due à une contamination par une bactérie différente de celle qui fait l'objet de la problématique traitée dont l'occurrence date de juin 2022. De plus la première occurrence de contamination a eu lieu dans un contexte de changement d'un gant de l'isolateur non suivi d'un nettoyage/désinfection de l'isolateur.

5.5.2. Ligne du temps

Afin de comprendre à quelle étape du process a eu lieu l'occurrence de la contamination, nous avons tracé une ligne du temps, figure 43.

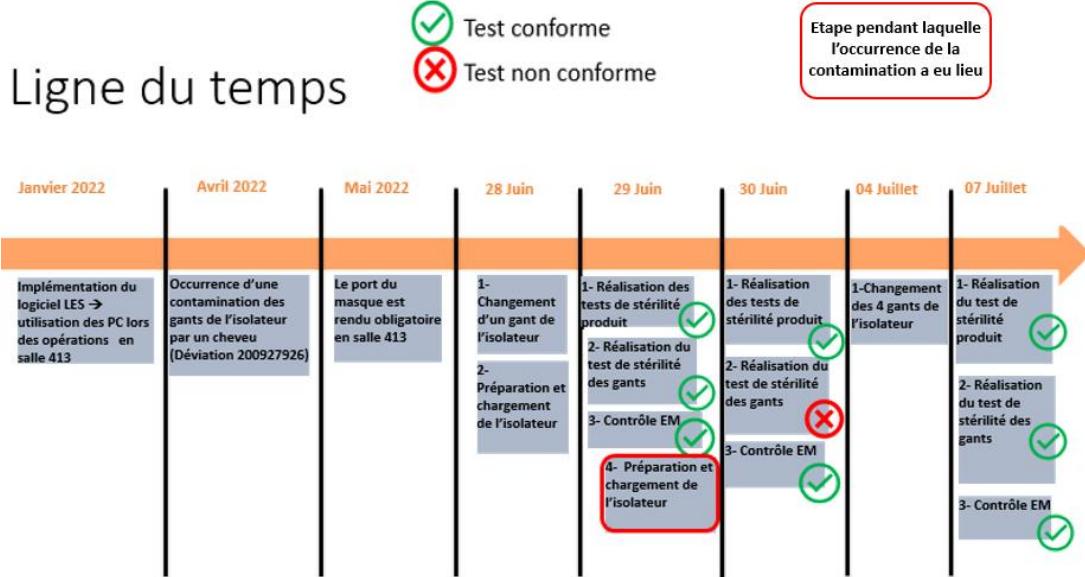


Figure 43. Ligne du temps représentant les activités ayant eu lieu avant et après l'occurrence de la contamination.

Au 29 juin 2022 sont réalisés la préparation et le chargement de l'isolateur, ceux-ci sont précédés par une réalisation au 30 juin 2022 des tests de stérilité des échantillons de produits, des gants de l'isolateur et des contrôles EM, tous ont été conformes sauf le test de stérilité des gants.

De plus, les tests de stérilité et contrôles EM réalisés avant et après le 30 juin ont tous été conformes. Nous pouvons ainsi isoler la problématique aux activités ayant eu lieu entre le 28 et le 30 juin.

La porte de l'isolateur est maintenue fermée de la fin de l'étape de préparation de l'isolateur jusqu'à la fin des manipulations au sein de l'isolateur. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la bactérie a été introduite à l'intérieur de l'isolateur lors de la préparation de l'isolateur le 29 juin (nettoyage et désinfection de l'isolateur, chargement de l'isolateur, fermeture de la porte de l'isolateur).

5.5.3. GEMBA

Après avoir identifié l'étape à laquelle nous aurons pu contaminer les gants de l'isolateur, nous avons réalisé un GEMBA ainsi que des interviews avec les techniciens. Le but étant d'identifier les mauvaises performances qui auraient induit la contamination des gants de l'isolateur du laboratoire QC.

Parmi les points soulevés :

- Plusieurs éléments à l'intérieur de l'isolateur ne sont pas nettoyés et désinfectés, figure 44. Pour l'ensemble des techniciens interviewés ainsi que le technicien observé pendant le GEMBA, nous avons conclu qu'ils nettoient et ne désinfectent pas tous les mêmes éléments.

Par ailleurs, la procédure ne précise pas en détails les éléments concernés.



Figure 44. Photo de l'intérieur de l'isolateur du QC.



Figure 45. La photo à gauche montre l'étape de fermeture de la porte de l'isolateur, la photo à droite montre le contact des gants de l'isolateur avec les différents éléments de la face externe de l'isolateur.

Nous avons constaté que lors de la fermeture de la porte de l'isolateur, les gants peuvent toucher le rebord extérieur de l'isolateur ainsi que la poubelle qui se trouve au dessous, figure 45.

Sur la surface du rebord, nous retrouvons des étiquettes d'identification, celles-ci s'effritent, libérant ainsi des particules qui peuvent toucher les gants de l'isolateur ou encore être transportées vers l'intérieur de l'isolateur.

- Ce phénomène est plus marqué chez les techniciens de petite taille. En effet, comme nous pouvons le voir sur la figure 45, les pieds des techniciens n'atteignent pas complètement le sol lors de la fermeture de la porte de l'isolateur, ceci les conduit à effectuer de mauvais gestes. En conséquence, les gants de l'isolateur rentrent en contact avec différents éléments non propres.

- Il a été constaté également que lors de la désinfection de l'intérieur de l'isolateur, la tenue et les gants du technicien rentrent en contact avec des éléments de l'isolateur qui ne sont ensuite pas nettoyés/désinfectés, figure 47.



Figure 47. Photo du technicien effectuant la désinfection de l'intérieur de l'isolateur.

- 3- À la suite du GEMBA et à la consultation des procédures, il a été constaté que les gants, figure 48 utilisés présentent plusieurs plis favorisant ainsi la retenue de contaminants.

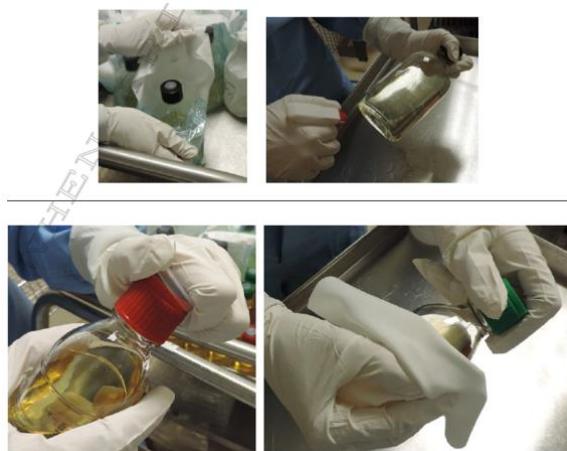


Figure 48. Photo prise lors du nettoyage et désinfection du matériel.

- 4- Nous avons également remarqué que le technicien désinfecte les flacons en commençant par la tête du flacon, il désinfecte ensuite le corps du flacon en le maintenant par la tête déjà désinfectée. Ceci induit un risque de contamination de la tête du flacon par contact avec le gant du technicien.

De plus, ni la tenue de grade C, ni les gants ne sont changés ou désinfectés tout au long des activités réalisées en salle 413.

5.6. Phase ANALYSER

L'objectif de cette phase est d'étudier les différents éléments collectés lors des précédentes phases, de les traduire en statistiques, tendances, graphiques visuels et de mettre en évidence les relations entre les différents aspects du processus. Cela permet de focaliser les efforts sur les causes potentielles qui nous conduisent après analyse aux causes racines (67).

5.6.1. Diagramme de cause à effet

Le diagramme de cause à effet, également connu sous le nom de diagramme d'Ishikawa ou de Fishbone, est connu comme une technique de questionnement systématique afin de rechercher les causes potentielles d'une problématique, ceci en fournissant une relation entre un effet et toutes les causes possibles de cet effet.

Cinq catégories principales sont normalement utilisées dans un diagramme de cause à effet, connu sous le nom de 5M, à savoir : les machines, la main-d'œuvre, la méthode, le matériel et les mesures, plus un paramètre supplémentaire : l'environnement.

Nous avons donc effectué plusieurs séances de Brainstorming avec les experts pluridisciplinaires afin d'identifier les causes potentielles. Une fois complété, figure 49, nous avons procédé à l'analyse de chacune de ces causes potentielles, afin de les trier. En effet, sur base de preuves, elles ont été soit éliminées, soit maintenues. Les causes potentielles maintenues sont dites des causes primaires et ont fait ensuite l'objet d'un 5 pourquoi.

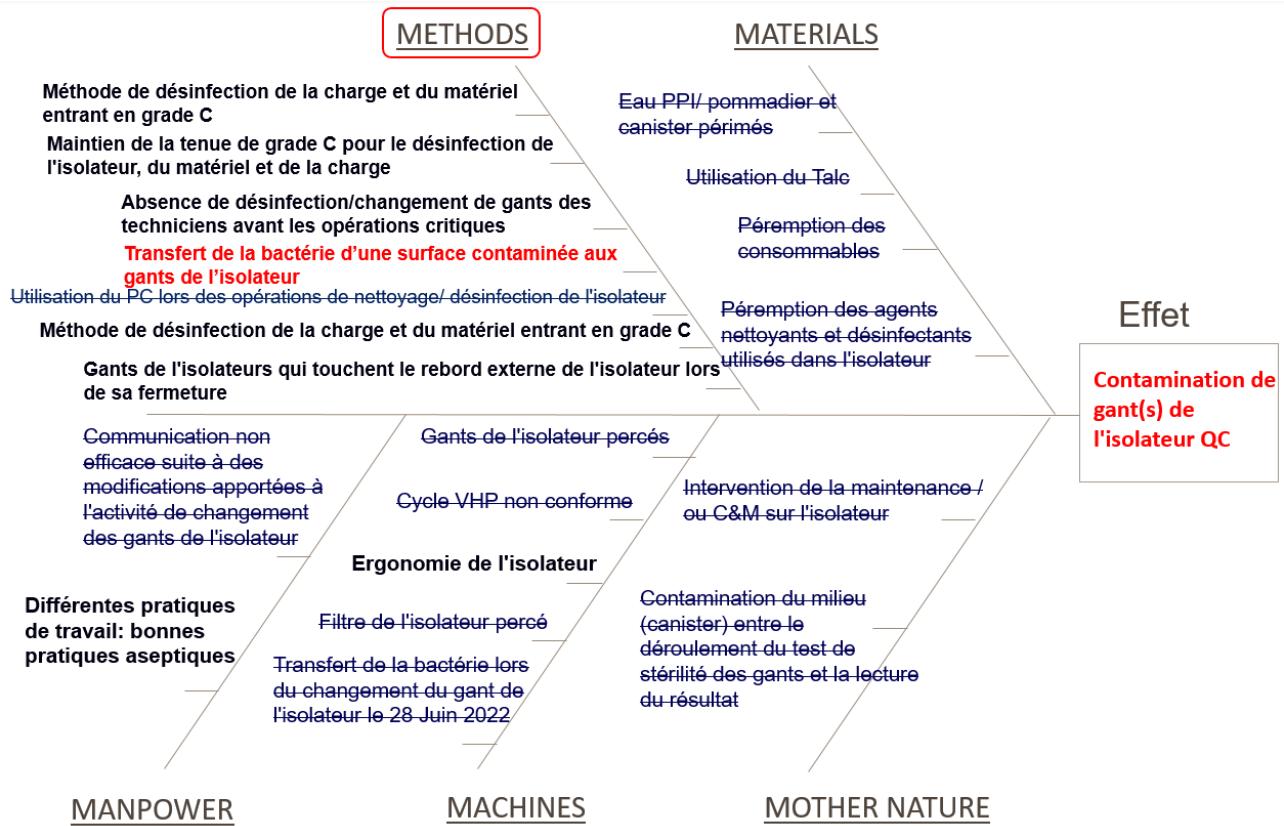


Figure 49. Résultat de l'exercice du diagramme de cause à effet.

Aucune cause d'origine environnementale, ni liée à la mesure n'a été identifiée. Cependant, nous avons remarqué que 6 causes primaires sur 8 sont dans la catégorie méthode, une seule cause potentielle liée à la machine (ergonomie de l'isolateur) et enfin une seule cause potentielle liée aux techniciens.

La principale cause primaire identifiée (qui englobe les autres) est le transfert de la bactérie d'une surface contaminée au gant de l'isolateur. Comme mentionnée dans l'énoncé de la problématique, la bactérie *Cunicubacterium Acnes* se trouve originairement au niveau de la peau. Or, le front est la seule partie apparente quand un technicien porte une tenue de grade C. Nous pouvons donc imaginer que le technicien touche son visage (pour ajuster le masque par exemple), ainsi, la bactérie aurait été transférée vers le gant du technicien. Etant donné que les gants ne sont ni changés ni désinfectés tout au long des activités en salle 413, le gant aurait à son tour contaminé le gant de l'isolateur directement ou en passant par d'autres vecteurs (tenue de grade C, éléments de l'isolateur non nettoyés...).

La bactérie aurait dû être éliminée lors du cycle VHP (cycle de décontamination étant conforme). Cependant, la bactérie a présenté une résistance. Ceci a été rendu possible grâce à la création d'une surface cachée empêchant le gaz de décontamination H₂O₂ d'atteindre la bactérie. La surface cachée a été créée par des particules de peau morte et sébum recouvrant la bactérie lors de son transfert du visage du technicien vers une surface (matériel,

éléments de l'isolateur). En effet, comme expliqué dans les précédents chapitres, les bactéries sont incapables de se déplacer seules, elles sont véhiculées par des particules qui sont émises en grande quantité par le corps humain.

5.6.2. Outil 5 pourquoi

L'objectif de cette méthode est d'identifier la cause racine d'une problématique. Elle est simple d'utilisation et facilement mise en place dans des contextes complexes où les interlocuteurs ne vont pas être à l'aise avec l'expression écrite ou orale.

Il s'agit donc de poser la question commençant par un « pourquoi ». Chaque question permettra d'avancer vers la cause racine. Il est convenu que 5 questions commençant par « pourquoi » permettent d'identifier avec la réponse à la 5ème question la cause racine. Cependant, nous pouvons également atteindre la cause racine avant de poser le 5ème pourquoi.

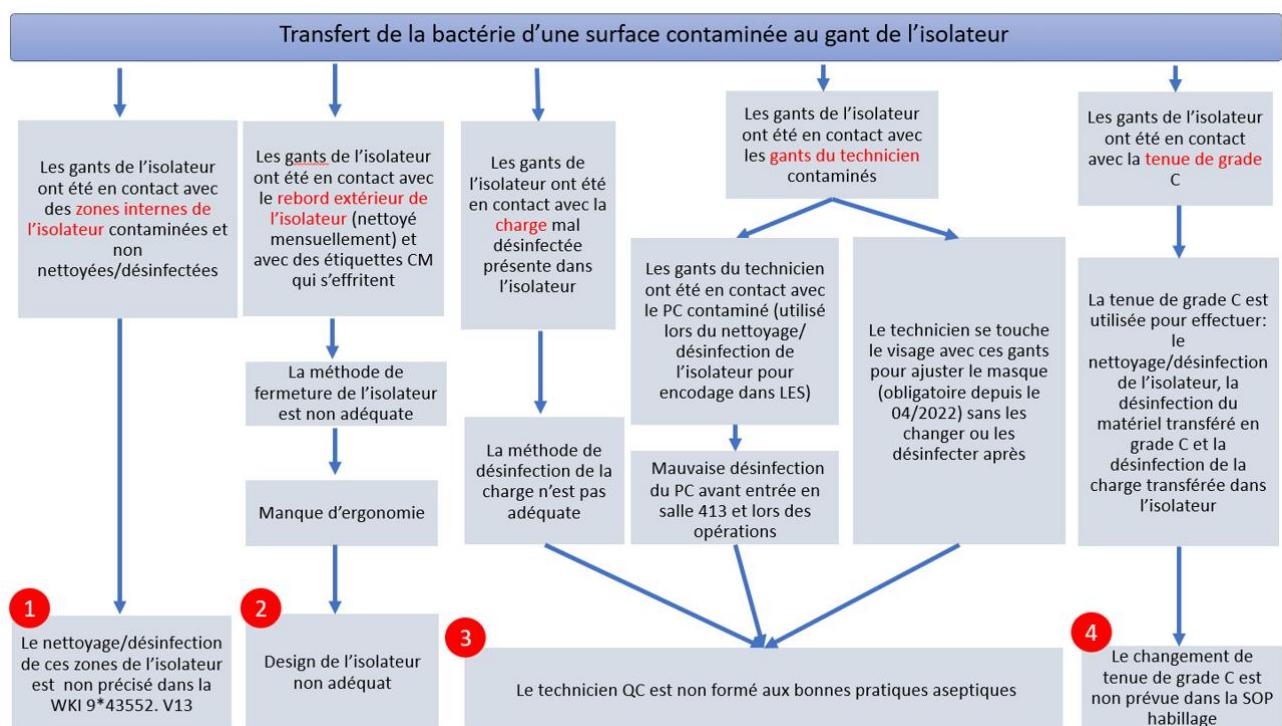


Figure 50. Schéma résumant l'exercice du 5 pourquoi.

À la suite de la réalisation de l'exercice, figure 50, nous avons identifié quatre causes racines, celles-ci sont principalement liées à la formation des techniciens, à la documentation et à l'ergonomie de l'isolateur :

1- Nettoyage et désinfection des éléments de l'isolateur non précisés dans la procédure

La procédure n'est pas claire sur le détail des éléments de l'isolateur à nettoyer/désinfecter, ceci induit les techniciens à des manquements et une non-standardisation de la méthode de nettoyage/désinfection.

2- Design de l'isolateur non adéquat

La porte de l'isolateur se ferme du haut vers le bas et la porte ouverte est à une hauteur élevée. De plus, l'utilisation d'un escabeau a été interdit pour des raisons de sécurité. Tous ces points rendent difficile le contrôle de la position des gants lors de la fermeture de la porte induisant ainsi le contact des gants avec plusieurs éléments non propres.

3- Techniciens QC non formés aux bonnes pratiques aseptiques

Plusieurs points ont été soulevés durant le GEMBA et interviews des techniciens, tels que l'utilisation d'une mauvaise méthode de désinfection du matériel, le non changement/désinfection des gants des techniciens après chaque opération critique et ainsi de suite. Ceci augmente significativement le risque de contamination de l'isolateur.

4- Changement de tenue de grade C non prévue dans la procédure d'habillage

Les différentes opérations de désinfection du matériel dans un MAL de grade D ainsi que le nettoyage/désinfection de l'isolateur en grade C et son chargement sont réalisés avec la même tenue, cette dernière peut être vecteur de contaminants et augmente ainsi le risque de contamination de l'isolateur.

Cette désinfection pourra même être remplacée par un changement de gants après la réalisation d'activités dites « sales » ou avant les interventions les plus critiques. Il est courant de superposer deux paires de gants pour pouvoir faciliter cette pratique de changement de gant sans exposer la peau de l'opérateur.

5.7. Phase AMELIORER

Cette phase consiste à identifier, développer et implémenter les solutions de façon à supprimer ou atténuer les causes racines de la problématique. L'amélioration sera confirmée en collectant des données après la mise en œuvre des solutions (67).

De la même manière que la précédente phase, un Brainstorming pluridisciplinaire a été effectué afin d'identifier les solutions et les risques et actions associées. Nous avons ensuite trié les solutions et sélectionné les plus adéquates.

Un plan d'implémentation détaillé a donc été créé avec : des responsabilités claires, des délais et statuts des actions à mettre en place. Celles-ci sont présentées dans le tableau 15.

Etant donné que certaines actions prennent plusieurs mois pour être clôturées, il est nécessaire de mettre en place des actions de remédiation. Dans notre cas, un mode opératoire a été réalisé afin d'être utilisé par les techniciens au moment de la reprise des activités de tests de stérilité. Pour cela, deux workshops ont été réalisés dans un premier temps afin de définir les modifications à implémenter au process en attendant la mise à jour des

procédures, celles-ci concernent : le flux du matériel et la méthode de sa désinfection, les étapes d'habillage, le comportement en zone de grade C, la méthode de nettoyage et désinfection de l'isolateur ainsi que la méthode de sa fermeture.

Tableau 15. Tableau regroupant les différentes actions à mettre en place.

Cause racine	Numéro d'action	Action corrective	Risque potentiel	Actions
Toutes les causes racines	1	Mise à jour des procédures de tests de stérilité réalisés sous isolateur du QC ainsi que la procédure d'habillage en zone de grade C.	Augmentation du temps de process	Adapter le CAPMAN
Design de l'isolateur non adéquat	2	Déplacement des étiquettes de l'isolateur du rebord frontal de l'isolateur vers la face latérale.	NA	NA
Techniciens QC non formés aux bonnes pratiques aseptiques	3	Revue du plan de formation des techniciens et identification des formations non réalisées → formation des techniciens aux bonnes pratiques aseptiques (package RPC, cette partie sera développée dans la section 5.9).	NA	NA
	4	Mise en place d'un bac dédié pour le nettoyage de l'isolateur.	NA	NA
	5	Utilisation d'ordinateurs portables fixes en salle 413 avec désinfection régulière.	NA	NA

➔ Quant aux actions immédiates, elles ont été réalisées et des exemples sont présentés figure 51.

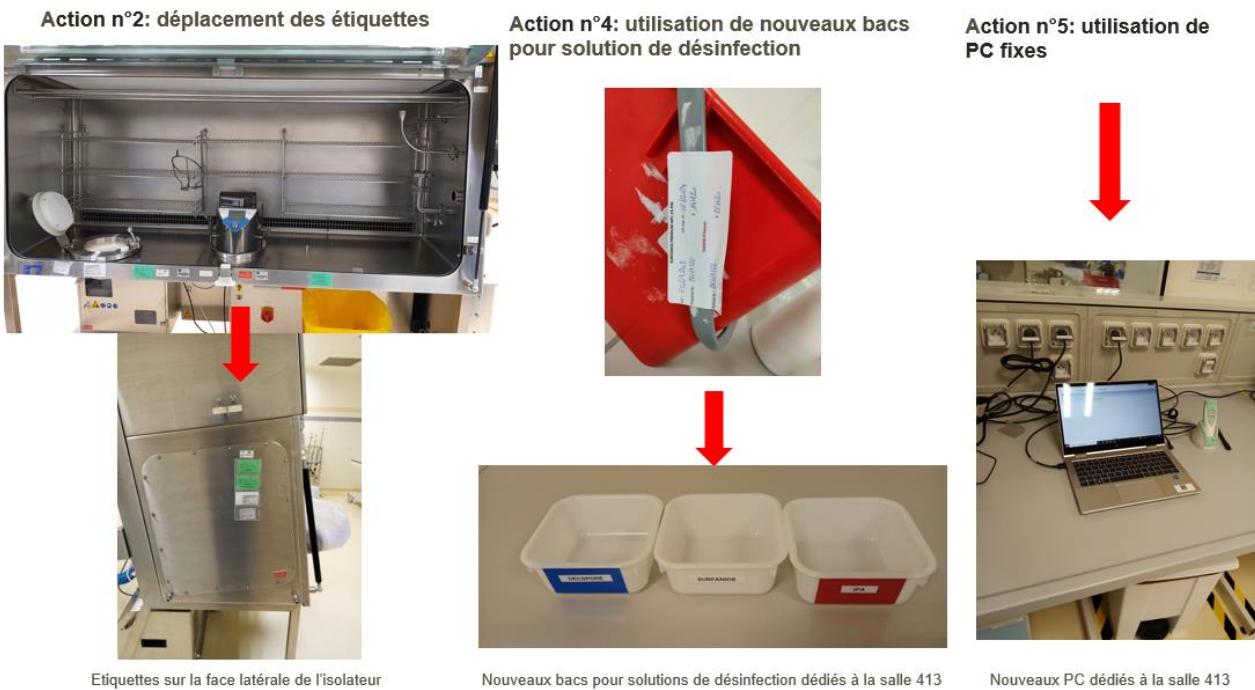


Figure 51. Photos avant et après représentant les actions mises en place.

5.8. Phase CONTROLER

Cette phase se caractérise par la mise en service et le suivi des solutions apportées dans la phase AMELIORER, dans le but de mesurer son efficacité et d'ajuster ou de corriger certains écarts si existants.

Plusieurs outils peuvent être utilisés : le Time series plot, les tendances des Indicateurs clés de performance (Key Performance Indicators KPIs), la cartographie du procédé (montrant le procédé amélioré) et les opérations standardisées (Standard work) (67).

5.8.1. Résultat

Depuis la reprise des activités de tests de stérilité sous isolateur en salle 413, 35 cycles ont été réalisés et aucune récurrence n'a eu lieu à la suite des actions mises en place.

De plus, des contrôles sur le terrain sont réalisés tous les mois par l'équipe qualité afin de suivre la bonne mise en place des actions et le respect des nouvelles consignes par les techniciens.

* Un cycle englobe les étapes de préparation de l'isolateur et la réalisation des tests de stérilité.

5.8.2. Standardisation et partage

La phase CONTROLER assure que les gains sont durables en documentant et monitorant le process amélioré. Le niveau de performance amélioré devient donc le nouveau standard. La standardisation permet alors de s'assurer que les éléments importants du process sont faits de façon consistante, de la meilleure façon possible.

Dans notre cas, la standardisation est assurée par la mise à jour des procédures de travail, celles-ci seront claires et précises sur les consignes à suivre. La formation des techniciens renforcera également l'application et le respect de ces procédures.

Dans cette phase, nous nous assurons également que les apprentissages sont documentés et partagés avec les collègues et le réseau, de façon à les appliquer ailleurs.

5.9. Projet RPC

Le projet RPC « Reliability and People Capability » (Fiabilité et capacités humaines) est un projet far au sein du site de production, il comprend plusieurs « workstream » (flux de travail) dont celui de « People Capability » (capacités humaines) centré sur les compétences du personnel. Dans cette partie seront donc présentés les objectifs de ce flux de travail, les outils utilisés ainsi que les gains à en tirer après sa mise en place.

5.9.1. Présentation et objectifs du projet

Le flux de travail « People Capability » est chargé d'évaluer, mesurer, analyser et rendre robuste le système documentaire ainsi que le système de formation. Il a pour but de rendre les opérateurs performants et ainsi réduire le nombre d'événements de non-qualité ayant des causes racines en catégorie documentation/formation, tel que l'occurrence de la contamination des gants de l'isolateur du laboratoire QC.

A la fin du projet, quatre points fondamentaux sont attendus :

- Les opérateurs font confiance aux managers et à leurs collègues ;
- Les opérateurs doivent faire bien du premier coup ;
- Les opérateurs trouvent leur place et comprennent leur rôle dans l'organisation ;
- Les opérateurs apprennent et comprennent pourquoi ils font les choses, pourquoi les process sont ainsi et quel est l'impact d'une erreur réalisée dans leur activité.

Ce projet se confronte au défi que toutes les actions d'amélioration soient réalisées sans alourdir le système qualité de l'entreprise, sans ajouter de procédures à lire et sans multiplier les lignes de formation dans les matrices. Pour cela, l'entreprise a fait appel à une entreprise extérieure (69), spécialisée dans le domaine, afin de soutenir et suivre ce projet de refonte du système documentaire et de formation.

Selon cette entreprise, il existe 3 étapes simples pour que les collaborateurs comprennent leur travail, et le fassent bien :

1. Cibler les messages par profil de collaborateur, ainsi chaque personne ne retiendra que les informations qui la concerne ;
2. Fusionner les procédures et formations dans les mêmes supports : contenu simple, efficace, facile et rapide à comprendre ;

3. Toucher les collaborateurs avec des technologies simples et rapides : augmenter l'agilité des personnes et favoriser l'apprentissage par simulation.

5.9.2. Etat des lieux

Dans un premier temps, un diagnostic de la situation actuelle a été réalisé pour chaque département du site et plusieurs points ont été étudiés.

Système documentaire :

L'équipe projet a réalisé un mapping documentaire afin de quantifier le nombre de procédures qu'un opérateur nouvel arrivant devra lire, le chiffre s'élève à 107 procédures à lire.

De plus, elle a réalisé une analyse de la structure documentaire pour identifier où se trouvent les informations QQQQCCP (qui, quoi, où, quand, comment et pourquoi) dans ces 3 types de documents utilisés : procédures locales LSOP, instructions de travail (WI, Work instructions) et les appendices (checklist).

Il a été constaté que le quoi, le « où » et le « quand » se répétaient dans les différents documents, alors que le pourquoi des activités n'apparaissait dans aucun des documents. De plus, certains documents étaient revus plusieurs fois durant l'année, ce qui implique que les opérateurs doivent assimiler un grand nombre de modifications documentaires par an.

Toujours dans la thématique de la documentation, la rédaction et la relecture des procédures n'impliquaient pas le terrain. En effet, les opérationnels qui connaissent leurs activités sont peu impliqués dans la rédaction et la modification des procédures, instructions de travail et check-list.

Système de formation :

Une étude des solutions de formation a été réalisée afin d'évaluer les types de formations et leurs proportions.

Pour un opérateur d'un département donné, cinq solutions de formations lui sont attribuées, elles sont réparties de manière très inégale, tableau 16 :

Tableau 16. Tableau résumant les différents types de formation et leurs répartitions.

Formation dirigée par un instructeur (ILT Instructor led Training).	22,5%
Formation pratique sur le poste de travail (OTJ On the Job Training).	11%
Formation avec support écrit à lire (R&U Read and Understood).	64%
Certification	0,5%
Apprentissage en ligne (E-Learning)	2%

De plus, les modèles de formation qui sont majoritaires ne sont pas forcément les plus adaptés ; en effet les supports de formation écrits (R&U) ne sont pas efficaces, les formations dirigées par un instructeur (ILT) ont bien

souvent des contenus trop généraux, avec un nombre de diapositives important. Les formations dispensées ne sont donc pas suffisantes pour la réalisation des activités de tous les jours.

Dans un second temps, des questionnaires ont été transmis à différentes personnes : des accueillants, des nouveaux arrivants (accueillis), des parrains et des parrainés. Le but de ces questionnaires est d'évaluer comment se passe l'accueil d'un nouvel arrivant depuis son entrée sur le site jusqu'à son habilitation à son poste de travail. La mise en place de ces questionnaires va permettre de s'assurer que le processus d'intégration des nouveaux arrivants est défini et répond au besoin du nouvel arrivant.

Il a été constaté que l'accueil des nouveaux arrivants n'est pas standardisé. En effet, il n'existe pas de ligne du temps pour anticiper les besoins lors des arrivées. Cela entraîne une attente longue pour faire des formations, pour avoir le matériel, pour avoir les accès aux zones de production ou aux différents logiciels informatiques.

Concernant le parrainage, un questionnaire permet également d'évaluer comment nous garantissons le maintien du niveau de connaissance et de compétences par rapport aux formations reçues, afin de s'assurer que les compétences ne diminuent pas dans le temps et que les outils existent et sont en place pour ce maintien.

Il a été constaté que les formations sont très dépendantes de la personne qui parraine : ainsi les formations ne sont pas uniformes, il peut y avoir des différences majeures pouvant entraîner des dérives. Un manque d'effectif a pu être constaté également, les parrains doivent former le nouveau et en même temps réaliser leur travail quotidien.

Des AAR (After Action Review) ont été réalisés en salle, lors desquels les opérateurs et techniciens ont pu s'exprimer et donner leur avis sur différents sujets concernant la documentation et la formation. L'équipe a pu récolter quelques perceptions de terrain ; par exemple les opérateurs sont formés mais ne se sentent ni compétents, ni autonomes. Le processus de formation et de documentation est mal compris, non respecté, lent et complexe, les documents sont mal structurés...

Il ressort de cet AAR différentes remarques :

- Le système documentaire et de formation est vécu comme une contrainte plus que comme une aide ;
- L'intégration des nouveaux arrivants n'est pas facilitée par le système ;
- Sur le terrain, les collaborateurs pratiquent la culture orale sans être certains que la personne référente soit totalement compétente.

Enfin, un questionnaire sur les connaissances techniques, scientifiques et GMPs des opérateurs a été réalisé dans le but d'évaluer les connaissances et compétences fondamentales.

Il a été constaté de nombreuses lacunes sur les connaissances des BPF : méconnaissance des fondamentaux de l'aseptique, incompréhension du pourquoi et de l'impact du non-respect des instructions, ce qui pourrait entraîner des erreurs et divers événements de non-qualité. Cela peut avoir un impact sur la qualité des produits ainsi qu'un impact sur la sécurité des patients.

La société de consultance a également réalisé un diagnostic plus approfondi. Dans un premier temps, elle a réalisé une analyse des taux de déviations qui concerne la partie documentation et la partie formation.

Résultat : un grand nombre de déviations sont d'origine « manque de capacité humaine ».

Dans un second temps, elle a calculé le coût total de la documentation et de la formation à travers :

- Le taux d'efficacité documentaire (TED). Il correspond au pourcentage de chance qu'a un opérateur de trouver la bonne information dont il a besoin quand il a un doute sur la ligne de production, au moment où il en a besoin et que cette information soit exacte ;
- Le taux d'efficacité de formation (TEF). Il correspond au pourcentage du coût des formations réellement utiles pour que l'opérateur retienne ce qu'on lui enseigne.

Résultat :

Il a été observé que des formations inutiles aux postes restent dans les matrices de formation et sont maintenues actives. De plus, il y a beaucoup de formations avec support à lire (RU) et formations dirigées par un instructeur (ILT) et peu d'apprentissage mixte qui combine formation traditionnelle en présentiel et enseignement à distance en e-learning (appelé blended learning).

5.9.3. Système proposé

La réglementation impose la mise en place et l'utilisation de procédures ; elles permettent d'avoir des activités reproductibles, garantissant ainsi que le personnel sur le terrain réalise un travail de qualité.

Les BPF n'imposent pas de format précis à appliquer aux procédures tant que l'information est correcte et contrôlée. Selon le diagnostic : le système actuel arrive à une limite au niveau des coûts / du nombre de déviations et du personnel mal formé.

Le système proposé est basé sur l'approche processus. En effet, les diagrammes de processus sont une bonne manière d'emmener des personnes de services différents dans un but commun. Ceci est indispensable dans l'amélioration continue des processus ainsi que pour fédérer les équipes dans la conduite du changement.

Un processus selon IOS 9001- 2015 (70) est une séquence d'activité à valeur ajoutée transformant des éléments d'entrée en éléments de sortie. C'est un ensemble d'étapes réalisées par plusieurs départements ou personnes qui permet de produire un livrable qui sert au bénéfice commun de l'entreprise.

Ce système sera donc composé de deux parties :

Un système de « procédures graphiques dynamiques sécurisées » :

Focalisé sur la description claire des activités et des contraintes qui s'y rapportent :

- PROCEDURES : Décrire les activités à faire par les opérateurs, y compris les interventions à la suite d'alarme, et les données critiques à collecter au fil des activités ;
- GRAPHIQUES : Visuels permettant à l'opérateur de très vite comprendre (*utilisation de flowcharts et de tutos vidéo*) ;
- DYNAMIQUES : possibilité de naviguer d'une procédure à l'autre (ou d'un tuto à l'autre) « comme sur internet d'un click » ;
- SECURISEES : versionnées, à distribution contrôlée, avec rapports de vérification (audit trails) sur les modifications, et possibilité d'analyse d'impact en cas de gestion d'un contrôle de changement (change control).

Un système de formation flexible, agile, et orienté sur l'apprentissage par socle de compétences :

Focalisé sur la compréhension de l'environnement et l'apprentissage du bon geste. Le système de formation vient en amont des procédures, elle sera sous forme de kits learning focalisés sur la compréhension du « pourquoi » de sorte que les opérateurs comprennent leur environnement, se sentent plus en confiance, et soient aussi plus impliqués.

- Des kits learning au niveau du site ;
- Des kits learning au niveau des processus et des activités ;
- En aval, des tutos vidéo qui fusionnent les contenus de formation et les contenus d'instruction de travail, de sorte qu'ils apprennent plus facilement, que les formations pratiques sur le poste de travail (OTJ) soient plus rapides et plus faciles, et qu'en cas de doute, ils puissent trouver facilement la réponse et éviter de générer des déviations.

5.9.4. Kit nouvel arrivant

La phase où un nouvel arrivant débute à son poste de travail est cruciale. En effet, elle présente un risque de génération d'erreur élevé. C'est pourquoi l'accueil est une étape importante pour commencer sur de bonnes bases et éviter toute lacune, elle consiste donc à donner un kit de survie sur le site, afin de s'assurer dans un premier temps que l'opérateur :

- A bien compris ce qu'est une Industrie Pharmaceutique ;
- A visualisé et a connaissance des produits fabriqués sur le site ;
- Connait les règles d'environnement hygiène et sécurité du site ;
- Connait les fondamentaux des bonnes pratiques de fabrication.

Dans le kit de survie comprend différents outils :

Le guide qualité site :

Ceci est un nouveau document qui donne des détails sur le site, ses produits, ses processus, sa gouvernance... Il permet en quelques pages de faire le tour du site. La structure de ses chapitres va être calquée sur celle des BPF, pour bien imprimer la culture BPF.

La cartographie du site et des différents processus :

Elle correspond au flux principal du site, tous les processus qui se suivent les uns à la suite des autres dans l'ordre dans lequel ils interviennent tout le long de la vie du médicament. Chaque processus est précédé d'un ou plusieurs éléments d'entrée et est suivi également d'un ou plusieurs éléments de sortie. Ces éléments doivent être bien définis et constituent les frontières entre chaque processus, voir exemple de la figure 52.

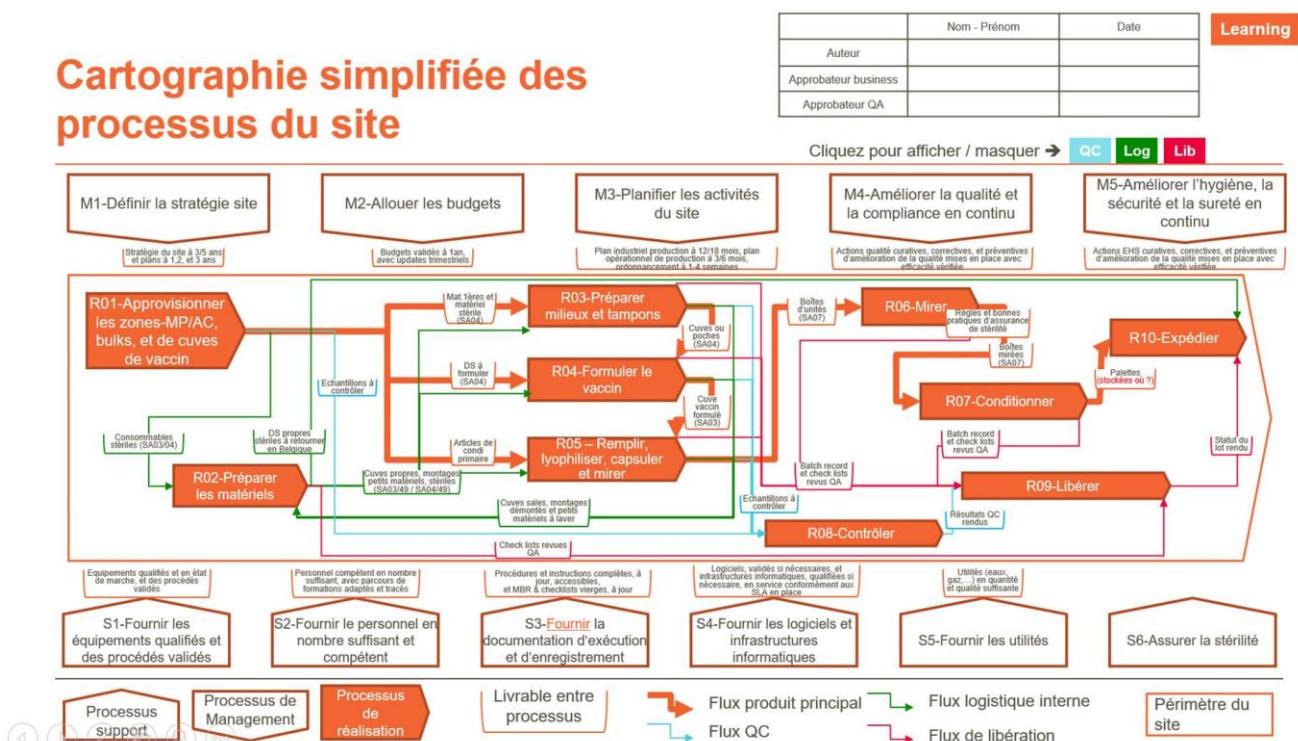


Figure 52. Cartographie simplifiée des processus.

Les kits de learning site:

Kit pédagogique portant sur tout ce qu'un opérateur doit savoir avant d'entrer sur le site. Par exemple une formation sur la vaccination et les vaccins du site, une autre sur les flux produits sur le site, etc.

Le résumé des changements sur la compréhension de l'environnement et du site est représenté dans le tableau 17 (section 5.9.6). Enfin, ces outils sont idéaux pour développer le niveau de confiance et permettre à l'opérateur d'accroître ces compétences le plus vite possible.

5.9.5. Changement au poste de travail

Il est important qu'un opérationnel ait une vision d'ensemble sur les activités du service dans lequel il travaille, une bonne vue des points les plus importants, ou les plus à risque, pour lui-même dans un premier temps, et pour le produit dans un second temps.

L'opérationnel doit également comprendre les données les plus critiques générées dans son service (CPP : Critical Process Parameter et CQA : Critical Quality Attribute).

De plus, il doit comprendre le sens de ses activités, dans son poste de travail, et comment il contribue à la réussite de l'entreprise. Pour cela, quatre outils sont proposés.

5.9.5.1. Les cartographies de processus et d'activités

Chaque processus (exemple « préparer les matériels » figure 53, ou « Remplir, Lyophiliser, Capsuler et Mirer ») fera l'objet d'une cartographie dans laquelle il sera décrit tous les sous-processus avec les livrables d'entrée et de sortie. Grâce à ces cartographies, l'opérationnel peut découvrir ce qui se passe en amont et en aval de son poste de travail.

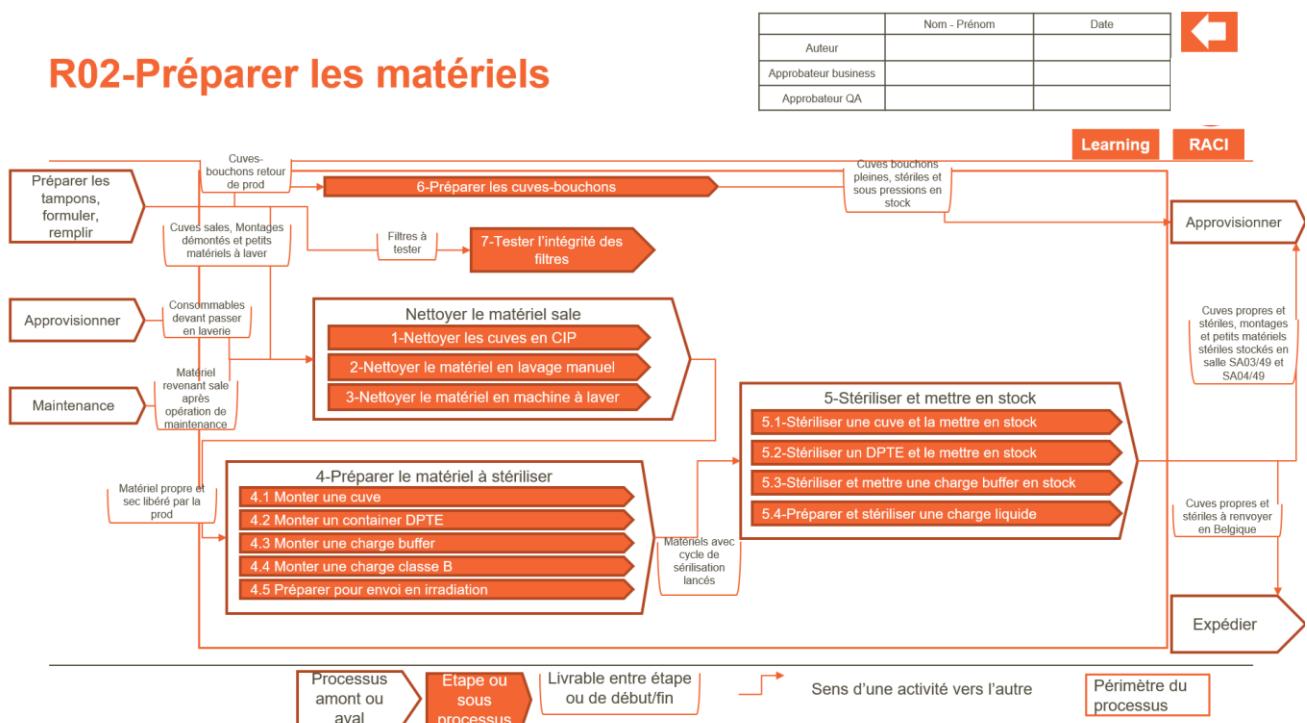


Figure 53. Exemple de cartographie : Processus « Préparer les matériaux ».

Chaque sous processus va faire l'objet à son tour d'un flowchart. Dans ces flowcharts, toutes les étapes des activités à réaliser sont décrites dans l'ordre chronologique. Elles sont bien décrites, il est possible de voir par exemple à quel moment l'opérateur doit avoir ses protections (EPI ou gants et masque stériles).

5.9.5.2. Les kits learning liés aux activités du service

Ce sont des outils qui permettent de comprendre la base des activités réalisées dans le service. L'opérationnel doit acquérir un certain nombre de concepts. Grâce à ces kits learning, ils peuvent retrouver tout le parcours de formation qu'ils doivent suivre pour prendre leur poste. Ce sont des kits learning différents de ceux qui constituent le kit de survie, ceux-ci sont focalisés sur la compréhension des éléments techniques de base du poste.

Par exemple, un technicien du QC aura des kits learning sur la microbiologie, sur les types d'eau, sur l'habillage, sur les bonnes pratiques aseptiques et d'autres thématiques.

Ces kits sont principalement de petites vidéos pédagogiques, en format « ce n'est pas sorcier », avec des éléments très pédagogiques.

5.9.5.3. Tables de responsabilités ou RACI (Responsible Accountable Consulted Informed)

Ces tables de responsabilités décrivent le « qui fait quoi » sur les différents processus, ce qui est intéressant en termes de productivité et de communication au sein de l'équipe. Cela renforce également la standardisation des formations étant donné que tous les opérateurs d'un même département seront formés de la même manière.

5.9.5.4. Faire les bons gestes

Pour qu'un opérateur sache comment bien agir, il a à sa disposition quatre outils très importants :

Les tutoriels vidéo : un tutoriel permet d'apprendre le bon geste, le « comment faire ».

Ces vidéos sont disponibles au poste de travail depuis leur tablette. L'opérateur ne sera pas obligé d'avoir la procédure sous les yeux à son poste de travail ; il pourra, à sa convenance, aller consulter les cartographies des processus, les cartographies des activités, ou les tutos vidéo (qui remplacent les instructions de travail WI). Un tuto doit être rapide, pratique, précis et efficace. Au niveau de la cartographie des activités, les tutos sont représentés par un rectangle en pointillé de couleur verte, en cliquant sur ce rectangle sur la tablette, l'opérateur va directement accéder au tuto vidéo.

Cette partie de texte est conçue pour rappeler les différents éléments importants à prendre en considération lors de la réalisation de l'activité :

- Sur le côté, nous aurons les différentes étapes du tuto sous forme de résumé ;
- Rappel des CPP et CQA de l'activité en question, des points d'attention qualité, sécurité ou performance, des points EHS ;
- Des annexes peuvent également être ajoutées. Par exemple : le résultat attendu, ou bien les schémas des différents montages.

- **Les formations pratique sur le poste de travail (OTJ)** : garantissent l'apprentissage de ce bon geste et d'être bien formé par les parrains. Le parrain pourra faire référence aux bons gestes contenus dans les tutoriels des activités. Ainsi le bon geste ne dépendra plus du parrain, le parrain sera là pour s'assurer que le nouvel arrivant fait les choses correctement, le corriger et lui expliquer les choses ;
- **Les check-lists**, cohérentes avec les listes d'activités. Elles doivent permettre d'enregistrer toutes les données critiques. Grâce à la cartographie, nous pouvons savoir exactement comment disposer les données sur la check-list car nous savons à quel moment elles sont générées ;
- **Les liens vers les fiches réflexes alarmes** permettent de savoir comment réagir en cas de problème. Les équipements peuvent renvoyer une quantité importante d'alarmes, l'opérateur doit donc avoir connaissance du moment où elle peut arriver dans le processus, et comment agir en cas de problème.

En plus de ces quatre outils, le service formation met à disposition une visite 360° du site sous format « Google map », le personnel peut ainsi se déplacer et découvrir les zones aseptiques virtuellement et ainsi appréhender plus facilement cet environnement.

De plus, le service de formation propose des formations par simulation en utilisant des technologies de réalité virtuelle, ce qui permet aux opérationnels de se familiariser aux activités de leurs postes de travail, d'acquérir les bons gestes et ainsi diminuer drastiquement les événements de non-qualité et d'augmenter la performance de chaque département.

5.9.6. Résultats et perspectives

Le projet RPC (Reliability and People Capability) a débuté en 2020 et progresse selon l'analyse de risques réalisée lors de la phase du diagnostic. En effet, celle-ci a permis d'identifier les services prioritaires ayant le plus besoin de la refonte du système documentaire et de formation. L'implémentation du projet n'a pas encore été effectuée pour le département du QC, cela se confirme à travers le traitement de la problématique de contamination des gants. L'une des actions les plus importantes à mettre en place est l'amélioration des procédures ainsi que la formation des techniciens du QC à l'aide des outils présentés précédemment.

Ce projet permettra donc d'une part de bien former les nouveaux arrivants mais également, les plus anciens, afin de corriger les mauvaises habitudes prises au cours du temps.

Les retours des opérationnels travaillant dans les services où ont été implantés ces outils ont été positifs. L'équipe projet poursuit donc cette implémentation et recueille des données permettant de quantifier le résultat. Le résumé des changements et les gains attendus sont représentés dans le tableau 17.

Tableau 17. Tableau résumant la situation en amont et en aval de la transformation du système documentaire et de formation.

	Aujourd'hui	Demain
Accueil nouvel arrivant	<ul style="list-style-type: none"> - L'accueil est rapide, sans véritable lien entre les sujets ; - L'accueil est focalisé sur de l'opérationnel (la sécurité, les accès, et les 5 « piliers » BPF) avec un manque de vision d'ensemble des activités du site, - L'accueil est en salle « comme à l'école ». 	<ul style="list-style-type: none"> - Une compréhension générale du site (son métier, ses produits, des règles, sa gouvernance) ; - Un accueil cohérent avec les 9 chapitres des BPF, l'accueil est partiellement digital, - Un accueil uniforme pour toutes les personnes qui arrivent sur le site.
Système documentaire	<ul style="list-style-type: none"> - Des SOP et WI qui mélagent la formation théorique et les instructions de travail ; - Certaines SOP qui ne montrent pas les activités dans un ordre chronologique, laissant l'opérateur un peu perdu ; - Des SOP textuelles, avec des responsabilités floues. 	<ul style="list-style-type: none"> - Des SOP graphiques et des activités claires, des RACI non-ambigus et des responsabilités claires, de la connaissance complète en accès facile ; - Les opérateurs savent clairement ce que l'on attend d'eux. Ils sont beaucoup mieux préparés pour aller sur le terrain, à leur poste de travail.
Système de formation	<ul style="list-style-type: none"> - Des WKI avec des photos, mais incomplètes, lourdes à lire ; - Des documents pas toujours disponibles au poste de travail ; - Des incohérences entre activités – check-lists – WKI – OTJ qui peuvent exister. 	<ul style="list-style-type: none"> - Des tutoriels vidéo explicites ; - Une cohérence totale entre activités – tutoriels – formation pratique sur poste de travail (OTJ) – listes de contrôle (check-lists) ; - Une information à portée de quelques clics en cas de doute (cela permet de développer le niveau de confiance de l'opérateur pour qu'il fasse bien du premier coup).

Conclusion

Le personnel sélectionné pour travailler à la préparation d'un produit stérile doit être soigné, ordonné, et fiable. Ils doivent être en bonne santé et ne pas souffrir d'affections dermatologiques susceptibles d'avoir un impact sur leur santé. S'ils présentent les symptômes d'un rhume, d'allergies ou d'une maladie similaire, ils ne devraient pas être autorisés à se rendre dans la zone aseptique jusqu'à ce que leur rétablissement soit complet.

Cependant, une personne en bonne santé ayant la meilleure hygiène personnelle perd quand même un grand nombre de particules viables et non viables des surfaces corporelles. Ce phénomène naturel crée des problèmes permanents lorsque le personnel est présent dans les salles blanches ; une formation efficace et le port de la tenue appropriée réduit les risques, mais sans les éliminer complètement.

Pour accéder à une ZAC, le personnel doit scrupuleusement observer certaines normes d'hygiène, d'habillage et de comportement. La formation des personnels travaillant dans cet environnement, qu'elle soit initiale ou continue, est un enjeu essentiel afin d'assurer une maîtrise de la contamination. Ces formations devraient donc permettre d'éduquer les collaborateurs à prévenir les contaminations d'origine humaine. Il est également

impératif d'investir dans la sensibilisation et la culture de la responsabilité individuelle pour minimiser les erreurs humaines.

Les technologies et les procédures de pointe sont essentielles, mais elles doivent être complétées par une approche holistique qui intègre la dimension humaine. Les entreprises et les organisations doivent promouvoir une culture de la qualité, où chaque individu comprend l'impact de ses actions sur la sécurité et l'efficacité des produits stériles.

En conclusion, la prévention de la contamination des produits stériles repose sur une combinaison équilibrée de technologies avancées et de comportements humains responsables. Les efforts pour minimiser la contamination doivent être intégrés à tous les niveaux, de la conception des installations aux pratiques quotidiennes des professionnels, afin d'assurer la qualité et la sécurité des produits stériles.

Table des tableaux

Tableau 1. Classification des formes stériles selon la Pharmacopée Européenne (6).....	3
Tableau 2. Limites des particules non visibles (8).....	5
Tableau 3. Nombre maximal autorisé de particules d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm (11) (9).	7
Tableau 4. Nombre maximal autorisé d'UFC (11) (9).....	7
Tableau 5. Exemples d'opérations de fabrication de produits stérilisés dans leur récipient final, qui doivent être effectuées dans des classes différentes (9).....	8
Tableau 6. Taux de renouvellement horaire conseillé (FDA 2004) (11).	8
Tableau 7. Résumé du comportement des particules en fonction de leur taille (23).....	16
Tableau 8. Résumé des sources de contamination et leurs moyens de prévention (25).	20
Tableau 9. Exemple du nombre de bactéries retrouvées sur différentes localisations sur le corps humain (23).	21
Tableau 10. Exemples du nombre de particules émises lors de la parole, toux et éternuement (29).	22
Tableau 11. Nombre de particules libérées en fonction des différents types de maquillage.	22
Tableau 12. Tableau représentant les trois méthodes de formation les plus répandues (56).	44
Tableau 13. Tableau présentant un résumé des types d'évaluation des formations (56).	45
Tableau 14. Résumé de l'exercice QQOQCP.	60
Tableau 15. Tableau regroupant les différentes actions à mettre en place.....	73
Tableau 16. Tableau résumant les différents types de formation et leurs répartitions.....	76
Tableau 17. Tableau résumant la situation en amont et en aval de la transformation du système documentaire et de formation.	84

Table des illustrations

Figure 1. Schéma général représentant les différentes parties traitées dans cette thèse et les liens entre elles..	1
Figure 2. Schéma représentatif des classes ZAC et les différences de pression (9).....	9
Figure 3. Schéma représentant des exemples d'emplacement de SAS en ZAC (9).	10
Figure 4. Proportion des principaux motifs de rappels de la FDA en pourcentages et par catégorie de médicament (12).	12
Figure 5. Proportion des motifs de retraits de lots publiés par la FDA de 2017 à 2022 d'après (13).	13
Figure 6. Schéma représentant les deux dimensions prises en compte pour la détermination de la taille des particules selon les deux méthodes énumérées (21).....	15
Figure 7. Schéma représentant la classification des particules selon leur taille (22).	15
Figure 8. Schéma illustrant les formes de particules fondamentales pouvant être retrouvées en ZAC (21).	16
Figure 9. Schéma représentant la structure générale d'une bactérie (16).	17
Figure 10. Schéma représentant la structure d'un virion (18).	18
Figure 11. Tableau représentant les quatre groupes principaux de champignons (18).	19
Figure 12. Image résumant les sources de contamination sur le corps humain ainsi que les solutions apportées à travers l'habillage (34).	25
Figure 13. Arbre de famille des AAP (44).	28
Figure 14. Schéma représentant une salle propre à flux turbulent (type de flux adapté aux classes ISO 6 à ISO 9) (37).	29
Figure 15. Salle propre à flux unidirectionnel (type de flux adapté aux classes ISO 5 et inférieures) (37).	29
Figure 16. Schéma d'un RABs passif (41).	31
Figure 17. Schéma d'un RABs actif (41).	31
Figure 18. Schéma d'un RABs fermé (40).	32
Figure 19. Représentation conceptuelle d'une ventilation optimisée (53).	33
Figure 20. Photo d'un isolateur SKAN (46).....	34
Figure 21. Schéma d'un isolateur (47).	34
Figure 22. Etude comparative RABs VS Isolateur (29).	35
Figure 23. Schéma présentant la pyramide d'un système documentaire. Adapté de (51).....	37
Figure 24. Schéma représentatif des différents outils de simulation (58).	49
Figure 25. Schéma représentatif des étapes de fabrication de vaccins.	54
Figure 26. Schéma du déroulement de la filtration des échantillons et incubation des deux milieux de cultures.	55
Figure 27. Schéma de la structure de l'isolateur du QC.	56
Figure 28. Photo montrant deux canisters avec milieu de culture FTM (milieu Thioglycolate) trouble.	58
Figure 29. Schéma représentatif du déroulement de la méthode DMAIC (66).	59
Figure 30. À droite, une photo de l'isolateur et à gauche, le plan de la salle 413 et les zones qui l'entourent... .	61
Figure 31. Cartographie des différentes étapes de la préparation de l'isolateur.....	62
Figure 32. Photo du technicien effectuant le nettoyage du matériel (flacon d'un milieu de culture).	62
Figure 33. Photo du technicien effectuant le nettoyage/désinfection de l'isolateur.....	62
Figure 34. Photo du technicien effectuant le contrôle d'intégrité du gant de l'isolateur.	63

Figure 35. Photo du technicien effectuant le chargement de l'isolateur.	63
Figure 36. Photo du technicien effectuant la pose de l'érecteur de gant.	63
Figure 37. Cartographie des différentes étapes de réalisation des tests de stérilité sous isolateur.	64
Figure 38. L'étape du dépôt de la gélose sur son support.	64
Figure 39. La sonde Climet à l'intérieur de l'isolateur.	64
Figure 40. L'étape de trempage d'un gant dans l'eau peptonnée.	65
Figure 41. L'étape de filtration à l'aide du kit de filtration et de la pompe.	65
Figure 42. Graphe Time Serie Plot appliquée lors de la phase MESURER.	66
Figure 43. Ligne du temps représentant les activités ayant eu lieu avant et après l'occurrence de la contamination.	67
Figure 44. Photo de l'intérieur de l'isolateur du QC.	68
Figure 45. La photo à gauche montre l'étape de fermeture de la porte de l'isolateur, la photo à droite montre le contact des gants de l'isolateur avec les différents éléments de la face externe de l'isolateur.	68
Figure 46 Photo de l'intérieur de l'isolateur du QC	68
Figure 47. Photo du technicien effectuant la désinfection de l'intérieur de l'isolateur.	68
Figure 48. Photo prise lors du nettoyage et désinfection du matériel.	69
Figure 49. Résultat de l'exercice du diagramme de cause à effet.	70
Figure 50. Schéma résumant l'exercice du 5 pourquoi.	71
Figure 51. Photos avant et après représentant les actions mises en place.	74
Figure 52. Cartographie simplifiée des processus.	80
Figure 53. Exemple de cartographie : Processus « Préparer les matériels ».	81

ANNEXES

Annexe 1

Proportions des motifs de retraits de lots publiés par la FDA de 2017 à 2022 (13).

Motif	Nombre de rappels de lot	Pourcentage
Présence de particules	29	26,6 %
Assurance de stérilité	37	33,9 %
Cross contamination	2	1,8 %
Autre	41	37,6 %
Total	109	-

Bibliographie

1. RIGOULOT A. Remote investigations, an option in the health crisis. LaVague. 2022, 71, 48-50. Disponible sur : <https://www.a3p.org/en/remote-investigations-option-health-crisis/>.
2. Affairs O of R. Sterile Drug Substance Manufacturers (7/94). FDA. 2022 [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/sterile-drug-substance-manufacturers-794>
3. BERBARI G. Visual Inspection: Main findings of ANSM Inspections. LaVague. 2020. (67). 15-18. Disponible sur : <https://www.a3p.org/en/visual-inspection-anasm/>
4. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance. 2022. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
5. ISO/TS 11139 :2006(fr), Stérilisation des produits de santé — Vocabulaire. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:11139:ed-2:v1:fr>
6. FDA -Compliance program guidance manual - Chapter 56. Sterile drug process inspections. 2015. 1-38. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/75174/download>
7. Akers MJ. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality. 1^{er} éd. CRC Press ; 2016, Boca Raton [cité 9 févr 2023]. 516 p. Disponible sur : <https://www.taylorfrancis.com/books/9781420020564>
8. Pharmacopée européenne. Contamination particulaire : particules non visibles (chapitre 2.9.19). 2019. 11^{ème} éd. P 410- 413.
9. Canada S. Annexe 1 des Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication - Fabrication de médicaments stériles (GUI-0119) [Internet]. 6 février 2018 [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/annexe-1-lignes-directrices-fabrication-medicaments-steriles-0119/document.html>
10. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication. Ligne Directrice 1 : Fabrication de Médicaments stériles. Août 2023. P 254-271.
11. Eaton T. Pharmaceutical Cleanroom Classification using ISO 14644-1 and the EU GGMP. Annex 1. Part 1: Testing Rationale. European journal of parenteral & pharmaceutical sciences. 2020. Volume 24. N° 4, 11 p Disponible sur : <https://doi.org/10.37521/ejpps.24401>
12. Examining FDA Drug Recalls & Adverse Reactions | Laguna Treatment [Internet]. Laguna Treatment Hospital. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: <https://lagunatreatment.com/addiction-research/fda-drug-recalls/>
13. Hall K, Stewart T, Chang J, Freeman MK. Characteristics of FDA drug recalls: A 30-month analysis. Am J Health Syst Pharm. 2016;73(4):235-240.
14. A3P/AFI Survey on Sampling & Testing Practices In-Process [Internet]. LaVague. 2022. 74, 24-30. Disponible sur : <https://www.a3p.org/a3p-afi-survey-on-sampling-testing-practices-for-in-process-pre-filtration-bioburden-for-sterile-products/>
15. Borm PJA. Particle Toxicology: From Coal Mining to Nanotechnology. Inhalation Toxicology. 2002;14(3):311-324.

16. Microbiology and Immunology - Important Questions Answers, Question Paper, Lecture Notes, Study Material [Internet]. BrainKart. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur : https://www.brainkart.com/subject/Microbiology-and-Immunology_246/
17. Watson J, Cogan L. Chapitre 24. Production de produits stériles. In Pharmacy Practice. 6^{ème} éd. Grande Bretagne. Elsevier - Health Sciences Division ; 2019. P 239- 320.
18. S.Chauda Parija. Section 3. Bactériologie. In Manuel de Microbiologie et immunologie. 2^{ème} éd. Paris. Elsevier. 2012. 641 P. Disponible sur : https://www.academia.edu/33033502/MICROBIOLOGY_and_IMMUNOLOGY_pdf Idem
19. CISMeF. Contamination de médicament - CISMEF [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.cismef.org/page/contamination-de-medicament>
20. Pharmacopée Européenne. Préparations parentérales. 2021. 11^{ème} éd. P 988- 990.
21. Lieberman A. Contamination Control and Cleanrooms [Internet]. [cité 12 juin 2022] . Disponible sur : <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4684-6512-9>
22. Airparif. Les particules | Airparif [Internet]. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.airparif.asso.fr/les-particules>
23. Cappelle C. Maîtrise de la contamination dans un secteur de remplissage aseptique. Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Caen Normandie, Caen, 2017, 106 P.
24. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Solutions pour perfusion intraveineuse - Macopharma - Rappel de lots - [Internet]. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Solutions-pour-perfusion-intraveineuse-Macopharma-Rappel-de-lots2>
25. ASPEC: Association pour la prévention et l'étude de la contamination. Avril 2018 [Internet]. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.aspec.fr/l-association/qui-sommes-nous.htm>
26. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations en matière de validation et de contrôle de l'environnement au sein des banques et structures intermédiaires de matériel corporel humain. [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.health.belgium.be/fr>.
27. F. Laban, Bonnes Pratiques et maîtrise du comportement en zone aseptique. La Vague, 2012. 35, 8-9
28. Y. Rossetto. Groupement Industries Pharmaceutiques Région Centre. p41. Pharmacotechnie industrielle. IMT édition, Tours, 1998. P 166- 168.
29. Peccave A. Analyse comparative des technologies « isolateur » et « RABS » (Restricted Access Barrier System) dans le cadre de la répartition aseptique dans le cadre de la répartition aseptique. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Rouen, Rouen, 2014. 103 P.
31. Dia A. Microbiome Cutané Physiologique et Pathologique : Etude du Marché Français des Solutions Cosmétiques. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Bordeaux. Bordeaux. 2021, Thèse N° 138, 83 P.
32. Teyssou R. JL. Koeck. Y. Buisson. La flore cutanée. Revue Française des Laboratoires. Elsevier Masson SAS. 1997. 291. P 49-55. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/s0338-9898\(97\)80114-x](https://doi.org/10.1016/s0338-9898(97)80114-x). Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0338989780114X?token=83DBCC4AC8C45200F8C2CB9B9F07577FA48C71C47D80A9F8FDCF498D462CE3BE38BB218E90D4C3FDB81CD40205CCA0B5&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230209163518>
33. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication. Partie 1, Chapitre 2 « PERSONNEL ». 2023. P 21-25.

34. Sandle, T. Application de la surveillance spectrophotométrique aux évaluations des risques dans les salles blanches biopharmaceutiques. *Clean Air and Containment Review*. 2014,20, 22-25.
35. Guide de l'ultra-propreté 2008 - 2009. 6^{ème} éd. BCMI. 2008. Neuilly-sur-Seine, 318 p.
36. J. Akers. et J. Agalloco. Une approche plus rationnelle de la fabrication de produits stériles. *Pharmaceutical Technology*. 2012, 36, (5), 48-50.
37. Le site de l'Ultra-Propreté. Salles propres [Internet]. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/technologies/salles-propres.html>
38. Les flux d'air en zone propre [Internet]. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/2003/74flux.htm>
39. Lysfjord J. ISPE Definition: Restricted Access Barrier Systems (RABS) for Aseptic Processing. 2005, 25, (6), 3.
40. Rauschnabel J. The advantages of restricted-access barrier systems. *Technologie pharmaceutique*. 2007; 31:80-92.
41. G. Farquharson. Restricted Access Barrier Systems & Isolators. 2017 National GMP & Validation Forum. 2017. Disponible sur: <https://www.pharmout.net/wp-content/uploads/2018/02/NGVF-2017-Sterile-Masterclass-04-RABS-and-Isolators-2017-07-10.pdf>
42. Lysfjord J. Current Aseptic Processing Trends with the Use of Isolators and RABS. *BioPharm International*. 2013, 26, (9).
43. Zimmermann J. Best Practices for Restricted Access Barrier Systems - RABS maximize product control but minimize operator interaction, *BioPharm International*, 2013, 26,36-37.
44. JP. Agalloco. Thinking Inside the Box: The Application of Isolation Technology for Aseptic Processing. *Pharmaceutical Technology*. 2006. 2.
45. Le site de l'Ultra-Propre. Les isolateurs. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/technologies/isolateurs.html>
46. SKAN. Isolateur de production pour remplissage aseptique. ITS SA science et médicale. [Internet]. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: https://products.its-sciencemedical.com/production-isolator-for-filling-lines-376/production-isolator-for-filling-lines_327
47. Isolateur type A by Skan | MedicalExpo [Internet]. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.medicalexpo.fr/prod/skan/product-80608-685784.html>
48. Scheme PIC operation. Isolators used for aseptic processing and sterility testing. PI; 2007.
49. F. Barbe, A. Boboc. Intégration de la réalité virtuelle dans une formation à distance en contexte de crise sanitaire : étude de l'hybridation d'un parcours de formation. 2022, 11, 57-74.
50. ANSM - BPF chapitre 4 « Documentation » : Documentation BPF nécessaire. Août 2023. P 30-37.
51. Patel KT, Chotai NP. Documentation and Records: Harmonized GMP Requirements. *Journal of Young Pharmacists*, 2011, 3(2),138-50.
52. EMA. Good-manufacturing-practice-analysis-regulatory-inspection-findings-centralised-procedure. 2007. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/good-manufacturing-practice-analysis-regulatory-inspection-findings-centralised-procedure_en.pdf

53. Unger B. An Analysis Of MHRA's Latest Annual GMP Inspection Deficiencies Report [Internet]. Validant. 2021 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.validant.com/an-analysis-of-mhras-latest-annual-gmp-inspection-deficiencies-report/>
54. D. Hammouche. Le Lean management appliqué à la documentation opérationnelle dans une unité de production pharmaceutique, Thèse de doctorat en pharmacie. Aix Marseille Université. Marseille, 2017,131 P. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01528496v1>
55. INSEE. Définition - Formation professionnelle | Insee [Internet] 2019. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c2144>
56. Denami M. Un Serious Game pour le développement des compétences professionnelles des opérateurs en zone aseptique : définition d'un modèle holistique de conception et études d'usage. Thèse de docteur. Spécialité : sciences de l'éducation. Université de Strasbourg. Strasbourg, 2016. 372 P.
57. Depardieu O. Why training at work is a loss of time... For Now! The Modern Instruction Revolution in Our Companies. 2017. 115 P.
58. Garnier A., Vanherp R., Bonnabry P., Bouchoud L. Utilisation de la simulation pour l'enseignement des technologies pharmaceutiques hospitalières : une revue systématique. Journal Européen de Pharmacie Hospitalière 2023, 30, 70-76.
59. Labquest virtual reality simulator | Khawa Technology | Quality web development [Internet]. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://khawa.tech/case-studies/06-labquest-simulator/>
60. Rodier S, Moine M, Beau F., Nicoulaud J.C., Colombe M., Noyer V., Jourdan N., Divanon F., Bobay-Madic A. SIMU 360°: the first french digital cytotoxic preparation unit developed in virtual tour for staff training. Scribd. [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: https://fr.scribd.com/embeds/360702996/content?start_page=1&view_mode=slideshow&access_key=key-ZOctL6evvYg0i2cTqibZ&show_recommendations=true
61. Isanhart CM, McCall KL, Kretschmer D, Grimes BA. Parenterals Laboratory Course to Reduce Microbial Contamination Rates in Media Fill Tests Performed by Pharmacy Students. Am J Pharm Educ. 2008, 72(2),27.
62. Kincaid JP, Hamilton R, Tarr RW, Sangani H. Simulation in Education and Training. In : Obaidat MS, Papadimitriou GI, éditeurs. Boston, MA: Springer US; 2003. 437-56. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9218-5_19.
63. Gérard FM. L'évaluation de l'efficacité d'une formation. Gestion, 2003. Vol 20, 3^{ème} éd. 13-33.
64. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication. Partie 1, Chapitre 5 « PRODUCTION ». Août 2023. P 38-47.
65. Elston MJ, Dupaix JP, Opanova MI, Atkinson RE. Cutibacterium acnes (formerly *Propriionibacterium acnes*) and Shoulder Surgery. Hawaii J Health Soc Welf. 2019,78 (11 Suppl 2),3-5.
66. Legrand A. La méthode D.M.A.I.C. en gestion de projet : qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Kiwili. 2019 [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.kiwili.com/fr/Blog/post/methode-dmaic-gestion-de-projet-explication/>
67. Shi ZY, Huang PH, Chen YC, Huang HM, Chen YF, Chen IC, et al. Sustaining Improvements of Surgical Site Infections by Six Sigma DMAIC Approach. Healthcare (Basel). 2022, 10(11),2291.
68. Cryer JD, Chan KS. Time Series Analysis. New York, NY: Springer; 2008. 2^{ème} éd. 491 P. (Casella G, Fienberg S, Okin I. Springer Texts in Statistics).

69. QUI SOMMES-NOUS? - Sinfony [Internet]. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sinfony.eu/qui-sommes-nous/>
70. Trouillard A, Gillois A, Tournayre V, Barrans MA, Boix S, Vidal JR. [ISO 9001 quality approach in Sterilization Unit and developing the skills of agents: Contribution of a multi-support, transdisciplinary and multi-professional training plan]. Ann Pharm Fr. 2022, 80(1),67-75.
71. European Medicines Agency. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. 2019. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015. 25 P. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container-scientific-guideline>

BENBELKACEM SONIA

Maîtrise de la contamination particulaire dans un environnement de production de médicaments stériles

RÉSUMÉ

Chaque année, les rappels de produits pharmaceutiques stériles dus à la contamination sont les plus fréquents. Parmi les sources potentielles de contamination microbiologiques et particulières, le personnel est la principale cause. Par conséquent, toutes les mesures pour réduire l'intervention de l'homme améliorera l'assurance de la stérilité des produits fabriqués.

La solution ultime pour éliminer ce problème majeur est de supprimer tout contact de l'opérationnel avec le produit en cours de fabrication, c'est ce que vise l'avènement de plusieurs technologies barrières tels que les isolateurs.

Néanmoins, la présence du personnel et son intervention demeure nécessaire, c'est pour cela que le contrôle de la contamination par le personnel restera le plus grand défi à relever pour garantir la qualité des médicaments stériles.

Mots-clés : contamination particulaire, production aseptique, formation, simulation, réalité virtuelle, procédures, technologies de barrière.

ABSTRACT

On a yearly basis, product recalls due to contamination are one of the most prevalent of all product recall types. Among the potential sources of microbiological and particulate contamination, personnel are the worst offenders. Therefore, anything that can be done to reduce their involvement will improve the sterility assurance of the manufactured products.

Indeed, the ultimate solution to eliminate this major challenge is to completely remove all contact of the operational staff with the product being processed, which is what the advent of several barrier technologies such as isolators is all about.

Nevertheless, the presence of personnel and their intervention remains necessary, which is why the control of contamination by personnel will remain the greatest challenge to guarantee the quality of sterile drugs.

Keywords: particulate contamination, aseptic production process, training, simulation, virtual reality, procedures, barrier technologies.