

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2021**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 Septembre 2021 à POITIERS

Par Monsieur Clément RAZÉ

Né le 30/08/1995

**Le bionettoyage : un exemple de maîtrise de la contamination des zones à  
atmosphère contrôlée**

Composition du jury :

Président : Monsieur Nicolas GREGOIRE, Docteur en pharmacie, Maître de conférences en pharmacologie

Membres : Madame Amélie MEUNIER, Docteur en pharmacie

Directeurs de thèse :

Monsieur Jean-Christophe OLIVIER, Docteur en pharmacie, professeur en galénique

Madame Patricia RICATEAU, Responsable amélioration continue



## PHARMACIE

### Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

### Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### A.T.E.R. (attaché temporaire

#### d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

### Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

## Remerciements

*A Monsieur Jean-Christophe OLIVIER, d'avoir accepté d'être mon co-directeur de thèse.*

*A Patricia RICATEAU, mon co-directeur de thèse, et maître d'apprentissage de m'avoir accompagné tout au long de ma formation au sein de la société DELPHARM TOURS. Merci de ta pédagogie et de ton temps passé.*

*A la société DELPHARM TOURS, de m'avoir accueilli et permis de pouvoir évoluer sereinement.*

*Aux membres du jury.*

*A mes enseignants et professeurs, de m'avoir transmis leur savoir.*

*A Edwin, Walid, Romain, et la promotion du TMPP pour cette année passée à vos côtés.*

*A Nathan, Gabriel, Grégoire, Léo, Thibaud, mes amis depuis des années, pour les bons moments passés et de m'avoir soutenu tout au long de ces études. Merci les gars.*

*A Jacky, Isabelle, et toute la famille POL d'avoir été présents et de m'avoir toujours soutenu.*

*A Marie-Jo, Christophe, Mélanie, Marine, merci de m'avoir épaulé tout au long de ces années.*

*A Patricia, David, Laurent, Sarah, Léa, Mickaël, d'avoir toujours été présents et de m'avoir apportés votre soutien tout au long de ces années. Merci pour tout.*

*A Papy Robert et Mamouchka, depuis là-haut.*

*A Papy René et Mamie Josiane, de m'accompagner depuis toujours. Le petit est devenu grand.*

*A Justine, d'avoir été à mes côtés, d'avoir été présente dans les bons et les mauvais moments. De toujours avoir été un soutien. Merci pour tout.*

*A mes « frères », Antoine et Julien, d'être là depuis toujours, et d'être à mes côtés. Merci pour tout. Je vous aime.*

*A mes parents, Maman, Papa, le « fiston » a bien grandi. Merci de m'avoir transmis toutes ces valeurs. Merci de m'avoir toujours soutenu, et permis d'être ce que je suis aujourd'hui. A papa, qui depuis là-haut, qui, j'en suis sûr, est fier de son fils. Je vous aime.*

*A mon père...*

# Table des matières

Professeurs .....	3
Maîtres de Conférences .....	3
Maîtres de Conférences Associés - officine .....	3
A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche) .....	3
Enseignants d'anglais .....	3
Liste des figures .....	10
Liste des tableaux .....	11
Glossaire.....	12
Introduction .....	13
Partie 1.....	14
Maitrise de la contamination des zones à atmosphère contrôlée .....	14
1. La contamination des zones à atmosphère contrôlée .....	15
1.1. Définition d'une zone à atmosphère contrôlée .....	15
1.2. Définition de la contamination .....	17
1.3. Les différents types de contamination .....	18
1.3.1. Contamination particulaire .....	18
1.3.2. Contamination microbienne .....	19
1.3.3. Contamination chimique .....	22
1.3.4. Contamination croisée.....	22
2. Les différentes sources et moyens de prévention de la contamination : Analyse 5M .....	24
2.1. Matière.....	25
2.2. Matériel.....	26
2.3. Méthode .....	26
2.4. Milieu.....	27
2.5. Main d'œuvre .....	28
3. Les moyens de prévention de la contamination .....	31

3.1.	Comportement en ZAC .....	31
3.2.	L’habillage.....	32
3.3.	Les vestiaires .....	34
3.4.	Le suremballage.....	35
3.5.	Les surpressions.....	35
3.6.	Etanchéité .....	36
3.7.	Le traitement d’air .....	36
3.8.	Température et humidité.....	37
3.9.	Stérilisation.....	37
3.9.1	La stérilisation par la chaleur .....	39
3.9.2	La filtration stérilisante .....	40
3.10.	Maintenance préventive .....	40
3.11.	Le bionettoyage.....	41
Partie 2 : .....		42
Le bionettoyage .....		42
1.	Définition du bionettoyage .....	43
2.	Réglementation.....	43
3.	Les étapes du bionettoyage .....	44
3.1.	Elimination des déchets visibles.....	45
3.2.	Dépoussiérage.....	45
3.3.	Nettoyage des résidus de production et/ou de nettoyage.....	46
3.4.	Désinfection.....	47
3.5.	Désinfection des surfaces par voie aérienne.....	47
4.	Les produits du bionettoyage .....	48
4.1.	L’action des produits de nettoyage .....	48
4.1.1.	Le mouillage .....	48
4.1.2.	Le déplacement de la souillure .....	49

4.1.3.	L'anti-redéposition.....	49
4.2.	Le choix des produits.....	49
4.2.1.	Détergent .....	50
4.2.2.	Détergent-Désinfectants .....	52
4.2.3.	Les biocides désinfectants.....	53
4.2.4.	Les sporicides.....	55
4.3.	L'alternance des produits.....	55
4.4.	Le matériel de bionettoyage .....	55
4.5.	La méthodologie du bionettoyage .....	57
5.	Mise en place de protocoles de bionettoyage.....	59
5.1.	Rédaction des protocoles .....	60
5.2.	Formation des opérateurs.....	61
5.2.1.	Formation théorique .....	61
5.2.2.	Formation pratique .....	62
5.3.	Suivi de la mise en place .....	62
	Conclusion.....	63
	Bibliographie.....	65
	Annexes.....	67
	Résumé.....	71
	Serment de Galien .....	72

## Liste des figures

Figure 1 : Ampoule col bombé.....	18
Figure 2 : Diagramme d'Ishikawa .....	24
Figure 3 : Flore bactérienne de l'Homme .....	28
Figure 4 : Emission de particules en fonction de l'activité.....	29
Figure 5 : Habillage en zone de répartition aseptique (A/B) <sup>9</sup> .....	34
Figure 6 : Courbe de stérilisation .....	38
Figure 7 : Diagramme du type de détergent en fonction de la nature de la souillure .....	49
Figure 8 : Schéma d'une micelle .....	50
Figure 9 : Schéma d'une zone de remplissage. Les numéros indiquent l'ordre de passage du bionettoyage .....	58
Figure 10 : Geste de la godille .....	58
Figure 11 : Cycle de production incluant l'étape de bionettoyage dans le cas des petites et moyennes séries.....	60

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Classes environnementales en fonction des opérations réalisées pour les produits stérilisés dans leur récipient final .....	15
Tableau 2 : Classes environnementales en fonction des opérations réalisées pour les préparations aseptiques .....	16
Tableau 3 : Limites de contamination particulaire en fonction de la classe environnementale2 .....	16
Tableau 5 : Limites recommandées de contamination microbiologique en fonction de la classe environnementale <sup>3</sup> .....	17
Tableau 6 : Principaux biocides désinfectants .....	53
Tableau 7 : Propriété des biocides désinfectants.....	54

## **Glossaire**

**CTA** : Centrale de Traitement d'Air

**HEPA**: High Efficiency Particulate Air

**MFT**: Media Fill Test

**NAS** : Niveau d'Assurance de Stérilité

**NEP** : Nettoyage En Place

**QbD**: Quality by Design

**RABS**: Restricted Access Barrier System

**SEP** : Stérilisation En Place

**TRA** : Test de Remplissage Aseptique

**ZAC** : Zone à Atmosphère Contrôlée

## **Introduction**

Les préparations injectables sont des préparations stériles. Elles sont apyrogènes, dépourvues de particule et exemptes de microorganisme. Ces caractéristiques sont indispensables pour la sécurité et la qualité de ces médicaments. Toutes les étapes du processus de fabrication doivent donc être maîtrisées afin d'obtenir un produit présentant ces caractéristiques. Cette maîtrise de la contamination est le cœur de la production des produits stériles. Toutes les étapes de la fabrication doivent donc tendre à obtenir un produit sûr et efficace pour le patient.

Pour cela, la répartition des préparations injectables se fait dans des zones à atmosphère contrôlée, ou ZAC. Ces dernières permettent de maîtriser l'environnement de production et la contamination qui peut en découler. En effet, il existe plusieurs sources de contamination dont l'origine principale est l'activité humaine.

Nous verrons, au travers de cette thèse, qu'il existe plusieurs moyens de maîtriser cette contamination, dont le bionettoyage, une étape obligatoire lors de la fabrication d'un médicament stérile injectable.

La partie 1 abordera la maîtrise de la contamination des zones à atmosphère contrôlée dans sa globalité en analysant les différentes sources de contamination grâce à une analyse 5M. Cela permettra de mettre en évidence les moyens de prévention qui en découlent.

La partie 2 traitera de façon plus spécifique le bionettoyage. Nous verrons alors en quoi cette étape de la production consiste et dans quelle mesure celle-ci fait partie intégrante d'un cycle de production. Son déploiement sur les lignes de remplissage sera également traité dans un contexte de fabrication d'ampoules injectables. En effet, le bionettoyage, partie intégrante d'un cycle de production, est une étape indispensable à la mise ou remise en conformité de la zone de production. Il permet de lutter contre tous les types de contamination mais peut cependant devenir contaminant s'il n'est pas maîtrisé. Sa parfaite maîtrise est donc obligatoire.

## **Partie 1**

### **Maitrise de la contamination des zones à atmosphère contrôlée**

## 1. La contamination des zones à atmosphère contrôlée

La fabrication des préparations injectables se fait dans des zones à atmosphère contrôlée. Ces dernières permettent de limiter la contamination pouvant impacter le produit. La stérilité de chaque unité produite ne pouvant être contrôlée, la maîtrise de la contamination de l'environnement permettra de garantir l'assurance de stérilité. Dans cette partie seront présentés les sources et les moyens de prévention de ces contaminations en zone à atmosphère contrôlée.

### 1.1. Définition d'une zone à atmosphère contrôlée

La production des préparations injectables se fait dans des zones dite « Zones à atmosphère contrôlée » (ZAC). Selon la norme ISO 14644-1, une ZAC est définie comme une salle dans lesquelles « la concentration en nombre de particules en suspension dans l'air est maîtrisée et classée, et qui est construite de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce ». De plus, la contamination microbiologique est également à suivre dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de préparations injectables.

Il existe trois types de préparations : les produits stérilisés dans leur récipient final, les produits stériles obtenus par préparation et répartition aseptique, et les produits stériles obtenus par filtration stérilisante puis répartis de façon aseptique. Les opérations sur ces produits seront à réaliser dans des classes environnementales précises (voir tableaux 1 et 2 ci-dessous)<sup>1</sup>.

*Tableau 1 : Classes environnementales en fonction des opérations réalisées pour les produits stérilisés dans leur récipient final*

Classe	Opérations sur des produits stérilisés dans leur récipient final (voir paragraphes 28 -30)
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage.

Tableau 2 : Classes environnementales en fonction des opérations réalisées pour les préparations aseptiques

Classe	Opérations sur des préparations aseptiques (voir paragraphe 31-35)
A	Préparation et remplissage aseptiques.
C	Préparation de solutions destinées à être filtrées.
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

Comme on peut le voir dans les 2 tableaux ci-dessus, il existe quatre classes environnementales identifiées de A à D. Le choix de la classe est défini en fonction de l'activité à réaliser dans la zone de production pour la production de produits stérilisés dans leur récipient final (Tableau 1) ou pour la préparation aseptique (Tableau 2). Une fois l'activité à réaliser définie, une classe environnementale lui est associée, avec des paramètres de niveau de contamination à respecter afin de justifier de cette classe. Ces paramètres sont la contamination particulaire (Tableau 3) et la contamination microbiologique (Tableau 4). Cette classification dépend également de l'état d'activité de la zone (repos ou activité).

Tableau 3 : Limites de contamination particulaire en fonction de la classe environnementale<sup>2</sup>

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Tableau 4 : Limites recommandées de contamination microbiologique en fonction de la classe environnementale<sup>3</sup>

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

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

(b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures.

L'objectif est donc de maîtriser les sources de contamination particulière et de contamination microbiologique afin de pouvoir justifier d'une classe environnementale.

## 1.2. Définition de la contamination

La « contamination », qu'elle soit particulière ou microbiologique, devient alors l'élément central à prendre en compte dans les ZAC. Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, ou BPF, la contamination est la présence d'un élément indésirable visible, ou invisible dans un produit, un fluide, une surface ou dans un espace protégé. Elle peut avoir lieu pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement, le stockage, ou encore le transport.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons aux contaminations chimiques, particulières, croisées, et microbiologiques qui peuvent avoir lieu lors du remplissage stérile d'ampoules, en condition aseptique, et non aseptique.

### 1.3. Les différents types de contamination

Une multitude d'éléments peuvent induire la contamination de la préparation répartie. Il peut s'agir de particules, viables (microorganismes) ou non viables (particules), et/ou de résidus chimiques. La contamination croisée intervient également dans la contamination du produit réparti.

#### 1.3.1. Contamination particulaire

On entend par contamination particulaire toute introduction dans la préparation répartie d'une particule inerte au cours du processus de fabrication. La contamination particulaire peut être une source de contamination importante dans les zones de répartition d'ampoules.

Dans le cas de la répartition d'ampoules, le processus peut engendrer la génération de particules de verre. Par exemple, lors de l'utilisation d'ampoules dites « col bombé » (figure 1), le poste d'ouverture est particulièrement critique. L'ouverture se fait grâce à des chalumeaux venant percer le sommet de l'ampoule. Cette étape d'ouverture peut engendrer des particules ou de fil de verre si les réglages ne sont pas optimaux.



*Figure 1 : Ampoule col bombé*

On peut regrouper sous le terme de contaminant particulaire, toute particule ou amas de particules de composition physico-chimique variée. Des seuils limites en fonction de la taille, 0,5µm et 5µm, sont spécifiés (Tableau 3). Les particules peuvent être de formes diverses, mais on les assimile à des sphères de volume plus ou moins élevé en fonction de leur taille. Leurs origines sont très variées. On pourra avoir par exemple des particules de verre comme indiqué précédemment, des particules de peau humaine, ou encore des particules liées au fonctionnement de la machine.

La limite de visibilité de particules, à l'œil nu, est de 50 µm à la lumière ambiante. Sous lumière intense, l'œil humain est capable de voir une particule jusqu'à 30 µm<sup>4</sup>. La difficulté de lutter contre ce type de contamination réside dans le fait que la plupart des particules retrouvées en ZAC sont invisibles. Il est donc impossible pour un technicien de production évoluant en zone classée de déterminer la présence ou non de particules dans l'environnement. Cependant un monitoring environnemental pourra donner en temps réel un comptage particulaire. Un système d'alarme permettra alors d'être alerté en cas de dépassement du seuil d'alerte.

Le comportement de ces particules dépend de leur taille. Plus une particule est grande, plus elle sédimente rapidement. En dessous de 50 µm, elles resteront en suspensions dans l'air<sup>5</sup>. Ces contaminants particuliers sont inertes, c'est-à-dire non viables. Cependant, ils peuvent servir de véhicule à des particules viables (microorganismes) et entraîner leur dissémination dans tout l'environnement du fait de leur suspension dans l'air. Lutter contre la contamination particulaire est indispensable pour réduire la contamination microbiologique indirecte qui peut en découler.

### **1.3.2. Contamination microbienne**

La contamination microbienne, ou biocontamination, correspond à la présence dans la préparation et/ou dans l'environnement classé de microorganismes. Il existe trois types de microorganismes contaminants : les bactéries, les virus, et les champignons. Ces contaminants, ou particules viables, ont la capacité de proliférer si les conditions de température, d'humidité, et de présence de nutriments leur sont favorables.

Les microorganismes ne se déplacent pas sous forme libre. Ils ont besoin d'un véhicule (les particules inertes) afin de pouvoir se déplacer. Les contaminations particulières et microbiennes sont donc étroitement liées.

### 1.3.2.1. Les bactéries

La taille des bactéries varie entre quelques dixièmes de microns et 10  $\mu\text{m}$ . Elles sont donc invisibles à l'œil nu. Les bactéries sont présentes dans tous les types de biotope. Elles peuvent provenir du sol, de l'eau, ou encore des organismes vivants. La majorité sont inoffensives et certaines nécessaires à l'organisme. Certaines peuvent être pathogènes, ou le devenir. Chez l'Homme, on les retrouve au niveau du système digestif (digestion) et sur la surface corporelle. Par conséquent, le personnel est un réservoir de bactéries qu'il faut maîtriser.

Les bactéries se présentent sous différentes formes, sphériques, appelées coques, ou allongées, appelées bacilles. La présence d'une paroi permet également de les différencier en deux types de bactéries : les GRAM +, et les GRAM -.

Les microorganismes peuvent évoluer de façon isolée, mais certains ont la capacité, dans des conditions favorables, de s'organiser au sein d'une matrice, et de former un biofilm. Véritable assemblage biologique, hautement organisé, ce dernier est composé d'agrégat de cellules et d'exopolymères organiques et assurent l'adhésion des bactéries aux surfaces et leur protection. Son architecture lui confère une capacité de résistance aux antimicrobiens. Il est donc indispensable de pouvoir anticiper leur formation.

Certaines bactéries, dites sporulantes, sont capables de former des endospores. C'est-à-dire que lorsque les conditions deviennent défavorables, ces bactéries se mettent au repos dans une capsule hautement résistante aux antimicrobiens, aux substances chimiques et à la chaleur. Une fois des conditions favorables retrouvées, elles peuvent de nouveau se multiplier. On retrouve parmi ces dernières les genres *Bacillus* et *Clostridium*<sup>6</sup>.

L'analyse des germes retrouvés lors d'une contamination est primordiale afin d'avoir connaissance des genres pouvant être présents au sein de l'entreprise. On appelle ces derniers les germes « in House ». Leur identification permettra de définir les actions à mettre en œuvre pour les contrôler.

### **1.3.2.2. Les virus**

Un virus est un microorganisme contenant une information génétique protégée, de petite taille (20 à 200nm), capable de pénétrer dans une cellule vivante et de s'y reproduire. Un virus se présente sous deux formes :

- Une forme extracellulaire, ou virion correspondant à une particule virale entière.
- Une forme intracellulaire qui varie en fonction des virus.

Deux éléments structuraux permettront de les catégoriser :

- Le génome viral (ADN ou ARN) et la capside virale (génome + capside = nucléocapside).
- L'enveloppe présente uniquement chez certains virus. On aura donc deux catégories de virus, les virus nus (sans enveloppe) et les virus enveloppés.

Les virus enveloppés sont fragiles, alors que les virus nus, eux, sont plus résistants. Cela aura des conséquences sur leur mode de transmission. Les virus enveloppés seront transmis par des contacts rapprochés (distance de moins de 1 m), alors que les virus nus seront transmis par contacts rapprochés et contacts indirects puisque résistants durant un temps prolongé sur une surface contaminée.

### **1.3.2.3. Les champignons**

Les champignons sont des organismes uni-ou pluricellulaires, eucaryotes, de taille variée. On retrouve des espèces macroscopiques, les « macromycètes », et des espèces microscopiques, les « micromycètes ». On trouve parmi ces derniers, les levures et les moisissures.

Dans l'environnement industriel, ils sont la plupart du temps hétérotrophes, saprophytes, et ont la capacité de se propager. Ils sont ubiquitaires. On les retrouve dans l'air, l'eau, le sol, ou même dans les matières premières.

Ils peuvent être responsables de contamination et de défauts au cours de la production. On peut reconnaître une contamination par des champignons par l'altération de l'aspect qu'ils provoquent au niveau de la solution, mais également de l'environnement. Il faut être attentif à

ce type de contamination puisqu'ils ont la capacité, selon les espèces, de produire des métabolites toxiques pouvant causer des effets indésirables chez l'Homme.

De très nombreuses espèces sont référencées. *Aspergillus* et *Penicillium* sont les genres les plus retrouvés dans l'industrie pharmaceutique<sup>7</sup>.

### **1.3.3. Contamination chimique**

La contamination chimique peut être de plusieurs états (liquide, solide, gazeux) et peut avoir plusieurs origines. Elle peut altérer la qualité du produit et entraîner des effets indésirables chez le patient. Elle peut survenir à chaque étape de la chaîne de production. En effet, chaque produit utilisé au cours de la fabrication peut être à l'origine d'une contamination chimique. On peut retrouver des auxiliaires de fabrication (lubrifiant), ou même des produits de nettoyage (détergent, désinfectant)<sup>5</sup>.

### **1.3.4. Contamination croisée**

La contamination croisée se définit comme la contamination d'un produit par un autre produit ou par un autre lot d'un même produit. Cette dernière peut être directe ou indirecte et peut survenir à chaque étape de la production (fabrication, répartition, conditionnement). Ce peut être des substances actives, des excipients, ou encore des articles de conditionnements. Dans le cas de la répartition d'ampoule, la contamination croisée peut être par exemple une solution répartie antérieurement et qui sera présente dans la zone de remplissage. Cela résulte d'un nettoyage des locaux non maîtrisé.

On distingue deux types de contamination croisée :

- Une contamination simultanée : lorsque deux produits sont fabriqués en même temps.
- Une contamination successive : lorsque les produits sont fabriqués l'un après l'autre sur le même équipement.

Dans le cadre de la répartition d'ampoule injectable, seule la contamination successive est concernée. La validation de nettoyage des équipements, des locaux, et du circuit de transfert est alors un élément indispensable afin de limiter la contamination croisée.

## 2. Les différentes sources et moyens de prévention de la contamination : Analyse 5M

La maîtrise de la contamination des ZAC est primordiale dans la fabrication des préparations injectables. Afin de les maîtriser, connaître les différentes sources de contamination est nécessaire. Nous allons voir au travers d'une analyse 5M, et en utilisant le diagramme d'Ishikawa (Figure 2), les différentes sources de contamination possibles retrouvées au sein d'une ZAC, les 5 « M » pour Matières, Matériels, Méthodes, Milieu et Main d'œuvre.

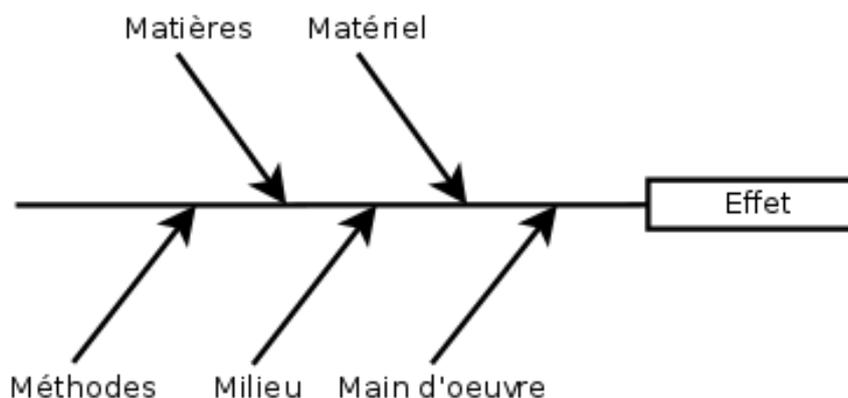


Figure 2 : Diagramme d'Ishikawa

Ces différents paramètres sont donc :

- **Les matières** : ce sont les matières premières entrant dans la composition de la solution. Par exemple, cela peut être la solution vrac.
- **Le matériel** : cela comprend tout le matériel pouvant être utilisé au cours de la répartition et de la fabrication du produit. Par exemple, cela peut être les aiguilles de remplissage.
- **Les méthodes** : on entend par méthodes les processus qui interviennent dans la fabrication du produit fini. On peut noter par exemple la méthode de stérilisation du matériel.
- **Le milieu** : cela comprend l'environnement de travail. Ce peut être par exemple la contamination particulière au cours du remplissage.
- **La main d'œuvre** : c'est le personnel évoluant au cours de la production du médicament.

## 2.1. Matière

Les matières premières, leur conditionnement, leur transport ou leur stockage dans de mauvaises conditions sont autant de sources possibles de contamination.

Les matières utilisées au cours du cycle de production peuvent être source de contamination croisée. En effet, lors de la fabrication ou de la répartition, des matières (eau, poudres, solutions) peuvent se retrouver dans un produit fabriqué simultanément ou ultérieurement sur les mêmes équipements.

Le conditionnement primaire peut engendrer une pollution. Dans le cas de la fabrication d'ampoules, des casses peuvent survenir lors du remplissage. Un morceau de verre peut alors se retrouver dans une ampoule. Un article de conditionnement peut être pollué ou ne pas être conforme au cahier des charges. Bien qu'un contrôle à réception soit réalisé, il se peut que quelques articles soient non conformes. En effet, le contrôle à réception est basé sur un contrôle statistique, c'est-à-dire que seule une partie du lot sera prélevée et contrôlée selon un plan d'échantillonnage.

Dans le cas d'ampoules, col bombé ou col ouvert, des particules peuvent être présentes dans le corps de celle-ci. Une ampoule col bombé n'est pas lavée mais seulement dépyrogénisée avant ouverture puis remplissage. Les contaminants présents à l'intérieur provoqueront une contamination particulaire. Dans le cas des ampoules col ouvert, le risque de contamination particulaire est en principe maîtrisé par le lavage effectué avant la dépyrogénéisation, mais une anomalie sur le processus de lavage peut entraîner une non-conformité, et donc avoir un potentiel impact sur la contamination de l'ampoule. On peut prendre pour exemple un défaut de pression de lavage au cours du processus.

Les produits de nettoyage peuvent être également source de contamination. L'utilisation non maîtrisée et en grande quantité de produit de nettoyage peut engendrer des zones de rétention de produit et potentiellement contaminer la préparation. Un nettoyage mal maîtrisé peut être délétère.

Les auxiliaires de fabrication sont aussi à prendre en compte. Il est possible, au cours d'une action de maintenance préventive ou curative, que des auxiliaires de fabrication soient utilisés. Ils pourront alors devenir une source potentielle de contamination. Par exemple, les systèmes mécaniques nécessitent une bonne lubrification pour un fonctionnement optimal. Lors de la

maintenance de ces systèmes, il se peut que de la graisse se retrouve à proximité des ampoules et en contamine par une manipulation accidentelle.

## **2.2. Matériel**

Le matériel de fabrication peut engendrer différentes contaminations. Une usure naturelle ou anormale des équipements peut contribuer à la création de particule, comme de la limaille créée à cause d'un frottement ou de l'usure de la machine. Ces éléments peuvent alors se retrouver dans la solution.

Un matériel de nettoyage mal nettoyé, stocké dans de mauvaises conditions peut être source de développement de microorganismes.

Tout le matériel utilisé en zone de fabrication peut être vecteur de contamination.

## **2.3. Méthode**

Les méthodes décrivent tout le processus de fabrication des solutions injectables. Chaque étape de la fabrication doit donc être encadrée par des procédures et les modes opératoires qui en découlent. Des procédures complexes, non adaptées aux équipements utilisés et non décrites de manière appropriée pourront donner lieu à des confusions et donc être la source de contamination. Par exemple, des procédures d'intervention en zone de remplissage non décrites peuvent engendrer des méthodologies d'intervention non adaptées et des risques de contamination microbiologique, entre autres, pour la production de médicaments stériles.

Il en va de même pour les procédures de nettoyage. Des procédures de nettoyage incomplètes, non décrites et inappropriées pour l'équipement pourront engendrer des contaminations croisées, ou des contaminations chimiques.

Un habillage mal maîtrisé peut également être une cause de contamination. En effet, il doit être effectué selon une méthodologie très précise afin de ne pas contaminer sa tenue soit avec des éléments de l'environnement soit avec sa propre flore bactérienne.

De façon plus générale, un non-respect des procédures au sein d'une ZAC peut être source de contamination.

## 2.4. Milieu

Les locaux peuvent être source de contamination. En effet, leur conception doit répondre à des exigences réglementaires. Des locaux, anciens, mal entretenus, peuvent émettre des particules, ou être des zones de retentions à éviter particulièrement dans les ZAC. Une zone de rétention de particules non viables ou de liquide peut être à l'origine de contamination chimique ou favoriser le développement microbien.

L'usure naturelle de la ZAC est aussi à prendre en compte. Dans le cas de la production d'ampoules, les casses entraînent la dissémination de débris de verre. Ils peuvent, au fil des productions, creuser le sol, et entraîner la formation de saillies sur ce dernier. Ces saillies seront alors de potentielles zones de rétention de particules.

Les endroits difficiles d'accès sont également des sources de contamination. En effet, il sera impossible d'y accéder lors des étapes de bionettoyage. Ils sont donc à proscrire le plus possible dans les ZAC.

Les locaux doivent être conçus pour permettre un flux de matière et de personnel sans engendrer de contamination. Ces flux devront alors être maîtrisés. Des procédures décrivant la méthodologie à adopter seront à respecter afin de ne pas contaminer nos zones.

Les sas sont des sources potentielles de contamination. Ils permettent de limiter l'introduction de contaminants depuis l'extérieur de la zone. Cependant, ils peuvent s'avérer en être vecteur si l'entretien n'est pas réalisé selon une procédure bien définie. Un mauvais entretien ou une gestuelle non conforme entraîneront un empoussièrement, ou une prolifération microbienne au niveau des surfaces des locaux. Cela pourra alors engendrer une contamination de la combinaison de l'opérateur lors de son entrée ou des prochaines entrées, polluant ainsi l'environnement de répartition.

Les locaux sont donc pensés dans le but d'éviter d'être source de contamination. C'est ce que l'on peut appeler « Quality by Design », ou QbD.

## 2.5. Main d'œuvre

Le personnel est la principale source de contamination. Naturellement, le personnel présente une importante flore bactérienne (figure 3). Il est donc nécessaire de protéger l'environnement de cette dernière par un habillement adapté, et selon une procédure adéquate.

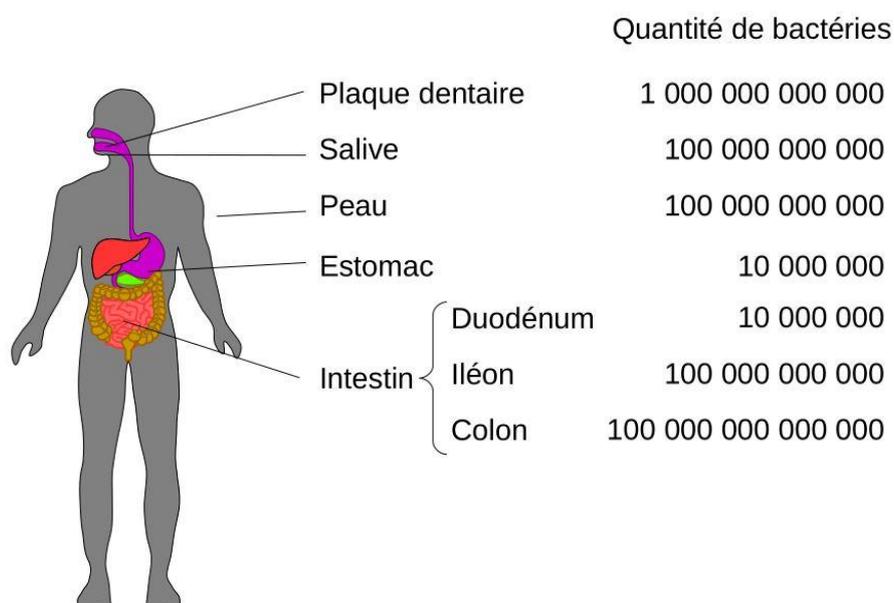


Figure 3 : Flore bactérienne de l'Homme

En plus d'une flore bactérienne commensale importante, le personnel peut également être vecteur de germes pathogènes. Il est donc dans l'obligation d'avertir sa hiérarchie s'il présente une plaie ou bien s'il est malade.

Il est également un véritable générateur de particules (peau, poils, cheveux). Bien que lors des opérations de production le personnel revête un habillement aparticulaire et stérile, il émet une quantité plus ou moins importante de particules en fonction de son activité. La figure 4 représente les émissions de particules par le personnel en habillement standard de salle propre<sup>8</sup>. On peut voir que la simple présence d'un opérateur est source de contamination. La moindre activité humaine peut avoir des conséquences sur le produit réparti.

Les éléments cités précédemment sont la base du développement de la pratique ou gestuelle aseptique. Cette dernière définit le comportement à adopter en zone stérile afin de limiter au maximum la contamination de l'environnement par sa présence. Par exemple, l'opérateur devra réaliser des gestes lents, des déplacements réduits au strict minimum, ou encore ne pas parler.

## AUSTIN CONTAMINATION CONTROL INDEX (Austin, 1966)

Émission de particules  $\geq 0,3 \mu\text{m}$  émises par minute  
d'une personne en salle propre en fonction de son activité,  
habillée d'une tenue standard de salles propres des années 1960

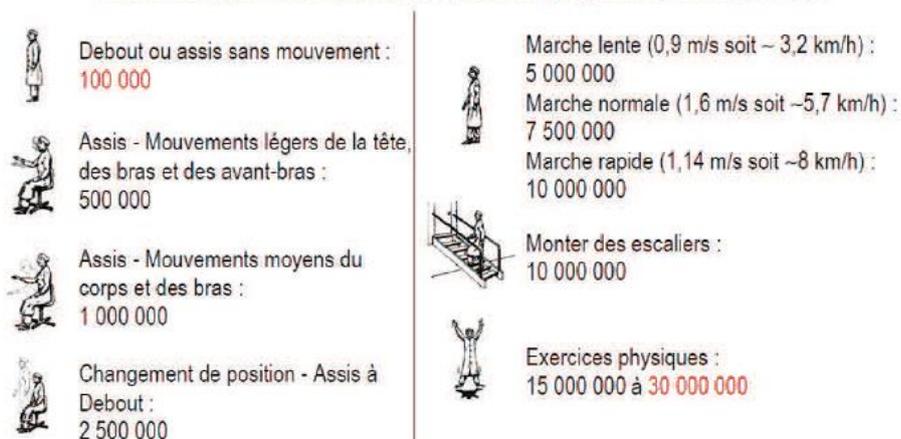


Figure 4 : Emission de particules en fonction de l'activité

Une gestuelle inappropriée peut être à l'origine de contaminations. En respectant un comportement aseptique, nous pouvons alors réduire significativement ce type de contamination.

Tous les éléments cités précédemment peuvent être maîtrisés par la formation et le suivi régulier des opérateurs. Afin de valider leurs bonnes pratiques, un technicien devra réaliser un Media Fill Test (MFT) ou test de répartition aseptique (TRA) conforme afin d'être autorisé à évoluer en zone aseptique en autonomie. Le TRA consiste à simuler une production en process standard, en remplaçant la préparation à répartir par un milieu de culture. Cette procédure pourra permettre de mettre en évidence une contamination bactérienne. En effet, les ampoules ou flacons produits, mis à incuber, vont permettre un développement microbien et donc la détection d'une éventuelle contamination qui aurait eu lieu au cours du remplissage. La contamination peut avoir plusieurs origines :

- Elle peut provenir du processus de remplissage, c'est-à-dire que la méthodologie de répartition présente un risque de contamination microbienne, et ce, à plusieurs niveaux : nettoyage et stérilisation du matériel, système de nettoyage en place (NEP) et de stérilisation en place (SEP) défectueux.

- Elle peut provenir de l'opérateur qui lors d'une intervention a pollué la solution. La méthode de l'intervention ou la gestuelle au cours de la répartition du MFT n'est pas maîtrisée, ce qui a engendré la contamination microbienne.

Cette simulation doit être intégrée dans le processus de formation du technicien. Il doit participer à un TRA au moins une fois par an sur chaque processus aseptique sur lequel il intervient. Cet exercice permet de garantir la pratique de l'opérateur.

Ainsi, une formation incomplète peut engendrer des erreurs à différents niveaux comme la gestuelle ou l'utilisation des équipements. Il est donc nécessaire que les opérateurs de production, ainsi que les intervenants soient formés, ou le cas échéant sensibilisés, à toutes les contraintes et pratiques d'une ZAC. La répartition des produits stériles est un processus critique où la rigueur doit être au centre de la formation.

### **3. Les moyens de prévention de la contamination**

Il existe des moyens de prévention de la contamination des ZAC, mais, plus que des moyens, c'est une rigueur générale qu'il faut adopter. La non-visibilité des particules viables et non viables ne permet pas de savoir quelle zone est contaminée par un simple contrôle visuel. La formation des opérateurs et le respect des procédures sont donc les principales méthodes de prévention des contaminations.

L'analyse 5M précédente permet de déterminer les moyens de préventions adéquats pour chaque source de contamination.

#### **3.1. Comportement en ZAC**

Les moyens matériels sont des éléments indispensables afin de parvenir à une maîtrise complète de la contamination. Cependant, le personnel intervenant dans ces zones est un élément central à prendre en compte. Nous avons vu précédemment que le personnel était la principale source de contamination en ZAC (cf. 2.4). Un opérateur formé, qualifié, et qui comprend la problématique du travail en zone à atmosphère contrôlée sera conscient de toutes les dérives qui peuvent y avoir lieu. Plus que des moyens, c'est une rigueur qu'il faut pour travailler dans ces zones.

La formation est une part importante de l'élaboration de cette rigueur. Des modules de formation sont à dispenser sur des sujets comme l'hygiène, les pratiques aseptiques, les contrôles de la contamination (bionettoyage), ou encore l'impact sur le patient en cas de perte de stérilité du produit avec des notions basiques en microbiologie<sup>1</sup>. Le personnel doit être conscient des enjeux d'un médicament stérile.

La gestuelle aseptique est une part significative de la formation d'un opérateur de remplissage (cf. 2.4). Une formation sur le comportement approprié et la méthodologie à appliquer en ZAC lors d'une intervention est donc indispensable. Les actions sont décrites de façon précise et permettent de maîtriser le potentiel impact de l'intervention. De plus cela garantit la répétabilité de l'action d'un opérateur à un autre. Les recommandations incluent aussi l'attitude à avoir en routine dans l'environnement.

La réalisation d'un TRA est également un moyen de prévention de la contamination. Celui-ci, effectué en conclusion de la formation initiale d'un opérateur aseptique, permet d'attester ou non de la bonne pratique d'un opérateur en zone aseptique (cf. 2.4). Il permet également de suivre dans le temps la pratique de tout le personnel, et de garantir la bonne méthodologie dans le temps.

La contamination particulière (viable et non viable) est indétectable par l'opérateur. Seules la rigueur, les formations, et le respect des procédures permettent de garantir les bonnes pratiques des opérateurs. De plus, toutes les personnes intervenantes dans ces zones doivent se sentir concernées. Le non-respect d'une procédure de la part d'une personne peut être, avec un effet boule de neige, à l'origine d'un incident. Par exemple, un opérateur touchant une zone pouvant être contaminée comme le sol, peut contaminer ses gants. Il peut ensuite toucher une zone critique et entraîner une contamination de celle-ci. Il vaut mieux éviter que les contaminations ne pénètrent ou ne soient transférées dans les zones sensibles, que de vouloir les combattre à l'intérieur de ces dernières. La compréhension générale des contraintes du milieu stérile est indispensable à l'élaboration d'une stratégie de maîtrise de contamination.

### **3.2. L'habillement**

Afin de limiter la contamination par le personnel, il est nécessaire de revêtir un vêtement approprié et recouvrant la totalité de la peau de l'intervenant pour protéger l'environnement de la contamination particulière (cheveux, poils, ou encore particules de peau). Cette dernière est une source de contamination par la biocharge naturelle qu'elle transporte.

Dans un premier temps, les opérateurs, ainsi que les intervenants réguliers (techniciens de maintenance), doivent recevoir une formation à l'habillement aseptique. Ce dernier est réalisé suivant une procédure d'habillement détaillée expliquant toutes les étapes de ce protocole. De plus une supervision de cet habillement par un tiers formé est nécessaire afin d'attester de la bonne pratique. Une fois la personne formée, elle devra faire une « validation d'habillement » attestant de la conformité de celui-ci. Cette validation est basée sur des critères visuels et microbiologiques. Des points de contacts, par prélèvement avec des géloses, sont réalisés au niveau de sa tenue pour déterminer la contamination ou non de cette dernière. Des endroits clés sont prélevés, comme les bras, les mains, et la poitrine<sup>1</sup>. D'autres zones de prélèvements

peuvent être réalisées et argumentées par une analyse de risque. La durée et la fréquence de validation est également à déterminer suivant une analyse de risque. Elle peut être propre à chaque site de production.

Durant les productions de produits aseptiques un monitoring de l'habillage doit être réalisé directement après la sortie de l'opérateur de la salle de remplissage. Ce monitoring permettra de garantir la non-contamination de la préparation par l'opérateur au cours de l'étape de répartition.

La tenue de protection se compose de différente manière en fonction de la classe environnementale dans laquelle l'opérateur évoluera. Dans le cadre de cette thèse nous nous intéresserons aux lignes de remplissage aseptique de grade A/B.

Dans ces dernières, la tenue de protection (figure 5) se compose de :

- Une sous tenue
- Des chaussettes et des chaussures dédiées
- Un masque chirurgical devant couvrir la bouche et le nez afin éviter l'émission de gouttelettes ;
- Une combinaison intégrale (tête et corps) ;
- Une paire de sur-bottes ;
- Une double paire de gants stériles non poudrés ;
- Un masque oculaire ou système de visière ;

L'habillage permet donc de recouvrir la totalité de l'opérateur et d'être une barrière contre la contamination.



*Figure 5 : Habillage en zone de répartition aseptique (A/B) <sup>9</sup>*

### **3.3. Les vestiaires**

Pour pénétrer dans les zones classées, les opérateurs doivent suivre une procédure d’habillage précise (cf. 3.2). Les phases d’habillage sont fractionnées physiquement et les vestiaires, conçus en plusieurs sas, permettent de limiter la contamination de la tenue. Ces sas augmentent de classe environnementale jusqu’à atteindre la classe de la zone de remplissage. Par exemple, l’accès à une salle de remplissage de grade A/B se fait par 3 sas d’habillage : un premier sas de grade D, un deuxième sas de grade C, et un dernier sas de grade B. La procédure d’habillage est donc fragmentée en fonction de la classe environnementale.

Les sas doivent être entretenus soigneusement, au même titre que les zones de répartition, et être intégrés à part entière dans les protocoles de bionettoyage. Leur propreté doit être irréprochable, puisque c’est cette dernière qui garantira une partie de la conformité de l’habillage.

### **3.4. Le suremballage**

Le suremballage des objets permet, comme l'habillage du personnel, de limiter l'introduction de contaminants dans les zones de remplissage. En effet, il permet de fragmenter le déconditionnement de l'objet à introduire dans la ZAC. Cet objet est la plupart du temps stérilisé sous double ou triple saches selon différents moyens (radio stérilisation, autoclavage). Ces saches seront alors retirées progressivement selon une méthodologie d'entrée des pièces en zones afin de ne pas contaminer cette dernière.

Dans le cadre du bionettoyage, les lingettes ou les produits de nettoyage présentent ce système de saches. Il existe un stock minimum dans les zones de remplissages pour une utilisation courante, mais celui-ci doit être complété régulièrement. Un réassort se fait en fragmentant les étapes de déconditionnement de ces articles.

### **3.5. Les surpressions**

Dans le but de limiter l'entrée de contaminants dans les zones classées, les différents locaux qui les composent sont en surpression. En plus de faire passer l'air au travers de filtres HEPA pour diminuer la contamination particulaire de l'air et satisfaire la classification des ZAC, ce système doit être capable de maintenir un différentiel de pression suffisant entre les différentes ZAC de classifications différentes. En effet, afin de protéger le produit, la méthode est de maintenir une cascade de pression de 10-15 Pascals, entre les zones de classification différentes, mais aussi entre ces dernières et les zones non classées.

Le différentiel de pression doit être suffisamment puissant pour que le flux d'air éloigne les particules et les contaminants de la zone critique, et que ces derniers ne circulent pas à proximité des carters de la remplisseuse. Un flux d'air insuffisant entraînerait le risque qu'une ouverture de carter puisse provoquer la contamination particulaire de la remplisseuse. Cependant, il n'est pas recommandé d'imposer un différentiel de pression supérieur à de 10-15 Pa entre les zones. Des différentiels de pression trop élevés se traduisent par un niveau sonore extrêmement élevé et inconfortable pour l'opérateur travaillant dans ces zones. Cela peut également rendre difficile l'ouverture et la fermeture des portes des sas.

Il existe un cas particulier de sous-pression au niveau du point critique. C'est dans le cadre de remplissage de produit hautement actif comme des cytotoxiques. En effet, utiliser une sous pression dans ce cas permet de protéger les opérateurs de remplissage.

Dans l'objectif d'améliorer les pratiques aseptiques, il est interdit d'ouvrir simultanément plusieurs carters de la remplisseuse. Selon le guide FDA « Sterile Drug Products Produced by Aseptic Manufacturing », le temps pendant lequel une porte peut rester ouverte doit être strictement maîtrisé<sup>10</sup>.

Les surpressions et la cascade qui en découlent sont donc très importantes dans le but d'éloigner les contaminants du point critique. On entend par point critique la zone où les ampoules sont ouvertes et donc sujettes à une contamination.

### **3.6. Etanchéité**

Dans le même principe que les surpressions, l'étanchéité de la zone est nécessaire. Aucune contamination provenant de l'extérieur ne doit pouvoir avoir lieu. Des tests de fumée sont donc réalisés régulièrement afin de s'en assurer.

Une perte d'étanchéité pourrait également jouer sur la surconsommation en énergie de la centrale de traitement d'air (CTA), ou une pénétration de parasites au sein de la zone de remplissage.

### **3.7. Le traitement d'air**

La centrale de traitement d'air (CTA) est indispensable afin de limiter la pénétration de particule provenant de l'extérieur. En effet, la présence dans l'air ambiant de particules (pollen, poussières, pollution) n'est pas compatible avec la réglementation des ZAC. Il faut donc traiter l'air afin de réduire le nombre de particule en suspension. Cet air servira à assurer les surpressions des zones, ainsi que le flux laminaire nécessaire dans une enceinte de classe A et qui agit comme une barrière contre l'entrée des contaminations.

### **3.8. Température et humidité**

La maîtrise de l'humidité et de la température lors des opérations de production est requise pour s'assurer de la stabilité des conditions de fabrication mais aussi pour le confort du personnel, la prévention de l'électricité statique et la maîtrise du développement des microorganismes.

La température retrouvée au niveau de ces zones est de 16 à 20°C, avec une humidité relative de 30 à 60%. Ces températures permettent de contrôler le développement bactérien mais également d'avoir une température confortable pour les opérateurs. En effet, un opérateur travaillant en ZAC revêt une tenue composée d'une combinaison, d'un masque oculaire, d'un masque recouvrant la bouche et le nez, d'une sous-tenue, de sur-bottes, et d'une double paire de gants. Ajoutez à cela le possible stress engendré par différents facteurs, cela peut entraîner un dégagement de chaleur. Garder la température de la pièce acceptable lorsqu'ils sont en tenue, permet d'accroître la probabilité de bien respecter la procédure d'habillage ainsi que d'éviter aux opérateurs de transpirer ou de grelotter avec pour conséquence une émission de particules. La transpiration peut entraîner la création de buée dans les masques rendant la vision trouble, et la volonté de toucher le masque, et ainsi la possibilité de contaminer sa paire de gants.

Lutter contre l'électricité statique permet de lutter contre la contamination particulaire. En effet, du fait des faibles tailles des particules, elles ont tendance à être attirées par cette force, et à s'accumuler à différents endroits des ZAC.

### **3.9. Stérilisation**

Il existe 3 types de produits injectables : les produits stérilisés dans leur récipient final, les produits stériles obtenus par préparation et répartitions aseptiques, et les produits stériles obtenus par filtration stérilisante puis répartis de façon aseptique. Le choix de la méthode de production d'un produit stérile est dicté par la thermo sensibilité du produit. C'est une recommandation réglementaire de privilégier la stérilisation terminale quand elle est possible<sup>3</sup>.

Ces deux méthodes permettent de répondre aux normes de stérilité des produits médicamenteux stériles. Cependant, même lors de production de produits stérilisés dans leur récipient final, il est nécessaire de maîtriser la contamination des zones de remplissage car la stérilisation

terminale ne garantit pas une efficacité totale. Cette maîtrise, tout au long du processus de fabrication, permet d'atteindre le niveau d'assurance de stérilité, ou NAS, requis. Selon la pharmacopée européenne, les procédés de stérilisation doivent garantir un NAS minimal de  $10^{-6}$ , c'est-à-dire une probabilité maximale de 1 sur 1000000 de retrouver une unité non stérile après stérilisation.

Compte tenu des contraintes de fabrication, la courbe de stérilisation par la chaleur ne peut atteindre zéro. Le nombre de germes survivants varie en sens inverse de la durée du traitement de façon logarithmique selon la formule suivante :

$$\log \frac{N_s}{N_0} = K \cdot t$$

*N<sub>s</sub>* : Nombre de cellules survivantes au temps *t*

*N<sub>0</sub>* : Nombre de germe initial par millilitre

*K* : constante spécifique de mortalité par minute

*t* : le temps en minutes (min)

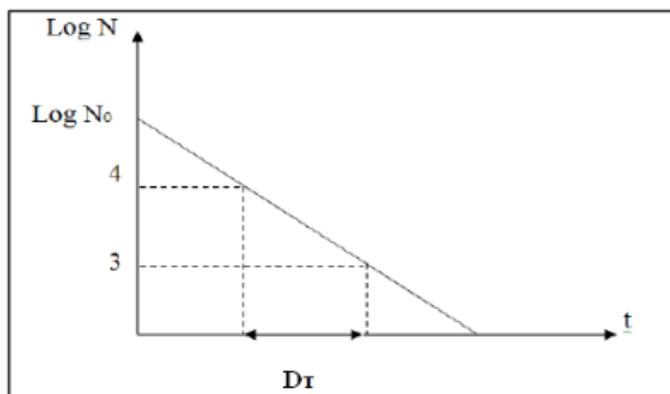


Figure 6 : Courbe de stérilisation

La stérilité absolue n'existe pas (absence totale de microorganismes). La performance de la stérilisation dépend de la quantité initiale des microorganismes et des conditions de stérilisation. Il faut donc avoir un  $N_0$  le plus faible possible puisque le risque d'avoir des microorganismes survivants après un traitement thermique est d'autant plus élevé que le nombre initial de germes

est grand. La maîtrise de la contamination microbiologique jouera donc directement sur ce facteur.

### **3.9.1 La stérilisation par la chaleur**

La stérilisation par la chaleur existe sous deux formes : la stérilisation par la chaleur humide ou la stérilisation par la chaleur sèche.

#### **3.9.1.1 La stérilisation par la chaleur sèche**

La stérilisation par la chaleur sèche se fait via des étuves ou des fours à air chaud à pression atmosphérique. Elle est réservée la plupart du temps aux objets métalliques, la stérilisation des articles de conditionnement primaire en verre (ampoules), ou du matériel chirurgical.

Cette opération de stérilisation par la chaleur peut être associée à un traitement plus poussé : la dépyrogénéisation dont l'objectif est de dégrader les substances pyrogènes présentes ou libérées lors de la stérilisation. La dépyrogénéisation est pratiquée au-delà de 220°C.

Les conditions de référence de cycle de stérilisation par la chaleur sèche est de 160°C pendant de 2h selon la pharmacopée européenne. Le temps pourra être réduit si l'on augmente la température (ex : 180°C pendant 30 minutes). L'objectif minimal est dans tous les cas d'obtenir un NAS de  $10^{-6}$  comme décrit précédemment.

#### **3.9.1.2 La stérilisation par la chaleur humide**

La stérilisation par la chaleur humide est réalisée sous pression. C'est une stérilisation due à la vapeur d'eau qui se condense sur le matériel à stériliser de température inférieure à celle de la vapeur au cours de la phase de chauffage.

C'est la méthode de stérilisation appropriée pour la stérilisation des médicaments, en raison d'une température moindre et d'une bonne répartition de la chaleur. C'est également la méthode la plus répandue pour les raisons suivantes : facile à mettre en œuvre, et économique.

Par exemple, le cycle de stérilisation par la chaleur humide de référence de la pharmacopée européenne est de 15 minutes à 121°C avec une pression de 2 atmosphères.

### 3.9.2 La filtration stérilisante

La filtration stérilisante est une opération qui a pour but de retenir les microorganismes qui contaminent un fluide à l'aide d'un milieu filtrant poreux (filtre). Elle s'applique aux gaz et aux liquides monophasiques.

Pour la filtration stérilisante, il est préférable de limiter la contamination initiale de la solution en ajoutant un préfiltre. En effet, une présence trop importante de germes dans la solution pourrait entraîner un phénomène de colmatage du filtre. Les filtres stérilisants ont une porosité nominale de 0,22µm, qui permet de retenir les germes présents dans la solution. En fin de production des contrôles d'intégrité sont réalisés sur le filtre stérilisant. Les filtres hydrophiles permettent la filtration du produit à répartir. Le filtre stérilisant est le filtre assurant la dernière filtration. Il doit être au plus proche du remplissage.

Il existe également des filtres, dit hydrophobes, qui permettent la filtration des gaz. Ces derniers sont principalement utilisés pour la filtration de l'azote ou de l'air.

Il est donc nécessaire d'avoir une maîtrise de l'ensemble des types de contamination tout au long du processus afin de pouvoir garantir la stérilité du produit fini.

### 3.10. Maintenance préventive

La maintenance préventive est une solution efficace afin de limiter la contamination de la salle de remplissage. Par des actions régulières sur des éléments stratégiques, nous pourrions anticiper des pannes, ou l'usure des pièces. Cette anticipation pourra alors être bénéfique sur la maîtrise de tous les types de contaminations.

En effet, par éléments stratégiques, on peut penser à des pièces particulièrement à risque d'un point de vue contamination. Par exemple, des pièces difficiles d'accès peuvent induire des contaminations lors de leur changement en cours de production. Un changement préventif durant des inter-lots peut alors maîtriser le risque de pollution de la zone.

### **3.11. Le bionettoyage**

Le bionettoyage est également une étape obligatoire au cours du cycle de production. Il fait partie intégrante de la fabrication. Cette action vise à réduire l'ensemble des types de contamination au travers différentes étapes comme le dépoussiérage ou encore la décontamination des surfaces. Il doit être fait par du personnel qualifié selon des procédures écrites détaillées.

Le bionettoyage fera l'objet de la partie 2.

**Partie 2 :**  
**Le bionettoyage**

Le bionettoyage fait partie intégrante du cycle de production. Il permet d'assurer la maîtrise de tous les types de contamination au niveau des surfaces des locaux qui ne sont pas en contact direct avec le produit.

## **1. Définition du bionettoyage**

Le mot bionettoyage peut être décomposé en deux mots, « bio » et « nettoyage ». Le terme « bio » vient du grec et signifie le mot vie. On peut donc interpréter le mot bionettoyage par nettoyage du vivant. Cela va donc consister, au travers de différentes étapes successives, à éliminer les déchets, les souillures, les contaminants chimiques, particuliers, et microbiologiques situés au niveau des surfaces des locaux générés au cours de la production. En fonction de la classe environnementale, les fréquences et les étapes de nettoyage et de décontamination vont varier.

Le bionettoyage doit :

- Éliminer la souillure et/ou le contaminant : on entend par souillure les différents éléments qui peuvent contaminer la zone de façon macroscopique. Cela peut être des débris de verre, du principe actif, des éléments de fabrication (graisse pour pièce mécanique).
- Ne pas altérer la surface nettoyée
- Ne pas contaminer l'environnement

## **2. Réglementation**

Les méthodes de nettoyage et de désinfection des locaux font pleinement partie du cycle de production. A ce titre plusieurs recommandations réglementaires lui sont imposées.

Sur un aspect général, les locaux et le matériel doivent être entretenus soigneusement. Ils ne doivent pas être une source de contamination du produit et/ou de l'environnement. Une importance doit donc être accordée à la maintenance de ces derniers et au contrôle de leur dégradation au cours du temps<sup>11</sup>.

Afin de limiter le développement des microorganismes, les outils de bionettoyage doivent être rangés dans des endroits propres et secs. Ils ne doivent pas être, eux-mêmes, une source de contamination. Toujours dans le but que les outils ne soient pas une source de pollution, ces derniers doivent être dédiés à une zone et à une classe environnementale. Par exemple, un code couleur pourra être adopté afin que du matériel soit utilisé uniquement sur une certaine zone.

Les recommandations des BPF concernent également la documentation. Comme toute activité relative à la production de médicaments, les méthodes de bionettoyages des locaux doivent faire l'objet d'une procédure écrite détaillée<sup>12</sup>. Des enregistrements de la réalisation de ce dernier doivent de surcroît être réalisés et tracés. La notion de détail dans la procédure est à prendre en compte lors de son élaboration et de sa mise en place. Un niveau de détail élevé permet de garantir une reproductibilité lors des différentes étapes et la maîtrise des interventions en ZAC.

La ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication renforce les recommandations générales pour la réalisation du bionettoyage en ZAC. Les désinfectants utilisés doivent faire l'objet d'une validation avant d'être employés. Plusieurs produits désinfectants doivent être utilisés, et ce en alternance afin d'avoir une alternance des différents mécanismes d'action. L'activité des produits désinfectants doit couvrir l'ensemble du spectre des microorganismes et limiter les phénomènes d'accoutumances. Le programme de désinfection doit inclure l'utilisation d'un agent sporicide. Les produits utilisés dans les zones de classe A et B doivent être stériles. Un monitoring régulier de la contamination des locaux doit être réalisé afin de détecter le développement de souches résistantes.

Il est à noter que le bionettoyage doit être précédée d'une étape de nettoyage des surfaces afin d'éliminer les éventuels résidus présents sur les surfaces avant de procéder à la désinfection.

La fumigation, ou désinfection des surfaces par voie aérienne, est recommandée pour réduire la contamination dans les endroits inaccessibles<sup>1</sup>.

### **3. Les étapes du bionettoyage**

Différentes étapes composent le bionettoyage et sont réalisées selon un ordre et un sens précis afin d'aboutir à une réduction maximale de la contamination des locaux, sans repasser sur une surface préalablement nettoyée et décontaminée. Les étapes qui composent le bionettoyage sont :

- une élimination des déchets visibles
- un dépoussiérage
- un nettoyage des résidus de produits de production et/ou de nettoyage
- une désinfection des surfaces

L'association de ces 4 étapes réalisées selon cet ordre conduit à une maîtrise de tous les types de contaminants pouvant interférer avec le produit. A la fin de cette étape de la production, l'environnement est propice à une production stérile<sup>13</sup>.

### **3.1. Elimination des déchets visibles**

Cette première étape du bionettoyage consiste à éliminer l'ensemble des déchets visibles au niveau de la zone à nettoyer. Ces déchets visibles peuvent être aussi bien solides que liquides, tels que les articles de conditionnement primaire (ampoules), les résidus de produit (solution répartie), ou encore les poussières visibles. Cette étape conditionne la réussite des opérations suivantes.

Les déchets solides pourront être éliminés grâce à des lingettes sèches, un aspirateur de salle blanche, une pelle, un racloir à main dédié à cette étape. Les balais et les balayettes sont à proscrire en zone aseptique. En effet, le mouvement de balai remet les particules en suspension, et entraîne une dispersion de ces dernières. De plus, la maîtrise de la contamination de la brosse n'est pas garantie. Cette dernière est source de rétention de poussière, ou encore de produit, propice à un développement bactérien.

Les déchets liquides peuvent être éliminés à l'aide d'un aspirateur liquide de salle blanche, d'une raclette, ou encore de lingettes. L'utilisation de produit de nettoyage est à déterminer en fonction du type de produit à éliminer.

### **3.2. Dépoussiérage**

Le dépoussiérage consiste à éliminer les particules invisibles non adhérentes. Les activités de production génèrent des particules. Ces dernières sont des sources potentielles de contamination pour le produit, mais également des vecteurs possibles de microorganismes. En effet, les

microorganismes sont, entre autre, disséminés par les particules. L'élimination de ces dernières par le dépoussiérage entraîne par conséquent l'élimination des microorganismes qui leur sont associées. Le dépoussiérage des locaux est par conséquent effectué avant la désinfection.

Le dépoussiérage se fait à l'aide de lingettes humides. L'humidité permet de capter les particules fines présentes sur le sol ou les bâtis et d'éviter de remettre en suspension les particules décrochées au cours de cette étape<sup>13</sup>. La plupart des poussières sont éliminées au cours du dépoussiérage, ce qui assure la maîtrise de la contamination particulaire, mais également, de façon indirecte, la maîtrise de la contamination microbiologique.

Du fait de la sédimentation des particules en suspension dans l'air, les surfaces horizontales captent davantage les poussières que les surfaces verticales. Quand plusieurs surfaces horizontales sont présentes sur un même bâti, la surface supérieure est la plus contaminée. La méthodologie consiste à commencer par le dépoussiérage des surfaces horizontales supérieures, puis à effectuer le dépoussiérage des surfaces verticales. La gestuelle associée doit être telle que la surface dépoussiérée ne doit pas être recontaminée par la suite. Il est donc préférable d'adopter une gestuelle en mouvement en S.

### **3.3. Nettoyage des résidus de production et/ou de nettoyage**

Le nettoyage consiste à éliminer d'une surface toute souillure macroscopique ou microscopique pouvant s'y trouver. Il se fait à l'aide de détergents choisis en fonction de la nature des souillures et du type de support. En effet, on remarque que :

- plus les souillures sont petites, et plus elles seront difficiles à nettoyer. La force d'adhésion à la surface est inversement proportionnelle à la taille des souillures.
- les résidus anciens sont plus difficiles à nettoyer. Leur séchage rend plus difficile l'action du détergent.
- Moins le support est lisse, plus cette étape est difficile.

Le nettoyage est une étape importante qui conditionne l'étape de décontamination qui lui fait suite. En effet, elle rend la surface propre et dépourvue de souillure.

Deux types de nettoyage des locaux peuvent être réalisés au cours du bionettoyage :

- le nettoyage des souillures du produit réparti.

- le nettoyage des résidus de produits de nettoyage.

Le nettoyage des souillures du produit réparti, peut être annexé à la 1<sup>ère</sup> étape du bionettoyage, l'élimination des déchets visibles (cf. 3.1).

Le second type de nettoyage, lui, consiste à éliminer les résidus de la solution de nettoyage (ex : détergent-désinfectant), qui se sont accumulés sur la/ou les surfaces au fur et à mesure des nettoyages<sup>14</sup>. Du fait de leur nature chimique, ils ne s'évaporent pas, et constituent une pellicule. Cette dernière peut, à terme, devenir une source de contamination de l'environnement. Elle favorise l'adhérence des microorganismes aux surfaces, et facilite la création d'un biofilm. Elle favorise également la rétention de particules au sol. Il est donc nécessaire de l'éliminer régulièrement.

Pour cela, un lavage du sol est réalisé avec un produit détergent. Associé à un raclage, ce dernier permet de mettre en suspension la souillure adhérente et de retirer la pellicule de produits de nettoyage accumulés<sup>13</sup>. Il n'y a pas de nécessité à réaliser cette étape à chaque bionettoyage, mais elle doit être effectuée régulièrement (mensuellement par exemple).

### **3.4. Désinfection**

La désinfection est une étape au résultat momentané qui permet d'éliminer ou tuer les microorganismes et/ou inactiver les virus portés par des milieux inertes contaminés. Elle fait suite à l'étape de nettoyage qui permet d'obtenir une surface propre.

Les étapes précédentes conditionnent le résultat de cette désinfection. Cette dernière doit être la dernière étape du bionettoyage et doit permettre d'obtenir des surfaces totalement dépourvues de microorganismes. Comme pour les étapes précédentes, toutes les surfaces ne sont pas à décontaminer en routine. Une analyse de risque de l'environnement doit permettre de déterminer les surfaces critiques nécessairement désinfectées tous les jours.

### **3.5. Désinfection des surfaces par voie aérienne**

La désinfection des surfaces par voie aérienne (DSVA) est une action qui consiste à diffuser un produit sporicide, le peroxyde d'hydrogène, sous forme de brouillard dans un espace clos. Ce

dernier se dépose sur les surfaces. L'avantage de cette méthode est qu'elle permet de désinfecter dans tous les recoins de la pièce, même ceux inaccessibles<sup>1</sup>.

La DSVA peut être intégrée directement dans un protocole de bionettoyage en alternance avec un autre produit de désinfection de surface utilisé en routine, comme l'alcool.

Elle permet également de réduire le temps d'emploi des opérateurs puisque la fumigation permet de traiter toutes surfaces de la salle sans que l'opérateur ait à intervenir.

## **4. Les produits du bionettoyage**

### **4.1. L'action des produits de nettoyage**

Le phénomène de nettoyage provient de l'action détergente des produits utilisés. Les actions physiques et chimiques permettent d'éliminer les souillures et de les mettre en suspension dans la solution de lavage.

L'action de détergence est composée de 3 mécanismes :

- Le mouillage.
- Le déplacement de la souillure.
- L'anti-redéposition.

#### **4.1.1. Le mouillage**

Le mouillage est la capacité du produit détergent utilisé à englober la souillure à nettoyer. Les agents mouillants, capables de réduire la tension superficielle de l'eau, englobent la souillure et la décolle de la surface à nettoyer.

### 4.1.2. Le déplacement de la souillure

Une fois décollée, le détergent qui recouvre la surface à nettoyer empêche la souillure d'y adhérer de nouveau. La souillure se retrouve piégée dans la solution micellaire de détergent et peut être ensuite éliminée par rinçage.

### 4.1.3. L'anti-redéposition

Les tensio-actifs jouent également un rôle dans l'anti-redéposition. En effet, ces molécules amphiphiles interagissent par leur partie lipophile avec la surface à nettoyer, leur partie hydrophile ionisée tournée vers l'extérieur. Un phénomène de répulsion électrostatique qui se produit alors entre la surface à nettoyer et les souillures, elles-mêmes recouverte de ces tensio-actifs ionisés, empêche ces dernières de se redéposer sur la surface.

## 4.2. Le choix des produits

Le choix des produits est une étape importante dans la définition d'un protocole de nettoyage puisqu'il conditionne l'efficacité de ce dernier. Différentes solutions de nettoyage peuvent être choisies par l'industriel selon des caractéristiques qui seront déterminées par ce dernier.

Pour le choix des détergents, il se fait en fonction de la nature et de la composition du produit (figure 7)<sup>15</sup>.

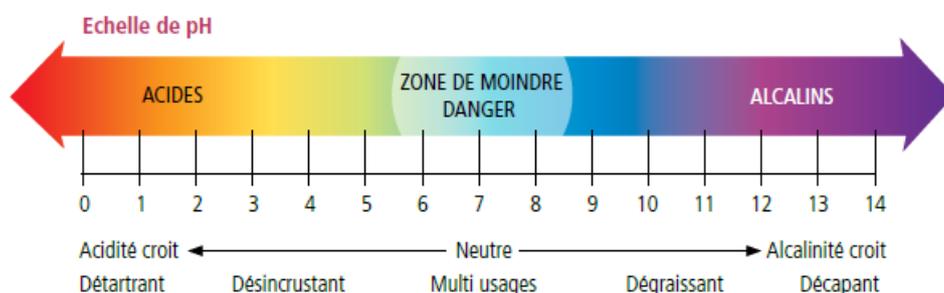


Figure 7 : Diagramme du type de détergent en fonction de la nature de la souillure

D'autres paramètres sont à prendre en compte lors de ce choix comme :

- la nature de la surface à nettoyer. Le produit utilisé ne doit pas altérer les surfaces, ni être source de contamination.
- l'impact environnemental.
- le coût. En fonction des quantités et des fréquences d'utilisation, la consommation en détergent peut être conséquente.

D'autres produits interviennent au cours du bionettoyage. A ceux cités précédemment viennent s'ajouter l'EPPI (eau pour préparation injectable) pour le dépoussiérage, les biocides et les sporicides pour la désinfection.

Les produits utilisés dans les ZAC doivent être contrôlés sur le plan de la contamination microbienne. Si une dilution est utilisée, un échantillon doit être conservé. De plus, les produits destinés aux zones de classe A et B doivent être stériles<sup>1</sup>.

#### 4.2.1. Détergent

Le détergent est un produit chimique, doté de propriétés tensioactives, le rendant capable d'enlever les salissures. Les molécules de ce dernier sont amphiphiles, c'est-à-dire, possédant un côté hydrophobe (lipophile) et un côté hydrophile (lipophile). Grâce à cette propriété, ces

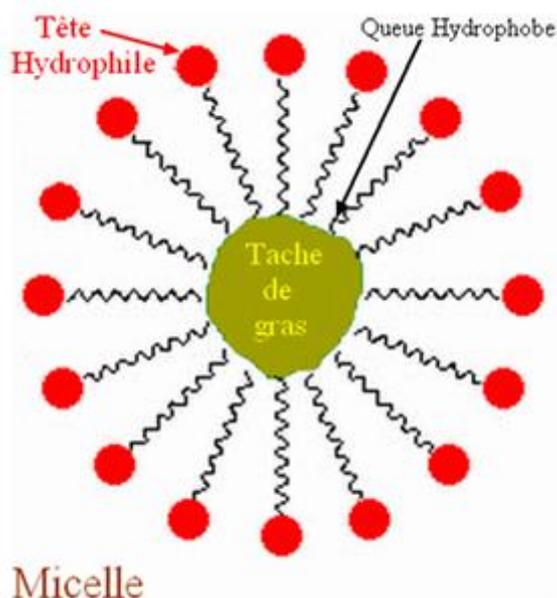


Figure 8 : Schéma d'une micelle

molécules sont capables de s'insérer à l'interface eau-lipide et détacher les graisses et composés hydrophobes d'une surface. Le complexe formé est une micelle (figure 8).

Il existe différents types de détergents : les détergents ioniques (anioniques, cationiques et amphotères) et les détergents « non ioniques ». L'ajout de ces tensioactifs dans les solutions de détergence permet de diminuer la tension superficielle de l'eau en formant des structures micellaires autour de la souillure et apportent à l'agent nettoyant toutes ces propriétés détergentes : mouillage, le mécanisme de décollement de la souillure et mécanisme d'anti-redéposition.

L'utilisation de ce type de produit lors d'un bionettoyage est donc indispensable à l'efficacité de nettoyage. En effet, ses propriétés permettent de venir décrocher les résidus de principe actif insolubles dans l'eau présents sur différentes surfaces. Ils ne doivent pas altérer ces dernières, ni être un vecteur ou une source de contamination du produit (contamination chimique).

Ce nettoyage conduit à obtenir des surfaces totalement propres, dénuées de principe actif ou autre substance pouvant être présente, conditionnant l'étape de désinfection qui suivra.

Le choix par l'industriel d'une référence de détergent est basé sur les produits fabriqués et leurs caractéristiques. Il prend en compte la nettoyabilité du produit, ou encore le caractère huileux ou non. Les plus couramment utilisés dans le bionettoyage :

- Les détergents alcalins
- Les détergents acides

Les détergents peuvent contenir des additifs, comme les séquestrants ou chélatants, pour accroître leur efficacité.

#### **4.2.1.1. Les détergents alcalins**

Les détergents alcalins sont des tensioactifs anioniques à fonction acide neutralisé par des bases ou des sels minéraux alcalins qui confèrent aux solutions un pH supérieur à 10. Par cette

propriété physico-chimique, le détergent modifie les caractéristiques physiques de la souillure ce qui augmente sa solubilisation, son hydratation, et facilite son élimination. Ces détergents sont adaptés au nettoyage des souillures organiques notamment les matières grasses (huile, graisse).

Les bases utilisées sont le plus souvent l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, ou encore les carbonates de potassium<sup>16</sup>.

#### **4.2.1.2. Les détergents acides**

Les détergents acides sont des produits possédant un pH inférieur à 4. Ils sont couramment utilisés pour le nettoyage de souillure de nature minérale. Ces produits peuvent être plus ou moins corrosifs en fonction de leur dilution. Le port d'équipements de protection individuelle est donc nécessaire. Ils contiennent un tensioactif cationique à fonction basique neutralisée, par exemple, de l'acide phosphorique, de l'acide nitrique, ou l'acide chlorhydrique dilué.

#### **4.2.1.3. Les séquestrants ou chélatants**

Les séquestrants ou chélatants sont ajoutés dans les solutions de détergence pour éviter la formation des dépôts minéraux. Ils sont utiles dans les régions où l'eau est dure et chargée en minéraux. Ils améliorent la qualité de l'eau ce qui rend le détergent plus efficace. En effet, un détergent a une meilleure action pour une eau avec un titre hydrotimétrique (dureté) compris entre 5 et 15. Les plus souvent utilisés sont l'EDTA Ethylène Diamine Tétracétique et les phosphonates.

#### **4.2.2. Détergent-Désinfectants**

Les produits détergents-désinfectants ont la capacité d'être à la fois un produit de nettoyage, et un produit de désinfection. Du fait de leur ambivalence, ils sont très intéressants à utiliser en ZAC.

Cependant, en fonction du but recherché (détergence ou désinfection), le mode d'utilisation va varier. En effet, au cours de la détergence, l'objectif est de décrocher la souillure des surfaces, de la mettre en suspension, et de l'éliminer (cf. 4.1). Alors que lors de la désinfection, un temps de contact doit être atteint afin d'éliminer les microorganismes. Le produit sera donc déposé sur la surface puis enlevé après un temps défini lors des étapes de nettoyage des résidus de produit (cf. 3.3).

#### 4.2.3. Les biocides désinfectants

Les produits biocides sont des substances ou des préparations destinées à détruire, repousser, ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre, par une action chimique ou biologique. Il existe différents mécanismes d'actions permettant d'aboutir au contrôle des microorganismes. Les bactériostatiques inhibent la croissance des bactéries, alors que les bactéricides les tuent. L'efficacité de l'action bactéricide dépend de la nature de la composition chimique (mécanisme d'action) et du temps de contact.

Ce dernier est le temps minimal pour tuer les microorganismes présents sur une surface. Ce temps évolue également en fonction du microorganisme à détruire, de la surface sur laquelle le biocide est appliqué, ainsi que la quantité déposée. Ce temps de contact est à déterminer lors d'une validation des produits de désinfections. Il est donc important de respecter ce temps de contact au cours du bionettoyage. Le tableau 6 recense les principaux biocides retrouvés dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que leur nature chimique<sup>14</sup>.

Tableau 5 : Principaux biocides désinfectants

Entité chimique	Classification	Exemple
Aldéhydes	Agent sporicide	Glutaraldehyde 2%
Ethanol dénaturé	Biocide désinfectant	Alcool isopropylique 70%
Hypochlorite de sodium et de chlore	Agent sporicide	Hypochlorite de sodium 0,5%
Ozone	Agent sporicide	Gaz d'ozone
Peroxyde d'hydrogène	Biocide désinfectant et agent sporicide	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

Biguanides substitués	Biocide désinfectant	Gluconate de chlorexidine 0,5%
Acide peracétique	Agent stérilisant	Acide peracétique 0,2%
Oxyde d'éthylène	Agent stérilisant	Oxyde d'éthylène 600µg/g
Ammonium quaternaires	Biocide désinfectant	Chlorure de benzalkonium 200µg/g

En fonction de la famille du composé chimique, et de la concentration de la préparation, la quantité résiduelle de produit après utilisation peut fortement varier. Ces paramètres jouent également sur l'intégrité des surfaces. Le tableau 7 répertorie les principaux biocides en fonction des critères de corrosion, et de résidus<sup>14</sup>.

Il est primordial de prendre en compte la quantité résiduelle de produit. En effet, en fonction de la qualité de surface et de sa localisation certains produits sont déconseillés. Par exemple, il sera plus judicieux de décontaminer une zone critique avec de l'éthanol dénaturé ou du peroxyde d'hydrogène, qu'avec une solution à base d'ammonium quaternaire. En effet, on peut voir dans le tableau 7 ci-dessous que l'éthanol dénaturé ou le peroxyde d'hydrogène ne laissent pas de résidus sur les surfaces, contrairement aux ammoniums quaternaires. Cela entraînera un risque de résidus, et donc de contamination.

Tableau 6 : Propriété des biocides désinfectants

Désinfectant	Corrosif	Résidus
Ethanol dénaturé	Faible	Non
Aldéhydes	Elevé	Oui
Biguanide	Faible	Oui
Hypochlorites	Elevé	Oui
Peroxyde d'hydrogène/ Acide peracétique	Moyen	Non
Ammoniums quaternaires	Faible	Oui

Les principaux agents utilisés sont les ammoniums quaternaires, le peroxyde d'hydrogène, et l'éthanol à 70%.

#### **4.2.4. Les sporicides**

Les agents sporicides, qui sont aussi biocides, sont particulièrement importants dans la rotation des agents de désinfection dans un protocole de bionettoyage. Les spores possèdent une très grande résistance aux produits chimiques et seul un produit sporicide pourra l'éliminer. Leur utilisation régulière, en alternance avec des biocides, permettra de lutter contre les bactéries sporulées et de limiter l'occurrence de formes résistantes.

#### **4.3. L'alternance des produits**

Il existe une grande diversité de produits de désinfection, qui, en fonction de leur composition chimique, possèdent des spectres d'activités différents. Dans le cadre de leur utilisation dans un environnement aseptique, il est recommandé d'en utiliser plusieurs, et de différents types, en alternance (cf. 2.), afin de couvrir l'ensemble du spectre de microorganismes potentiellement présents et de prévenir l'occurrence de résistances.

La fréquence de l'alternance est à déterminer sur la base de la classe environnementale des locaux et de la composition des produits. En effet, les produits sporicides sont des produits corrosifs. Leur utilisation trop fréquente peut, à terme, provoquer une altération des équipements et des surfaces.

#### **4.4. Le matériel de bionettoyage**

Le matériel qui permet la réalisation des différentes étapes de bionettoyage varie en fonction des surfaces à nettoyer. Il ne doit pas être une source de contamination et doit être entretenu de façon régulière. Il doit être stocké dans un lieu propre et sec.

Le matériel utilisé au cours du bionettoyage peut inclure :

- Aspirateur muni de filtres HEPA
- Balais trapèze (tête plate ou avec lamelles en caoutchouc)
- Lingettes stériles ou non (polyester/cellulose et 100% polyester)
- Raclette monolame

L'aspirateur, qui permet d'éliminer les gros déchets aussi bien solides que liquides, est utilisé dans la 1<sup>ère</sup> étape du bionettoyage. Il doit être muni de filtre HEPA limitant le relargage de particules dans l'environnement.

Les balais permettent l'application des différents produits sur le sol et les murs des locaux. Plusieurs types de balais existent : les balais trapèzes à tête plate et les balais trapèzes avec lamelles en caoutchouc. Ils peuvent être munis d'un réservoir pour l'application de produit ou être utilisés avec des lingettes humides ou mouillées pour les étapes de dépoussiérage, de nettoyage, ou de décontamination.

Une tête de balai dotée de lamelles en caoutchouc peut être particulièrement utile pour les actions sur le sol. En effet, les lamelles épousent étroitement la forme du sol, ce dernier pouvant se déformer au fur et à mesure des productions. Par exemple, la fabrication de flacons en verre peut engendrer des casses. Les débris de verre peuvent creuser le sol et former des zones de rétention de particules.

La taille de la tête du balai peut avoir son importance. Dans des zones petites, avec des éléments comme les pieds d'une remplisseuse qui peuvent gêner l'accessibilité, des petites têtes de balai sont recommandées afin d'avoir une meilleure maniabilité. A l'inverse, dans des zones étendues, des têtes plus larges peuvent être envisagées.

Les lingettes sont également très importantes dans la réalisation du bionettoyage. Il existe 3 types de lingettes :

- Les lingettes microfibres.
- Les lingettes polyester/cellulose.
- Les lingettes 100% polyester.

En fonction du type de lingette, l'utilisation sera différente :

- Les **lingettes microfibres** ne sont pas conseillées en zone aseptique car elles relarguent énormément de particules. Elles peuvent être utilisées dans les étapes de dépoussiérage.
- Les **lingettes polyester/cellulose** peuvent être utilisées en zone aseptique. Cependant leur utilisation va se limiter à l'étape de dépoussiérage. Elles sont composées de

cellulose qui leur permet de capter facilement un liquide. Elles sont prohibées dans les points critiques car, comme les lingettes microfibrées, elles relarguent des particules ou, du fait de leur composition, peuvent se déchirer en fibres.

- Les **lingettes 100% polyester** : Elles seront utilisées au point critique dans les étapes de nettoyage et de désinfection. Du fait de leur composition, elles relarguent très peu de particules ; de plus, en raison de leur nature chimique, elles permettent une dépose du produit.

En utilisation dans les zones de remplissage, les lingettes doivent être stériles.

La préparation de ces lingettes est également une étape importante dans la réalisation du bionettoyage. Toujours dans l'optique d'être reproductible différentes méthodes peuvent être utilisées.

La plus simple est d'avoir des lingettes pré-imprégnées d'alcool par exemple. Il n'y aura pas alors de différence entre deux opérateurs dans la méthodologie de préparation des lingettes.

La deuxième méthode consiste à préparer des lingettes dans des sachets avec une quantité définie de produit afin d'avoir une seule méthode de préparation. Par exemple, les lingettes stériles sont conditionnées par paquet de 10 lingettes avec une quantité précise de produit pour les imprégner de façon homogène.

*Exemple : 100mL d'alcool pour une sachet de 10 lingettes 100% polyester.*

Cette procédure permet de ne pas utiliser de seaux lors du bionettoyage.

#### **4.5. La méthodologie du bionettoyage**

Au cours de la réalisation du bionettoyage, une méthodologie est adoptée. En effet, un ordre de passage est mis en place afin de ne pas recontaminer une zone. Cet ordre de passage va également de la zone la plus critique, vers la zone la moins critique. Toutes les étapes de bionettoyage d'une zone sont réalisées avant de passer à la zone suivante. La figure 9 présente le schéma d'une zone de remplissage. Les différentes classes environnementales (A et B) y sont désignées avec une numérotation qui indique l'ordre de passage du bionettoyage, la zone 1 étant la plus critique et la 9 la moins critique. Le protocole associé ira alors de la zone 1 à 9.

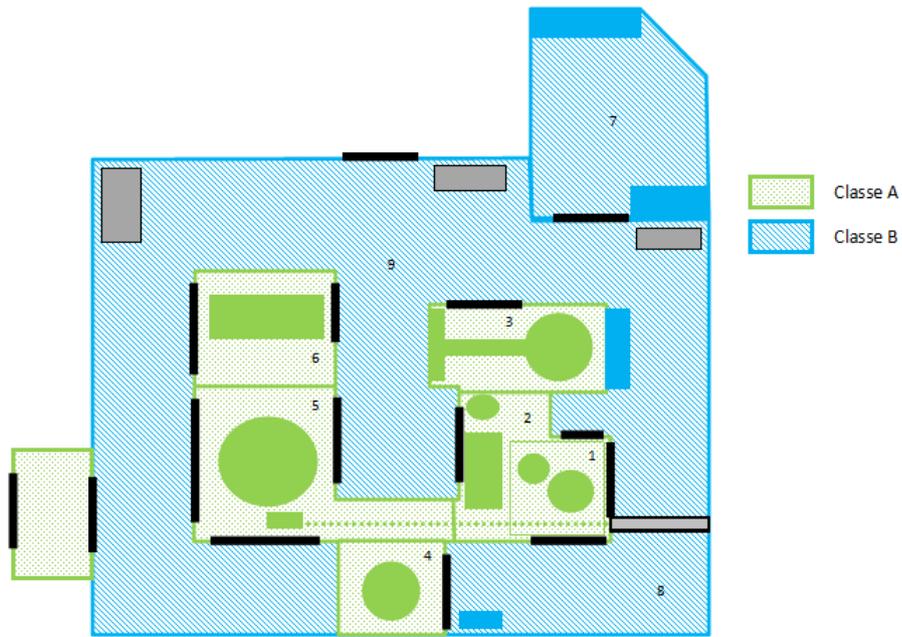


Figure 9 : Schéma d'une zone de remplissage. Les numéros indiquent l'ordre de passage du bionettoyage

Dans la méthodologie, on aura également la description de la façon de réaliser les différentes étapes. Par exemple, le sol doit être décontaminé en effectuant le geste dit de la godille. Cette dernière permet de décontaminer la totalité de la surface sans recontaminer les zones (figure 10).

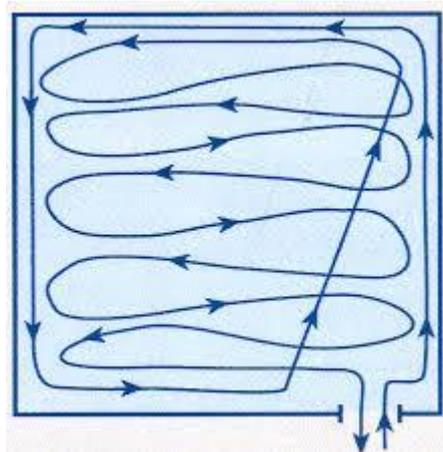


Figure 10 : Geste de la godille

## 5. Mise en place de protocoles de bionettoyage

La mise en place du bionettoyage sur les lignes de remplissage s'appuie sur des considérations théoriques du bionettoyage auxquelles s'ajoutent les contraintes pratiques. La réalité du terrain va entraîner une adaptation des pratiques et des fréquences.

Il faut procéder de la façon suivante :

- Définir le champ d'intervention
- Définir les acteurs du bionettoyage
- Déterminer les fréquences de bionettoyage
- Définir les modes opératoires

Tout ce qui doit être nettoyé et décontaminé au cours du bionettoyage doit être intégré dans la procédure de bionettoyage et décrit. La description des méthodologies permet d'être la reproductibilité des opérations d'une personne à l'autre.

Dans le cadre de la production stérile et aseptique, le bionettoyage, quotidien, peut intervenir à différents moments du cycle. Il existe 2 types de fabrication, soit une production en campagne, soit la production de petites et moyennes séries, c'est-à-dire des lots répartis sur une durée limitée.

Dans le cas d'une campagne, le bionettoyage n'interviendra quotidiennement qu'au niveau de l'environnement. Dans le cas des systèmes barrières conventionnels (Restricted Access Barrier System, ou RABS) ou des isolateurs, il est impossible que la contamination pénètre s'il n'y a pas d'intervention du personnel : le produit est protégé. En effet, les articles de conditionnement qui pénètrent par un tunnel de dépyrogénéation et le produit qui a subi une filtration stérilisante sont stériles. Seule, l'intervention des opérateurs pourrait déséquilibrer ce système. Par conséquent, il est préférable de réaliser un bionettoyage de l'environnement, afin de maîtriser la contamination lors d'une éventuelle intervention technique.

Dans le cas des petites et moyennes séries, le bionettoyage interviendra en inter-lot ou changement de produit selon le schéma suivant (figure 11).



Figure 11 : Cycle de production incluant l'étape de bionettoyage dans le cas des petites et moyennes séries

Dans ce cas, le point critique (zone sous carters) et l'environnement sont pris en compte dans le bionettoyage. Des bionettoyages plus complets sont effectués en inter-lot.

### 5.1. Rédaction des protocoles

Dans le cadre de la revue des protocoles de bionettoyage, un audit de la ligne de remplissage est réalisé. Ce dernier permettra de prendre en compte les différents paramètres de la zone. Ces paramètres sont :

- La nature des produits répartis.
- La nature du conditionnement primaire (ampoule en verre, flacons plastiques).
- La classe environnementale des locaux.
- La durée des lots.

En fonction de ces paramètres, les actions à mener et leurs fréquences sont définies. Un premier schéma de bionettoyage est établi. L'annexe 1 présente un tableau de synthèse des étapes de bionettoyage d'une classe A.

Une fois validé par le service d'assurance qualité, ce tableau sera la base de la rédaction du protocole. Dans ce dernier sont précisés les acteurs, le matériel et les produits utilisés, ainsi que la méthodologie du bionettoyage. Cette dernière, éminemment importante, doit décrire précisément la méthode à utiliser lors des différentes étapes, et les ordres de passage (cf. 4.6). Cette description dans le détail permet la répétabilité et la reproductibilité des actions réalisées par différents acteurs. L'annexe 2 présente un exemple de description de la décontamination d'une porte guillotine. La fréquence et le produit à utiliser en fonction de l'élément à nettoyer et à décontaminer sont précisés.

## **5.2. Formation des opérateurs**

La formation des opérateurs est une partie importante de la mise en place de nouvelles méthodes de bionettoyage. En effet, le bionettoyage doit être réalisé par du personnel formé et habilité.

Cette formation comprend :

- une formation théorique, qui reprend les principes du bionettoyage.
- une formation pratique, qui atteste la bonne réalisation du bionettoyage.

Une fois ces deux formations réalisées, l'opérateur est qualifié pour la réalisation du bionettoyage en ZAC.

### **5.2.1. Formation théorique**

La formation théorique consiste à reprendre les principes du bionettoyage. Il permet à l'opérateur d'avoir les connaissances pour comprendre les actions qui seront à mener.

La formation théorique peut se décomposer en plusieurs parties :

- Définition du bionettoyage
- La réglementation
- Les différents types de contamination
- Les sources de contamination
- Les moyens de prévention des contaminations
- La description des différentes étapes du bionettoyage
- Les produits utilisés

Elle permet à l'opérateur d'avoir une vision globale de la contamination en ZAC. Plutôt que de nettoyer, il est préférable que les contaminations ne pénètrent pas dans les zones de travail. La connaissance parfaite des méthodes de nettoyages ne sont pas suffisantes pour limiter les contaminations. Le bionettoyage ne peut pas être utilisé comme garant d'une zone parfaitement propre pour pallier des pratiques inadaptées. C'est une attitude générale, associée à de bonnes pratiques qui permettra de limiter les contaminations au sein des ZAC.

### **5.2.2. Formation pratique**

La formation pratique a pour but d'entraîner l'opérateur et d'attester des bonnes pratiques de bionettoyage. En effet, une méthodologie précise accompagne chaque étape de bionettoyage. Il est donc nécessaire de déterminer si ces bonnes pratiques sont acquises.

Des ateliers, avec le matériel utilisé en ZAC, sont réalisés et portent sur tous les types d'actions réalisées en ZAC : ateliers sur le dépoussiérage, sur la préparation des lingettes, ou encore sur la désinfection.

Quand cela est possible, la formation des opérateurs directement sur ligne de remplissage est recommandée. En effet, cela permet d'expliquer directement dans les locaux les attentes vis-à-vis de ces méthodes.

### **5.3. Suivi de la mise en place**

La mise en place sur le terrain des protocoles de bionettoyage est une activité importante. Il faut en effet s'assurer que ce qui a été décidé est réalisable en condition réel et est correctement appliqué. Il est donc préférable de commencer par une ligne pilote, où l'on peut faire des ajustements avant le déploiement sur la totalité des lignes.

Le recueil de données peut se faire directement auprès des opérateurs ou par le biais de réunions à fréquence régulière. D'abord hebdomadaire le recueil des données s'espace au fur et à mesure de l'avancée des opérations.

L'important lors de cette mise en place c'est d'accompagner le changement. Par accompagner le changement, on entend la présence terrain du personnel d'encadrement en charge, les échanges avec les différents acteurs, et la prise en compte des remarques. En impliquant les techniciens la mise en place se fait de manière optimale et garantit la pérennité du changement.

Des « fiches opérateurs » sont mises en place pour guider le technicien dans la réalisation de son bionettoyage. Cette fiche opérateur reprend toutes étapes qu'il devra réaliser dans l'ordre de leur réalisation. Il pourra y retrouver chaque étape, le matériel utilisé, ainsi que le nombre de lingettes. L'annexe 3 présente un exemple de fiche opérateur. De plus, cette dernière garantit également l'application d'une méthodologie unique entre tous les techniciens.

## Conclusion

La maîtrise de la contamination est un élément indispensable du cycle de production des préparations stériles. Les systèmes barrières ne dispensent pas de pratiques rigoureuses. L'analyse des sources de contamination permet définir actions de prévention.

Le bionettoyage, qui permet de lutter contre tous les types de contamination, est une étape cruciale du cycle de production. C'est un processus complexe qui nécessite d'être maîtrisé afin qu'il ne devienne pas lui-même une source de contamination.

Après la mise en place d'un bionettoyage, il est impératif de garantir dans le temps sa qualité. Le suivi dans le temps se fait par un monitoring microbiologique régulier des surfaces.

Cependant, un site de production est challengé sur sa productivité. L'étape de bionettoyage ne permettant pas une production simultanée, il est indispensable, après sa mise en place, de maintenir, voire d'améliorer la productivité des lignes, tout en gardant la qualité des productions. Par des actions de lean management, par exemple, des gains de temps peuvent être trouvés afin de diminuer la durée de l'étape de production. C'est l'enjeu de court-moyen terme qui fait suite à la mise en place à la mise en place du bionettoyage.

A plus long terme, nous pouvons imaginer un développement de matériaux et/ou de technologies permettant d'améliorer la qualité, mais également la productivité. Actuellement, il existe des systèmes d'aérosolisation qui permettent une décontamination de la zone de production sans présence de personnel. Pouvons-nous imaginer que ce système soit développé sur d'autres étapes ? Le nettoyage par exemple ?

Les locaux pourraient également être conçus de façon à être le plus facilement nettoyables et décontaminables. La méthode Quality-by-Design (QbD) appliquée à la conception des locaux est une méthode de choix dans l'optique de garder ou d'améliorer l'état qualitatif tout en améliorant la productivité.

Nous pouvons également imaginer le recours à des matériaux antibactériens<sup>17</sup>. Un tel type de matériau pourrait alors révolutionner l'approche du bionettoyage dans l'industrie pharmaceutique, et notamment dans la fabrication des médicaments injectables.



## Bibliographie

1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (FR). Ligne Directrice 1 : Fabrication des médicaments stériles. Guides des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; 2019. p255.
2. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (FR). Ligne Directrice 1 : Fabrication des médicaments stériles. Guides des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; 2019. p253.
3. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (FR). Ligne Directrice 1 : Fabrication des médicaments stériles. Guides des bonnes pratiques de fabrication (BPF); 2019. p263.
4. Garreau G, Blachere F. Le contrôle visuel indirect modernise la validation du nettoyage. 2017;La Vague (54) : 38-40.
5. Tovina Pecault I. Les risques de contamination chimique. <https://bivi.afnor.org/notice-details/les-risques-de-contamination-chimique/1300636>
6. BRIANDET R. Biofilms : Les bactéries résistent ! 2015;La Vague (44) : 13-14. <https://a3p.org/biofilms-les-bacteries-resistant-la-vague-44/>
7. BOUIX M. La contamination microbiologique. [ultraproprete.com](http://www.ultraproprete.com). <http://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/contaminants/contamination-microbiologique.html>
8. CALLEWAERT. La classification de propreté particulière et la qualification des zones à atmosphère contrôlées : exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables [thèse]. Université de Rouen. Publiée le 9 Juillet 2015.
9. ELIS. Combinaison de protection absolue. Published 2021. <https://ch.elis.com/fr-CH/gamme/combinaisons>
10. Food and Drug Administration (FDA) (US). Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice; 2004. <https://www.fda.gov/media/71026/download>
11. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (FR). Chapitre 3 : Locaux et Matériel. Guides des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; 2019. p23.
12. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (FR). Chapitre 4 : La documentation. Guides des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; 2019. p34.
13. LABAN F. Le Bionettoyage des surfaces générales en ZAC dans un contexteGMP. Cahier Pratique La Vague. [https://www.a3p.org/wpcontent/uploads/2011/08/article\\_scientifique\\_vague32\\_0pdf\\_arti cles\\_32pdf6.pdf](https://www.a3p.org/wpcontent/uploads/2011/08/article_scientifique_vague32_0pdf_arti cles_32pdf6.pdf)

14. LEBLANC L. Quel est l'impact des désinfectants sur les contrôles d'environnement ? 2016;La Vague (48) : 43-46.
15. JAS Consulting. Produits détergents : comment bien les choisir en fonction des salissures ? Published 2019. <https://www.jasconsulting.fr/news/51/43/Produits-d%C3%A9tergents-comment-bien-les-choisir-en-fonction-des-salissures>
16. BOULOUMIE, BOUSQUET BEDU, CAVIL, DUMANT, DURAND, ESCUDIER. Choix et qualification des produits détergents et désinfectants dans l'optique d'une validation d'un procédé de nettoyage et/ou de désinfection. 1999; STP PHARMA PRATIQUES : TECHNIQUES REGLEMENTATIONS;9(3):251-257.
17. GAUBERT. Un nouveau plastique antibactérien pour se prémunir des bactéries résistantes. Published online December 14, 2019. [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/un-nouveau-plastique-antibacterien-pour-se-premunir-des-bacteries-resistantes\\_139835](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/un-nouveau-plastique-antibacterien-pour-se-premunir-des-bacteries-resistantes_139835)

## **Annexes**

**ANNEXE 1 : Tableau de synthèse du bionettoyage en fonction de la classe  
environnementale**

<b>Classe A répartition aseptique</b>					
<b>Étapes</b>	<b>Surfaces</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Matériel</b>	<b>Consommables</b>	<b>Produits</b>
<b>Élimination des déchets visibles</b>	Remplisseuse CNC	Fin de lot / Changement de format	NA	Tissus Polyester 23 X 23 stérile	NA
<b>Nettoyage : Lavage &amp; Élimination de la solution souillée</b>	Zones souillées par le produit au niveau de la remplisseuse	Déversement produit en cours de production	NA	Tissus Polyester 23 X 23 stérile	NA
		Fin de lot / Changement de format	NA	Tissus Polyester 23 X 23 stérile	Alcool
<b>Décontamination</b>	Pièces critiques CNC Bols de distribution Sonde monitoring	Fin de lot / Changement de format	NA	Tissus Polyester 23 X 23 stérile	Alcool
		1/mois	NA	Tissus Polyester 23 X 23 stérile	DSVA
	Intérieurs des vitres des carters	Fin de lot / Changement de format	NA	Tissus Polyester 23 X 23 stérile	Alcool
		1/mois	NA	Tissus Polyester 23 X 23 stérile	DSVA
	Bol + Girafe pompes Bac + Girafe + Bol flacons	1/semestre	NA	Tissus Polyester 23x23 stérile	Alcool + DSVA

## ANNEXE 2 : Exemple d'une description détaillée de décontamination d'une porte guillotine

- **Les guides de la porte 4 et intérieure vitre :**

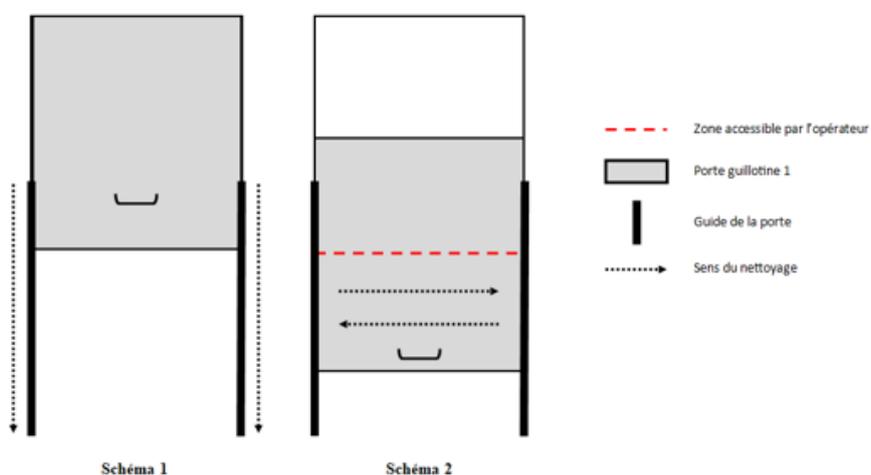
### Décontamination des guides (schéma 1) :

- Monter au maximum la porte pour pouvoir atteindre la plus grande partie du guide possible.
- Avec une lingette mouillée d'alcool, faire un mouvement du haut vers le bas sur chaque guide
- Commencer par la partie haute puis descendre

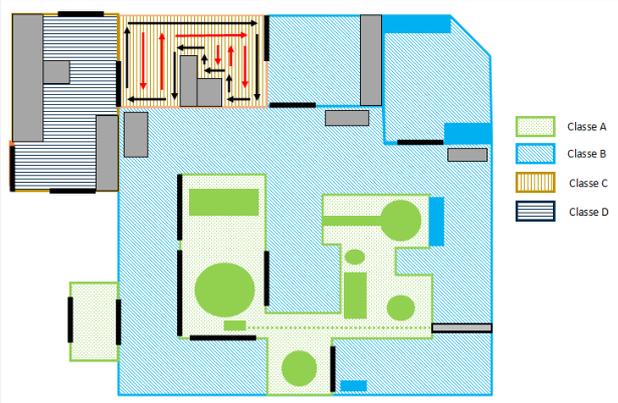
### Intérieure vitre (schéma 2) :

- A l'aide d'une lingette mouillée d'alcool faire la partie accessible de la vitre intérieure depuis la porte 1. Faire des mouvements en S du haut vers le bas.

**Lingettes : 2 lingettes carrées 100% polyester stériles + Alcool**



### ANNEXE 3 : Exemple d'une fiche opérateur

<b>SAS perso C</b>		
<b>Etape 1</b>	<p><b><u>ELIMINATION DES DECHETS VISIBLES</u></b></p> <p>Eliminer les gros déchets pouvant être présents dans la zone au moment du bionettoyage.</p>	<p><b>Lingettes polyester/cellulose</b></p>
<b>Etape 2</b>	<p><b><u>DEPOUSSIÉRAGE DES BÂTIS :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etagères</li> <li>• Meuble (face verticale)</li> <li>• Demi-banc (faces supérieures et latérales)</li> </ul>	<p><b>3 lingettes carrées polyester/cellulose</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>Eau PPI</b></p>
<b>Etape 3</b>	<p><b><u>DEPOUSSIÉRAGE DU SOL :</u></b></p> <div style="text-align: center;">  <p> <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #90EE90; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Classe A  <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #ADD8E6; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Classe B  <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Classe C  <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #808080; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Classe D         </p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Détourer le sol (→)</li> <li>• Faire l'intérieur de la zone (→)</li> </ul>	<p><b>2 lingettes rectangulaires polyester/cellulose</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>Eau PPI</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>Balai trapèze avec lamelles en caoutchouc</b></p>
<b>Etape 4</b>	<p><b><u>DECONTAMINATION DES BÂTIS :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etagères</li> <li>• Meuble (face verticale)</li> <li>• Demi-banc (faces supérieures et latérales)</li> </ul>	<p><b>3 lingettes carrées 100% polyester</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>Alcool</b></p>
<b>Etape 5</b>	<p><b><u>DECONTAMINATION DES POIGNEES DE PORTE :</u></b></p> <p>Décontaminer les poignées de portes</p>	<p><b>1 lingette carrée 100% polyester</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>Alcool</b></p>
<b>Etape 6</b>	<p><b><u>DECONTAMINATION DU SOL :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Détourer le sol avec une paire de lingette (→)</li> <li>• Faire l'intérieur avec une 2<sup>ème</sup> paire (→)</li> </ul>	<p><b>4 lingettes rectangulaires 100% polyester</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>SURFANIOS</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>Balai trapèze avec lamelles en caoutchouc</b></p>
<b>Etape 7</b>	<p><b><u>DECONTAMINATION DES OUTILS DE BIONETTOYAGE</u></b></p> <p>Utiliser une lingette par outil</p>	<p><b>4 lingettes carrées 100% polyester</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><b>Alcool</b></p>
<b>RAPPEL : Laisser un temps de contact de 15 min avant toutes interventions</b>		

## Résumé

La répartition des préparations stériles nécessite une maîtrise de la contamination qui permet de garantir une libération d'un médicament sûr et efficace. La répartition aseptique de solutions stériles se réalise dans des zones à atmosphère contrôlée. Ces dernières permettent de maîtriser l'environnement au cours de la production. Cependant, différents éléments peuvent venir mettre en péril la maîtrise de cette contamination.

Dans cette thèse, la partie 1 aborde les trois sources de contamination : microbiologique, particulaire, et chimique. Une analyse 5M permet de mettre en évidence la principale source de contamination : le personnel. En effet, c'est ce dernier, qui par des interventions inappropriées, peut venir contaminer l'environnement de production. Cette première étape d'analyse permet de définir les moyens de prévention à mettre en place. Bien que différents moyens permettent de prévenir une contamination, l'humain reste au centre des stratégies. En effet, plus que des moyens, c'est une rigueur tout au long du cycle de production qui permet d'assurer la qualité des préparations stériles. Plutôt que de chercher à éliminer les contaminants des zones de productions, il est préférable d'éviter qu'ils n'y pénètrent ou y soient transférées. Le bionettoyage est l'un des moyens de prévention de la contamination.

La partie 2 de cette thèse traite du bionettoyage, et de sa mise en place sur les lignes de productions. Le bionettoyage est composé de 4 étapes à réaliser dans un ordre défini afin d'avoir des surfaces propres et dépourvues de microorganismes. Souvent laissé de côté, il est une étape clé d'un cycle de production. Maîtrisé, il permet de garantir l'état de surface des locaux.

Une description détaillée du bionettoyage permet d'assurer la reproductibilité des activités des techniciens de production.

Lors de sa mise en place d'un bionettoyage, la participation des techniciens à l'élaboration des protocoles permet d'avoir de procédures adaptées aux locaux et aux différentes contraintes techniques et pratiques. Cela permet également de faciliter la prise en main et l'adhésion des opérateurs, et de favoriser un déploiement pérenne.

## Serment de Galien



Faculté de Médecine et Pharmacie

### SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018