



HAL
open science

La décontamination des locaux par voie aérienne dans l'industrie pharmaceutique : substitution du formaldéhyde, validation et maintien de l'état validé de procédés au peroxyde d'hydrogène

Lisa Creusot

► To cite this version:

Lisa Creusot. La décontamination des locaux par voie aérienne dans l'industrie pharmaceutique : substitution du formaldéhyde, validation et maintien de l'état validé de procédés au peroxyde d'hydrogène. Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01739165

HAL Id: hal-01739165

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739165>

Submitted on 20 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

**LA DÉCONTAMINATION PAR VOIE AÉRIENNE DES LOCAUX
DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : SUBSTITUTION DU
FORMALDÉHYDE, VALIDATION ET MAINTIEN DE L'ÉTAT
VALIDÉ DE PROCÉDÉS AU PEROXYDE D'HYDROGÈNE**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 janvier 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Lisa CREUSOT**
née le 16 décembre 1985 à Epinal (88)

Membres du Jury

Président : M. Christophe GANTZER, Professeur en Microbiologie Environnementale

Juges : M. Hugues GRAF, Directeur de Thèse, Docteur en Biotechnologie
Sanofi Pasteur

Mlle Isabelle PETIT, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Delahaye
Heillecourt

M. Pierre WOURMS, Docteur en Pharmacie, CH de Saint Nicolas de Port

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTEAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier	Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU.....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.....	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique

Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET

Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

Monsieur Christophe Gantzer

Professeur en Microbiologie Environnementale

LCPME - Faculté de Pharmacie de Nancy

Vous avez accepté la Présidence de ce jury et j'en suis grandement honorée.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de toute ma reconnaissance.

Monsieur Hugues Graf

Docteur en biotechnologie

Directeur adjoint Développement-Biosécurité, Sanofi Pasteur

Vous m'avez fait confiance, conseillée, encouragée pendant six mois...et avez signé pour quelques mois supplémentaires en prenant la Direction de cette thèse, malgré votre éloignement géographique.

Pour votre implication et tout le reste, sincères et chaleureux remerciements.

Mademoiselle Isabelle Petit

Docteur en Pharmacie

Pharmacien d'officine, Heillecourt

Tu m'as souvent montré des preuves de ta gentillesse...cette fois c'était un sacré challenge et tu l'as relevé ; merci, mille fois merci ! Je suis fière que tu représentes l'Officine dans ce jury.

Avec toute mon amitié (et mes vœux de bonheur anticipés...).

Monsieur Pierre Wourms

Docteur en Pharmacie

Pharmacien chef de service & Président du CLIN, Centre Hospitalier Saint-Nicolas-de-Port

Vous avez accepté de juger cette thèse avec la spontanéité et la sympathie que je vous connais, mais qui m'ont néanmoins profondément touchée. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Je tiens également à adresser mes remerciements à tous ceux qui ont pris part à ma formation tout au long de mon cursus...

A Hugues Graf et Patrick « H₂O₂ » Dumas à Sanofi Pasteur, Marcy l'Etoile

Pour votre compétence, pour avoir découvert mon incroyable talent de documentaliste

A Céline Ohayon, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Bordeaux

Pour m'avoir donné la chance de terminer mes études par le Master Eau, Santé et Environnement

A Daniel Bunieski et au staff Direction Qualité à Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Lavour

Pour votre grande expérience volontiers partagée et votre accent chantant

A Pierre Wourms et toute l'équipe de la PUI du CH de Saint-Nicolas de Port

Pour votre accueil chaleureux et votre disponibilité

A Christophe Merlin et Sébastien Bonot au LCPME à Vandœuvre-les-Nancy

Pour m'avoir transmis passion et connaissances, je ne vous l'ai pas toujours bien rendu...

A Marie-Christine Archen, Claude Kondolff et Michelle Wernert

Pour votre accueil à l'officine avec patience et gentillesse

A ma famille...

Pour votre soutien à toute épreuve durant mes études (révisions marathon, stress, doute, envie de tout plaquer pour élever des lamas en Bolivie). Merci d'y avoir cru à ma place dans les moments difficiles.

Maman, merci d'avoir fait face avec brio au retour à la maison de ta grande imbécile de fille après 7 ans de tranquillité...

A mes amis...

Ceux de la fac : Guillaume (à bientôt pour un bon bain dans une bonne auberge), Coralie (pipette woman), Aline, Arnaud, Benjamin & Lucile (société, tu m'auras pas), Alex et Mathieu (mes autistes préférés), et enfin mais pas des moindres, la joyeuse équipe avec qui j'ai vécu des moments magiques de Gordes à Borville en passant par la Pastorale : Les Grecs, Les Fnox, Les Rouleaux, Boulette, Charlotte, Clémence, Peter, Steven, Mitch, Gendros...

Ceux d'ailleurs : Solange, Gaëlle, Maud, Mathilde, Aurore, Eliane, Anne-C. Merci pour tout.

Ceux que j'oublie de citer : Pardonnez moi... Si vous lisez ces remerciements, c'est que vous aussi, vous le valez bien !

Enfin, je tiens à remercier du fond du cœur toutes les personnes qui ont cru en l'**Association Humanitaire Nancéenne des Etudiants en Pharmacie** : celles qui ont permis à l'Association d'exister à la Faculté, celles qui ont donné un coup de pouce quel qu'il soit, celle qui nous a offert notre première mission et bien plus encore, celles qui nous ont accueillis à M'Bagam, celles qui ont brillamment pris la relève,... Longue vie à l'AHNEP !

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ANNEXES	15
LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION.....	18
PARTIE 1 : MAITRISE DE LA CONTAMINATION & DECONTAMINATION DES LOCAUX PAR VOIE AERIENNE	19
Chapitre 1 : La contamination.....	19
1 Types de contaminants	19
1.1 Contamination particulaire	19
1.2 Contamination microbiologique.....	20
1.3 Contamination chimique	20
2 La contamination croisée	20
3 Maîtrise de la contamination	21
3.1 Mesures préventives	21
3.1.1 Matières.....	22
3.1.2 Matériel	23
3.1.3 Main d'œuvre.....	23
3.1.3.1 Formation.....	24
3.1.3.2 Hygiène et habillement.....	25
3.1.3.3 Comportement en ZAC	26
3.1.4 Milieu.....	27
3.1.4.1 Locaux	27
3.1.4.2 Air.....	28
3.1.5 Méthodes.....	35

3.2	Nettoyage/Désinfection	35
3.2.1	Nettoyage	35
3.2.1.1	Généralités	35
3.2.1.2	Choix du détergent.....	36
3.2.2	Désinfection	37
3.2.2.1	Désinfection ou décontamination ?	37
3.2.2.2	Choix du désinfectant	37
Chapitre 2 : La décontamination des locaux par voie aérienne.....		39
1	Généralités.....	39
1.1	Principe.....	39
1.2	Efficacité biocide.....	40
1.3	Utilisations dans l'industrie pharmaceutique	40
2	Procédés de décontamination par voie aérienne	41
2.1	Historique	41
2.1	La fumigation de formaldéhyde	42
2.1.1	Généralités	42
2.1.2	Evolution du contexte réglementaire	43
2.1.2.1	Genèse	43
2.1.2.2	Réglementation française	44
2.1.2.3	Réglementation européenne	45
2.2	Procédés alternatifs	46
2.2.1	Désinfectants.....	46
2.2.1.1	Acide peracétique (APA).....	46
2.2.1.2	Peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂).....	47
2.2.2	Modes de diffusion	49
2.2.2.1	Technologie « brouillard sec » (nébulisation)	49
2.2.2.2	Technologie « vapeur sèche »	49

2.2.2.3	Technologie « microcondensation ».....	50
2.2.3	Couples appareil/produit commercialisés	51
PARTIE 2 : PARTAGE D'EXPERIENCE : VALIDATION ET MAINTIEN DE L'ETAT VALIDE DE PROCEDES AU PEROXYDE D'HYDROGENE		53
Chapitre 1 : Contexte.....		53
1	Terrain	53
2	Problématique.....	55
3	Procédés concernés	56
3.1	Nébulisation : sas de volume compris entre 3 et 30m ³	56
3.2	Vaporisation : zones de 30 à 300m ³	57
Chapitre 2 : Validation des procédés de décontamination aérienne par H₂O₂		59
1	Généralités sur la validation.....	59
2	Validation des procédés de décontamination aérienne par H ₂ O ₂	60
2.1	Choix des germes worst case	60
2.2	Essais préliminaires.....	61
2.3	Validation de l'efficacité biocide	61
2.3.1	Principe du test.....	61
2.3.2	Critères de conformité du test	62
2.3.3	Critère de validation de l'efficacité biocide.....	62
2.4	Validation de la diffusabilité.....	62
2.4.1	Principe du test.....	62
2.4.2	Critères de conformité du test	63
2.4.3	Critère de validation de la diffusabilité.....	63
2.5	Conditions opératoires validées	64
Chapitre 3 : Maintien de l'état validé des procédés de décontamination par voie aérienne à l'H₂O₂.....		65
1	Choix d'une méthode	65
1.1	Renouvellement des essais de validation de la diffusabilité	65

1.1.1	Mobilisation du personnel et des locaux.....	65
1.1.2	Risques liés aux indicateurs biologiques	65
1.1.2.1	Témoin positif Non Conforme	66
1.1.2.2	Résistance accrue des indicateurs biologiques à l'H ₂ O ₂	66
1.2	Analyse rétrospective des données des cycles de décontamination.....	68
2	Démonstration du MEV des procédés de décontamination aérienne à l'H ₂ O ₂ par analyse rétrospective des données.....	68
2.1	Stratégie.....	68
2.2	Méthodologie	69
2.3	Résultats	70
2.3.1	Pilote : bâtiment T1Nord	70
2.3.1.2	Documents de référence	71
2.3.1.3	Gestion des modifications	71
2.3.1.4	Revue des équipements	72
2.3.1.5	Revue des paramètres des cycles de décontamination par Maxibio /Mobiwatch S8	72
2.3.1.6	Revue des paramètres des cycles de décontamination par Clarus Z/H ₂ O ₂ 73	
2.3.1.7	Conclusion et plan d'action	81
2.3.2	Orientation du projet MEV à l'issue du rapport Pilote.....	82
2.3.2.1	Validation de la méthodologie par l'AQR&D.....	82
2.3.2.2	Actions d'amélioration continue	82
2.4	Perspectives.....	83
	CONCLUSION.....	84
	BIBLIOGRAPHIE	94

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme 5M des facteurs influençant le niveau de propreté d'une zone de fabrication.....	22
Figure 2 : Schéma simplifié du circuit de l'air en ZAC.....	31
Figure 3 : Schémas représentant un flux d'air turbulent (à gauche) et un flux d'air laminaire (à droite)	32
Figure 4 : Cascade de pression.....	34
Figure 5 : Cascades de pression - Zones de sécurité biologique.....	34
Figure 6 : Lancement d'une opération de décontamination aérienne au formaldéhyde.....	43
Figure 7 : Evolution du nombre de germes survivants et de l'indice de condensation lors de la diffusion de vapeur de peroxyde d'hydrogène.....	50
Figure 8: Vues avant et arrière du Maxibio type M.....	56
Figure 9 : Unité principale de l'appareil Clarus Z.....	57
Figure 10: Exemple de plan de positionnement des BI et des équipements pour la validation de la diffusabilité du procédé Clarus Z/H ₂ O ₂ dans une ZAC.....	63
Figure 11: Suivi chronologique de la conformité des essais de validation	67
Figure 12 : Analyse de la conformité des essais de validation en fonction du lot de BI utilisé	67
Figure 13 : Stratégie du projet MEV	68
Figure 14: Relevé des valeurs d'HR au cours des différentes phases du cycle	74
Figure 15 : Exemple d'un cycle de décontamination où les deux Clarus Z utilisés fournissent des mesures d'HR divergentes.....	75
Figure 16 : Mise en évidence d'une anomalie de la mesure d'HR au niveau du Clarus Z n°28865	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Flore microbienne de l'Homme et risque de contamination microbiologique.....	24
Tableau 2 : Exemples d'opérations réalisées dans les différentes classes de ZAC	25
Tableau 3 : Règles d'habillement en ZAC.....	26
Tableau 4 : Nombre de particules émises par une personne en fonction de son activité.....	27
Tableau 5: Critères définissant le classement des agents biologiques par groupes de risques (OMS).....	28
Tableau 6 : Limites de contamination particulaire des ZAC d'après les BPF.....	29
Tableau 7: Limites de contamination particulaire des zones propres d'après la norme EN/ISO 14644-1.....	30
Tableau 8 : Correspondance normes BPF/normes ISO 14644-1	30
Tableau 9 : Limites recommandées de contamination microbiologique (valeurs moyennes) .	30
Tableau 10 : Taux de brassage en salle propre.....	32
Tableau 11 : Taille des particules générées par les procédés de décontamination par voie aérienne	39
Tableau 12 : Couples appareil/produit pour la décontamination des locaux par voie aérienne	51
Tableau 13: Maladies couvertes par les vaccins de sanofi pasteur et agents pathogènes associés.....	53
Tableau 14: Critères de conformité des cycles de décontamination par Maxibio/MobiwatchS8	73
Tableau 15 : Critères de conformité des cycles de décontamination par Clarus Z/H ₂ O ₂	73
Tableau 16 : Plan d'action issu de l'analyse des cycles de décontamination de 2009 au bâtiment T1Nord	81

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification des micro-organismes selon leur degré de résistance à la désinfection chimique	85
Annexe 2 : Formulaire de suivi des décontaminations par H ₂ O ₂ (version draft en test au bâtiment T1).....	86
Annexe 3 : Données de validation de la diffusabilité au bât. T1Nord (BI à 6 log spores/support)	89
Annexe 4 : Données des cycles de routine réalisés en 2009 au bâtiment T1 Nord.....	90
Annexe 5 : Quantités d'H ₂ O ₂ diffusées au cours des cycles au T1 Nord en 2009	91
Annexe 6: Outil Excel développé pour chacun des bâtiments de BRD-Exemple de la base de données du T1Nord	92
Annexe 7 : Suivi de tendance de la quantité d'H ₂ O ₂ 30% diffusée au bâtiment T1Nord.....	93

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFNOR : Association Française de Normalisation

AFSSET : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

APA : Acide Peracétique

AQ : Assurance Qualité

ARLIN : Antenne Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales

BI : Bio-Indicateur

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BRD : Bioprocess Research & Development

CCR : Change Control Record

cGMP : current Good Manufacturing Practice

CIP : Clean In Place

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxique

CTA : Centrale de Traitement de l'Air

DICC₅₀ : Dose Infectieuse sur Culture Cellulaire 50%

DVA : Désinfection par Voie Aérienne

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

GMP : Good Manufacturing Practice

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HACCP : Hazard Analysis Critical Crisis Point

HEPA : High Efficiency Particulate Air

HR : Humidité Relative

HSE : Hygiène Sécurité Environnement

ICH : International Conference of Harmonisation

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

IPV : Vaccin Injectable contre la Polio

ISO : International Organization for Standardization

MEV : Maintien de l'Etat Validé

MOT : Micro-Organismes et Toxines hautement pathogènes

NEP : Nettoyage En Place

OI : Opérations Industrielles

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performances

R&D : Recherche et Développement

SCSE : Système Centralisé de Suivi de l'Environnement

SFHH : Société Française d'Hygiène Hospitalière

UFC : Unité Formant Colonie

ULPA : Ultra Low Particulate Air

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

VPH : Vapeur de Peroxyde d'Hydrogène

ZAC : Zone d'Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

Les procédés de décontamination par voie aérienne dans l'industrie pharmaceutique sont encadrés par un contexte réglementaire en perpétuelle évolution. La classification Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique (CMR) du formaldéhyde par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) est récemment passée de CMR 2A (probablement cancérogène) à CMR 1 (cancérogène avéré). Ce renforcement remet en cause ses diverses utilisations, en particulier la décontamination des locaux par fumigation de formol. Les industries pharmaceutiques doivent donc aller puiser parmi les nouvelles technologies disponibles pour y trouver des procédés de décontamination alternatifs, dans le respect des règles d'Hygiène, Sécurité et Environnement (HSE).

Les référentiels Qualité encadrant les activités de production pharmaceutique : Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)¹, ou Good Manufacturing Practice (GMP)², sont en constante évolution. Les BPF américaines sont d'ailleurs nommées *current* Good Manufacturing Practice³, un adjectif qui traduit bien cet état de perpétuel changement. La maîtrise des processus opérationnels prend une place de plus en plus importante, y compris pour les activités « autour » de la Fabrication, telles que la décontamination des locaux. Ainsi, au delà de la *validation* des procédés de désinfection, les autorités de tutelle peuvent exiger la preuve d'un *maintien de l'état validé* (nous reviendrons sur ces notions).

Les établissements qui produisent, détiennent, emploient, transportent, cèdent, importent ou exportent des Micro-Organismes et Toxines hautement pathogènes (MOT) sont soumis à autorisation de l'AFSSAPS depuis 2001, régime d'autorisation modifié en 2010. Ils doivent justifier de certaines mesures en matière de Biosécurité, dont les procédés de décontamination font partie intégrante.

Dans ce contexte, un travail personnel de six mois a été mené au sein de sanofi pasteur, industrie pharmaceutique qui développe, fabrique et commercialise des vaccins. Il a porté sur le maintien de l'état validé des procédés de décontamination aérienne par H₂O₂, procédés récemment implémentés dans le cadre de la substitution du formaldéhyde. Ce travail sera présenté en seconde partie de cette thèse. En effet, pour bien comprendre les enjeux de ce sujet, il est nécessaire de procéder au préalable à quelques rappels théoriques sur la maîtrise de la contamination dans l'industrie pharmaceutique, et sur la décontamination par voie aérienne des locaux.

PARTIE 1 : MAITRISE DE LA CONTAMINATION & DECONTAMINATION DES LOCAUX PAR VOIE AERIENNE

Chapitre 1 : La contamination

1 Types de contaminants

D'après la norme ISO 14644-6⁴, un contaminant est une « entité particulaire, moléculaire, non particulaire ou biologique susceptible de produire un **effet indésirable sur le produit ou le procédé** ».

La contamination est le processus qui entraîne la présence de contaminants sur une personne, sur une surface, dans un espace protégé, dans un fluide. Par extension, ce terme est aussi utilisé pour désigner la présence de contaminants.

On distingue trois types de contamination :

1.1 Contamination particulaire

Une particule est un objet solide ou liquide, viable ou non, dont la taille se situe dans l'étendue granulométrique entre 1 nm et 100 μm ⁴.

Communément, le terme de particule est employé pour des objets solides inertes, tels que les poussières, les fibres,...les particules viables étant associées à la contamination microbiologique. Cependant, les particules inertes en suspension dans l'air peuvent servir de support aux micro-organismes ; contamination particulaire et aérobiocontamination sont donc liées. Elle est mesurable grâce à des compteurs de particules, et s'exprime en nombre de particules/ m^3 d'air.

1.2 Contamination microbiologique

Elle englobe la contamination par l'ensemble des micro-organismes, on parle également de biocontamination. Les micro-organismes peuvent être fixés sur des particules ou sur les surfaces, et dans des conditions favorables (température, pH, hygrométrie, ressources nutritives), s'organiser en biofilm (à l'exception des virus).

C'est ce type de contamination qui est visé lors de la décontamination des locaux par voie aérienne.

La biocontamination de l'air et des surfaces peut être mesurée. Il existe deux principes de mesure de la biocontamination aérienne :

- **volumétrique** : prélèvement d'un volume donné d'air avec un biocollecteur (appareil destiné à recueillir les micro-organismes de l'air), culture, dénombrement des germes revivifiables et résultat en Unité Formant Colonie (UFC)/m³.
- **statique** : dépôt d'une boîte de Pétri ouverte pendant un temps donné, culture, dénombrement des germes revivifiables et résultat en UFC/4h.

La biocontamination des surfaces est mesurée grâce à des géloses mises en contact avec la surface directement, ou par écouvillonnage, et est exprimée en UFC/plaque.

La biocontamination des vêtements et des gants peut également être mesurée.

1.3 Contamination chimique

La contamination par des agents chimiques peut également être appelée contamination moléculaire lorsque le contaminant se présente sous forme de gaz ou de vapeur.

Il peut s'agir de principes actifs, d'excipients, de produits intermédiaires, d'agents de nettoyage ou de désinfection,...

2 La contamination croisée

On parle de contamination croisée ou cross contamination quand un produit est contaminé par un autre :

- lorsque les deux produits ont été fabriqués **simultanément** dans des zones voisines
- lorsque les deux produits ont été fabriqués **successivement** sur un même équipement ou dans la même zone

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

Dans l'industrie du vaccin, la décontamination des locaux entre deux campagnes de production impliquant deux souches bactériennes ou virales différentes est un élément primordial de prévention de la cross contamination.

3 Maîtrise de la contamination

3.1 Mesures préventives

Pour envisager de manière exhaustive les paramètres qui entrent en jeu dans la maîtrise préventive de la contamination, il est judicieux d'utiliser la méthode dite des « 5M », qui consiste à regrouper les différents facteurs en 5 groupes :

- Matières
- Matériel
- Main d'œuvre
- Milieu
- Méthodes

Nous nous attacherons plus particulièrement à la maîtrise de la contamination en Zone d'Atmosphère Contrôlée (ZAC), où sont fabriqués les médicaments stériles⁵.

Zone d'Atmosphère Contrôlée = Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite est utilisée de manière à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes (définition BPF).

L'analyse 5M des paramètres à considérer pour fabriquer avec le niveau de propreté requis est présentée sous forme d'un diagramme en arrêtes de poisson, ou diagramme d'Ishikawa, en figure 1.

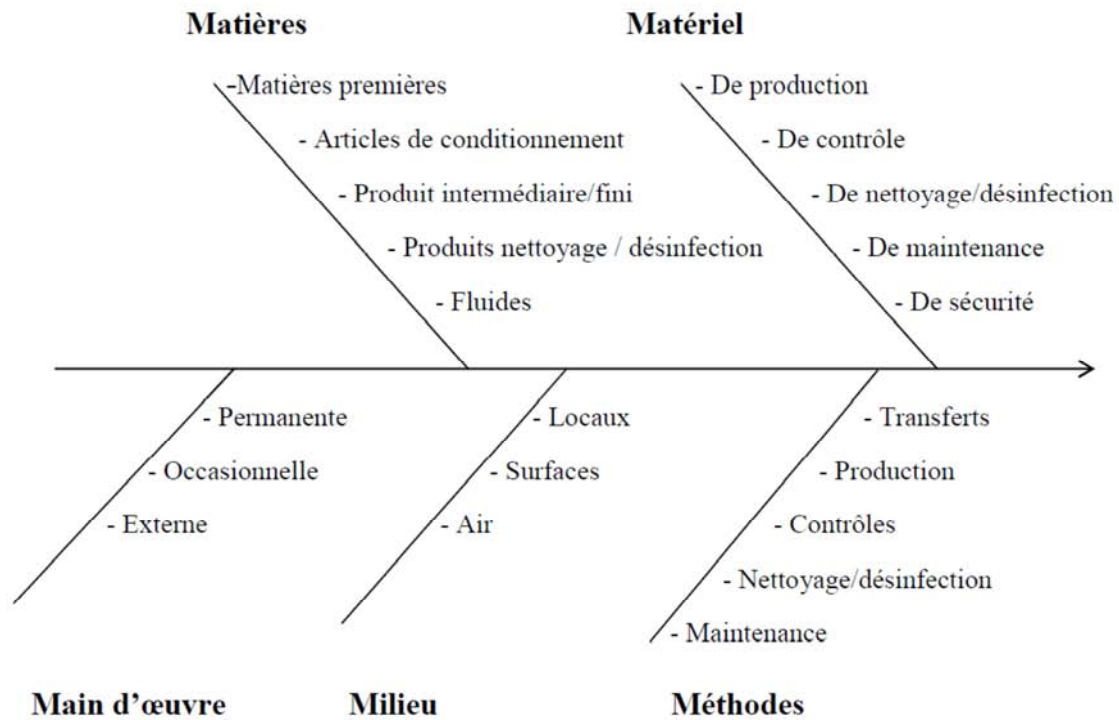


Figure 1 : Diagramme 5M des facteurs influençant le niveau de propreté d'une zone de fabrication.

Chacun de ces 5M est associé à des règles de prévention du risque de contamination présentes dans les BPF.

3.1.1 Matières

Elles doivent être stockées dans les conditions appropriées, et identifiées de manière à éviter toute confusion ou contamination. Cela passe par la séparation des lots, des contenants non endommagés et correctement étiquetés, et une indication claire du statut (en quarantaine, refusé, libéré,...).

Dans le cas des médicaments injectables, l'Eau Pour Préparation Injectable (EPPI) doit être produite, stockée et distribuée dans des conditions inhibant la croissance des micro-organismes, par exemple une circulation permanente à une température $> 70^{\circ}\text{C}$.

Les **fluides** (eaux, gaz, vapeur) sont source de contamination croisée d'une zone de production à une autre ; leur circulation et leur distribution doivent limiter ce risque.

Par exemple, le réseau peut comporter des dispositifs anti-retour (clapets, circulation en surpression).

3.1.2 Matériel

Le matériel de production doit être conçu pour permettre un nettoyage facile et minutieux, et ses surfaces ne doivent pas interagir avec le produit, l'adsorber ou libérer des particules. Son état de propreté doit pouvoir être évalué par inspection visuelle.

Tout matériel destiné à la préparation aseptique en ZAC doit être stérilisé et entrer en zone soit par des stérilisateur à double porte, soit en respectant une procédure garantissant la non contamination. Utiliser du matériel dédié ou à usage unique permet de limiter les risques de contamination croisée, tout comme l'emploi de systèmes clos (pas de contact direct entre produit et air).

Le matériel de nettoyage/désinfection ne doit pas être une source de contamination.

3.1.3 Main d'œuvre

Le personnel est une source importante de contamination via⁶ :

- ses émissions cutanées : 200g/semaine et par personne sont perdus par desquamation, sous forme de particules allant de 10 µm à 50 µm.
- ses émissions rhinopharyngées, sous forme de gouttelettes de Pflügge (diamètre 5 à 100µm), qui une fois desséchées deviennent des *droplet nuclei*, c'est-à-dire des noyaux de condensation de très petites taille (0,5 à 12 µm), riches en particules viables et qui sédimentent extrêmement lentement, donc restent de façon quasi permanente en suspension dans l'air.
- sa flore microbienne commensale et transitoire, dont une estimation numéraire est proposée dans le tableau 1.

Partie du corps ou fluide corporel	Nombre de germes
Mains	100 à 1000/cm ² de peau
Front	10 000 à 100 000/cm ² de peau
Cuir chevelu	1 000 000 /cm ² de peau
Aisselles	1 000 000 à 10 000 000/cm ² de peau
Sécrétions nasales	10 000 000/g
Salive	100 000 000/g
Matières fécales	100 000 000/g

Tableau 1: Flore microbienne de l'Homme et risque de contamination microbiologique

Il est également un vecteur possible de principe actif ou de produit, donc source de contamination croisée.

Il est donc primordial que chaque personne pénétrant en Zone de Production soit formée et respecte des règles d'hygiène, d'habillement et de comportement.

3.1.3.1 Formation

En dehors d'une **formation de base** sur la théorie et la pratique des BPF, les membres du personnel reçoivent :

- une **formation appropriée** aux tâches qui leur sont attribuées
- une formation spécifique s'ils travaillent dans des zones où le **risque de contamination** est prépondérant (ZAC, zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants).
- une formation sur les Bonnes Pratiques de Fabrication des **médicaments stériles** s'ils travaillent en ZAC (personnel de nettoyage et d'entretien y compris), comprenant des éléments d'hygiène et de microbiologie.

Ces formations sont continues et périodiquement évaluées.

Le personnel intervenant pour le compte d'entreprises extérieures en zone de production ou en laboratoire de contrôle et n'ayant pas suivi ces formations sera informé sur les règles d'hygiène et d'habillement, et accompagné.

3.1.3.2 Hygiène et habillement

3.1.3.2.1 Lavage des mains

Les mains sont vectrices de contamination, les BPF préconisent d'ailleurs d'éviter le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés ou les éléments matériels entrant en contact avec eux.

Un **lavage hygiénique** des mains est préconisé. Plus efficace qu'un lavage simple, il nécessite une solution antiseptique moussante et un temps de friction d'au moins 60 secondes. Il est destiné à réduire au maximum la flore microbienne **transitoire** (mais pas la flore résidente, contrairement au lavage chirurgical des mains).

3.1.3.2.2 Hygiène des pratiques

En zone de production ou de stockage, il est interdit de boire, de manger, de mâcher et de fumer. Les personnes présentant des maladies infectieuses ou des plaies non couvertes doivent éviter de pénétrer dans ces zones.

3.1.3.2.3 Règles d'habillement

Le personnel doit porter des vêtements protecteurs appropriés en zone de fabrication.

Des mesures plus précises et plus strictes s'appliquent pour la fabrication de médicaments stériles, selon la classe de la ZAC. Nous aurons l'occasion de revenir en détail sur le classement des ZAC au chapitre « Milieu » ; nous pouvons d'ores et déjà mentionner qu'il existe quatre classes allant de A à D, A étant associée au plus haut niveau d'exigence.

Voici quelques exemples d'opérations réalisées dans les différentes classes de ZAC :

Classe	Opérations sur des produits stérilisés dans le récipient final	Opérations sur des préparations aseptiques
A	Remplissage de produits si l'opération présente des risques inhabituels	Préparation et remplissage aseptique
C	Préparation de solutions si l'opération présente des risques inhabituels Remplissage de produits	Préparation de solutions qui vont être filtrées
D	Préparation de solutions et d'accessoires destinés au remplissage	Manipulation d'accessoires après nettoyage

Tableau 2 : Exemples d'opérations réalisées dans les différentes classes de ZAC

Les règles d'habillement s'appliquant aux différentes classes de ZAC sont résumées dans le tableau 3.

Quelle que soit la classe de la ZAC, le port de montre, bijoux et maquillage est à proscrire.

Classe	Cheveux	Visage	Mains	Vêtements	Chaussures
A/B	Cagoule enfermant totalement la chevelure, reprise dans le col de la veste	Masque Couvre-barbe s'il y a lieu	Gants stériles non poudrés, en caoutchouc ou plastique, passant par-dessus les manches	Vêtement protecteur propre et stérile Tissu ne libérant pratiquement ni fibres ni particules, et ne retenant pas les particules émises par l'opérateur	Bottes stériles recouvrant le bas du pantalon
C	Charlotte	Couvre-barbe s'il y a lieu		Vêtement protecteur adapté, serré aux poignets et à col montant Tissu ne libérant pratiquement ni fibres ni particules	Chaussures ou couvre-chaussures adaptés
D	Charlotte	Couvre-barbe s'il y a lieu		Vêtement protecteur normal	Chaussures ou couvre-chaussures adaptés

Tableau 3 : Règles d'habillement en ZAC

3.1.3.3 Comportement en ZAC

En plus de l'hygiène et de l'habillement, le comportement des personnes impacte le nombre de particules qu'ils émettent. C'est ce qu'a montré Austin⁷ en 1966 et qui est repris dans le Tableau 4.

Les chiffres fournis dans ce tableau sont à considérer un certain recul (d'une cinquantaine d'années environ...), les tenues portées aujourd'hui en ZAC permettant de mieux limiter l'émission de particules. Néanmoins, ils aident à comprendre toute la nécessité de mouvements calmes et ordonnés en ZAC. Le nombre de personnes présentes devra également être réduit au minimum.

Activité	Nombre de particules > 0,3 µm émises/minute*
Assis ou debout sans mouvement	100 000
Assis avec des mouvements légers de la tête, des bras et des avant bras	500 000
Assis avec des mouvements moyens du corps et des bras	1 000 000
Changement de position assise à debout	2 500 000
Marche lente (3,2 km/h)	5 000 000
Marche normale (5,7 km/h)	7 500 000
Marche rapide (8 km/h)	10 000 000
Monter des escaliers	10 000 000
Exercices physiques	15 000 000 à 30 000 000

*Pour une personne en tenue standard de salle propre des années 1960

Tableau 4 : Nombre de particules émises par une personne en fonction de son activité

3.1.4 Milieu

3.1.4.1 Locaux

Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doit notamment:

- limiter le dépôt de poussières et permettre un entretien, un nettoyage et une désinfection efficace

Des surfaces lisses, imperméables, sans fissures ni recoins empêcheront l'accumulation de particules ou de micro-organismes et permettront l'usage répété de produits de nettoyage et de désinfection.

- respecter une disposition dans un ordre logique

L'agencement des locaux doit respecter le principe de la **marche en avant** du produit lors de ses différentes étapes de fabrication. Le **flux** des matières ne doit pas croiser le flux du personnel, qui va du vestiaire au poste de travail.

En ZAC, des sas devront être prévus pour l'entrée et la sortie du matériel et du personnel, de manière à établir des flux entrants et sortants qui ne peuvent se croiser.

Les vestiaires devront être utilisés et conçus comme des sas, de manière à fractionner physiquement les phases d'habillage.

3.1.4.2 Air

L'air est vecteur de tous types de contamination, et la maîtrise d'un certain nombre de paramètres de ventilation permet de lutter contre la contamination croisée.

Ceci étant particulièrement critique dans le cas des laboratoires où sont manipulés des agents biologiques, rappelons tout d'abord que ces agents sont classés en quatre groupes de risque selon des critères présentés dans le tableau 5.

Critère	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Maladie provoquée chez l'Homme	Non	Oui	Oui (grave)	Oui (grave)
Danger pour les travailleurs	Non	Oui	Oui (sérieux)	Oui (sérieux)
Risque de propagation dans la collectivité	NA	Peu probable	Possible	Elevé
Existence d'une prophylaxie ou d'un traitement efficace	NA	Oui	Oui	Non

Tableau 5: Critères définissant le classement des agents biologiques par groupes de risques (OMS)⁸

Sont considérés comme pathogènes les agents des groupes 2,3 et 4 (en France, liste fixée par arrêté du 18 juillet 1994⁹ modifié¹⁰). Ils doivent être manipulés dans des laboratoires de niveau de confinement L2 à L4, dont les exigences techniques en termes de ventilation (entre autres aspects) sont spécifiées (arrêté du 16 juillet 2007¹¹).

3.1.4.2.1 Normes et recommandations

➤ Contamination particulière

Dans les ZAC, qui sont classées selon la qualité requise pour leur environnement, le nombre de particules en suspension dans l'air doit respecter des normes précisées dans les BPF (tableau 6). Ces normes sont définies pour deux états d'occupation de la zone :

- « au repos », c'est-à-dire lorsque les locaux sont opérationnels, le matériel de production en place et les opérateurs absents
- « en activité », c'est-à-dire lorsque les locaux sont opérationnels et que le matériel de production fonctionne, avec les opérateurs à leur poste de travail. Les normes tiennent compte de la génération supplémentaire de particules par l'activité de la zone. Ce sont les suivantes :

Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées (au repos / en activité)	
	0,5 µm	5 µm
A	3 520 / 3 520	20 / 20
B	3 520 / 352 000	29 / 2 900
C	352 000 / 3 520 000	2 900 / 29 000
D	3 520 000 / non définie	29 000 / non définie

Tableau 6 : Limites de contamination particulière des ZAC d'après les BPF

La norme EN/ISO 14644-1¹², qui définit notamment la méthodologie de classification des zones, propose une autre classification, sans distinction entre l'état au repos ou en activité. Cette classification en 9 classes est surtout utilisée dans les domaines sensibles aux contaminations environnementales (aéronautique, optique, industrie des semi-conducteurs) et à ses débuts (1999), a été utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Les limites qu'elle donne pour le nombre de particules en suspension dans l'air sont présentées dans le tableau 7.

Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO 1	10	2	-	-	-	-
ISO 2	100	24	10	4	-	-
ISO 3	1 000	237	102	35	8	-
ISO 4	10 000	2 370	1020	352	83	-
ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO 7	-	-	-	352 000	83 200	2 930
ISO 8	-	-	-	3 520 000	832 000	29 300
ISO 9	-	-	-	35 200 000	8 320 000	293 000

Tableau 7: Limites de contamination particulaire des zones propres d'après la norme EN/ISO 14644-1

Le tableau 8 propose une correspondance entre les classifications BPF et ISO 14644-1. Cela permet de transposer aux ZAC de classe A à D les recommandations de la norme ISO 14644 pour les salles propres classées ISO 1 à 9.

Classe BPF	Au repos	En activité
A	ISO 5 (ISO 4.8 pour les particules $\geq 5 \mu\text{m}$)	
B	ISO 5	ISO 7
C	ISO 7	ISO 8
D	ISO 8	Non définie

Tableau 8 : Correspondance normes BPF/normes ISO 14644-1

➤ Contamination microbiologique

Les BPF recommandent le respect des limites suivantes durant la production en ZAC:

Classe	Echantillon air (UFC/m ³)	Boîtes de Pétri D = 90mm (UFC/4h)	Géloses contact D = 55mm (UFC/plaque)	Empreinte de gant (5 doigts) (UFC/gant)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 9 : Limites recommandées de contamination microbiologique (valeurs moyennes)

Tout comme la contamination particulaire, le niveau de contamination microbiologique est régulièrement évalué dans le cadre du **suivi environnemental** des ZAC. Des **seuils d'alertes** et **d'action** doivent être définis pour les résultats de ce suivi.

3.1.4.2.2 Brassage de l'air

Les ZAC sont équipées de Centrales de Traitement de l'Air (CTA), qui permettent de contrôler et de **réguler la température et l'hygrométrie** de la zone, et participent aussi à l'amenée d'air de qualité satisfaisante et à la sortie des contaminants.

Un schéma très simplifié du circuit de l'air est disponible en figure 2

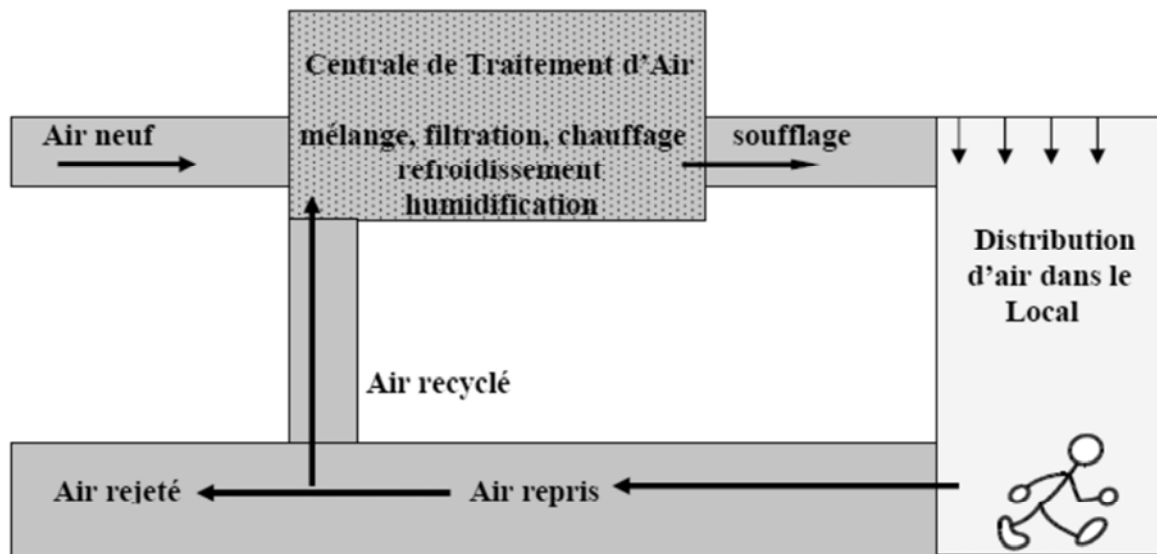


Figure 2 : Schéma simplifié du circuit de l'air en ZAC

L'air repris peut être :

- rejeté en totalité et remplacé à 100% par de l'air neuf (obligatoire en laboratoire L4)
- en partie recyclé et remis en circulation avec de l'air neuf
- recyclé à 100% et remis en circulation

Le **taux de brassage** est le rapport entre débit d'air soufflé et volume de la zone ; il reflète donc le nombre de fois où l'air est renouvelé dans la zone en une heure. C'est un paramètre important puisque le brassage de l'air permet de diminuer la concentration en contaminants par dilution. Quelques exemples de taux de brassage généralement observés en salles propres sont fournis à titre indicatif dans le tableau 10.

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

Tableau 10 : Taux de brassage en salle propre

3.1.4.2.3 Diffusion de l'air

La diffusion de l'air doit permettre l'évacuation des contaminants et éviter le transfert d'air pollué vers la zone sensible. Deux types de flux d'air sont employés : **turbulent** (ou non unidirectionnel) et **laminaire** (ou unidirectionnel). Ces deux types de flux sont représentés en figure 3.

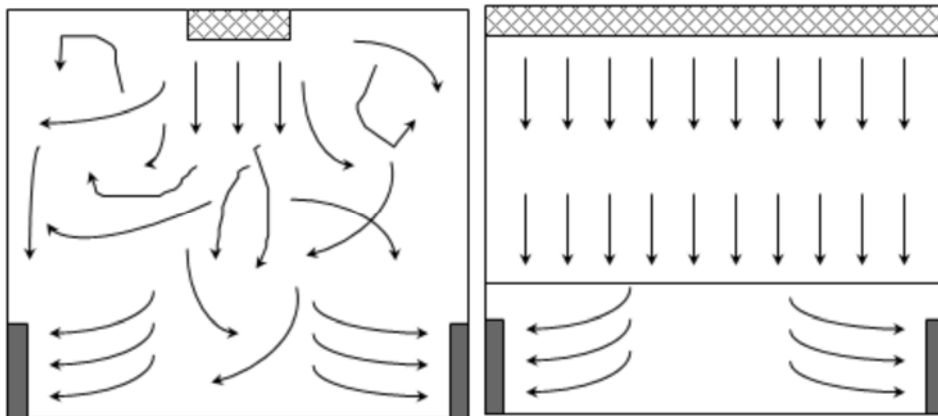


Figure 3 : Schémas représentant un flux d'air turbulent (à gauche) et un flux d'air laminaire (à droite)

Les rectangles quadrillés en haut représentent le point de soufflage, avec dispositif de filtration. Les rectangles gris foncés, en bas, sont les points de reprise.

Le **flux turbulent** est un régime de distribution où l'air soufflé dans la zone propre se mélange à l'air déjà présent par impaction⁴.

Le **flux laminaire** est un flux d'air maîtrisé traversant l'ensemble d'un plan de coupe d'une zone propre, possédant une vitesse régulière et des filets à peu près parallèles⁴.

La norme ISO 14644-4¹³ préconise un flux turbulent pour les salles propres de classe ISO 6 et supérieures, et un flux laminaire pour les locaux classés ISO 1 à ISO 5. Par ailleurs, la diffusion de l'air en flux unidirectionnel est utilisée au sein des hottes à flux laminaires et des Postes de Sécurité Microbiologique (PSM), hottes utilisées pour maîtriser les risques biologiques.

3.1.4.2.4 Filtration de l'air

Pour être préservées des contaminants extérieurs, les ZAC doivent être alimentées en air filtré sur des filtres correspondant au niveau de propreté requis. Les filtres utilisés sont des filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air), qui filtrent au moins 99,97% (en nombre) des particules de diamètre $\geq 0,3 \mu\text{m}$ ¹⁴.

La norme NF EN 1822-1¹⁵ classe les filtres à très haute efficacité en HEPA et ULPA (Ultra Low Particulate Air, efficacité supérieure aux filtres HEPA). Depuis janvier 2010, cette norme fait état d'une troisième catégorie; les filtres HEPA de moindre efficacité sont classés EPA.

L'air soufflé en ZAC est préalablement filtré, l'air repris doit l'être également, dans le cas où sont manipulés en ZAC des agents pathogènes ou toxiques qui ne doivent pas atteindre l'environnement extérieur (**confinement**). La filtration de l'air sur filtre HEPA est obligatoire **en entrée et en reprise** dans les zones de sécurité biologique L3 et L4.

3.1.4.2.5 Cascade de pression

La circulation de l'air ne doit pas entraîner la contamination vers une zone de plus haut risque pour le produit. Ainsi, pour empêcher l'entrée d'air non filtré dans la zone, une cascade de pression positive est maintenue de la zone la plus propre vers la moins propre, avec une différence de pression de 10 à 15 Pascals entre chaque. La configuration classique est présentée en figure 4.

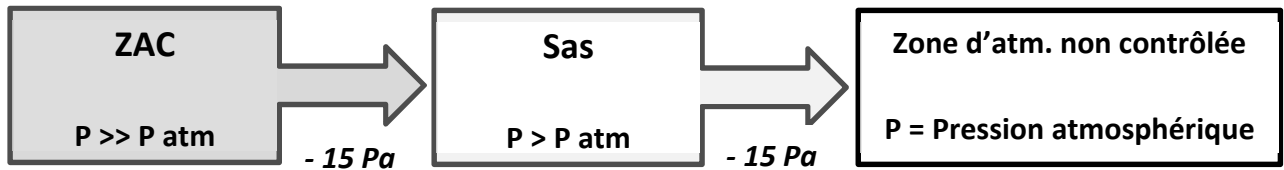


Figure 4 : Cascade de pression

Cependant, pour des raisons de confinement, une **pression négative** est admise dans des zones spécifiques, à l'endroit où sont exposés des agents pathogènes. Lorsqu'une zone de pression négative ou des cabinets de sûreté sont employés en vue de traitement aseptique d'agents pathogènes, il faut qu'une zone stérile de pression positive les entoure¹⁶.

Dans les laboratoires L3 et L4 (et éventuellement L2), pour des raisons de confinement, la cascade de pression est inversée par rapport à la figure 4 : la zone la plus sensible est en **dépression**. Ce cas est illustré dans l'exemple de la figure 5 : deux zones concomitantes A et B sont desservies par un même couloir aller pour l'entrée et un même couloir retour pour la sortie. L'enjeu est double : éviter la sortie de l'agent biologique de chaque zone (confinement) et éviter la contamination de chaque zone par l'air extérieur.

Les flèches représentent le sens de circulation de l'air entre les zones de pression différente.

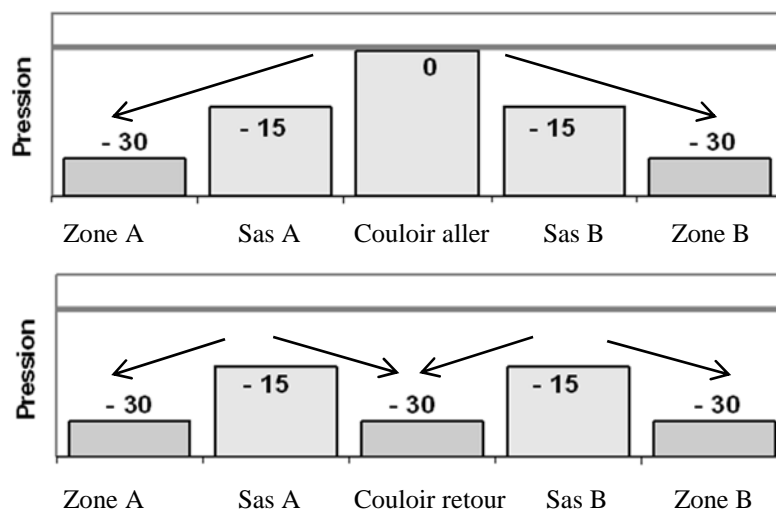


Figure 5 : Cascades de pression - Zones de sécurité biologique

3.1.5 Méthodes

Ce dernier « M » est omniprésent dans l'industrie pharmaceutique et toutes les mesures destinées à prévenir la contamination que nous venons de présenter ne peuvent aboutir que s'il leur est associé une méthode d'organisation, de réalisation,...formalisée par un **document qualité** tel qu'une **procédure**, une **instruction** ou encore un **mode opératoire**, qui sont des éléments indispensables pour travailler avec et selon des Bonnes Pratiques.

Au-delà des méthodes de fabrication, de contrôle, d'entrée en ZAC, etc. la maîtrise de la contamination intègre également des **méthodes de gestion des risques**, comme la méthode HACCP (Hazard Analysis Critical Crisis Point) pour ne citer qu'un exemple.

Enfin, le concept de méthode implique l'existence de **standards**, nous finirons donc en dressant au rang de « méthodes globales » les standards internationaux tels que les normes de l'International Organization for Standardization (ISO) ou les guidances de l'International Conference on Harmonisation (ICH).

3.2 Nettoyage/Désinfection

Ces opérations auraient pu être abordées dans l'analyse 5M qui précède, car elles permettent aussi de prévenir la contamination. Elles sont néanmoins traitées à part du fait de leur visée à la fois préventive et curative.

3.2.1 Nettoyage

3.2.1.1 Généralités

Le nettoyage est une opération visant à obtenir une propreté **macroscopique** en éliminant les salissures particulières, biologiques, liquides,...avec un procédé faisant appel dans des proportions variables les unes par rapport aux autres aux facteurs suivants : action mécanique, action chimique, temps d'action, température¹⁷. C'est une activité pharmaceutique critique, qui nécessite d'être validée.

Il peut être manuel ou automatisé, comme c'est le cas pour le Nettoyage En Place (NEP) ou Clean In Place (CIP), qui est un système de nettoyage automatique des installations sans démontage.

Le processus de nettoyage des locaux doit respecter certaines règles essentielles¹⁸ :

- ✓ il doit être **compatible** avec l'activité et la classe d'air de la zone
- ✓ il doit respecter les **surfaces** à nettoyer
- ✓ il ne doit **ni diluer ni étaler** les salissures
- ✓ il doit **éliminer** plus de salissures qu'il n'en engendre
- ✓ il doit commencer par les zones **les plus sensibles** pour finir par les moins sensibles
- ✓ il doit aller du **moins sale** vers le plus sale
- ✓ il doit aller dans le **sens du flux d'air**
- ✓ son **mode opératoire** doit être décrit dans une **procédure** et appliqué par du **personnel habilité**
- ✓ il doit préserver la **sécurité** des opérateurs, des activités de la zone, et de l'environnement

Les produits de nettoyage utilisés possèdent une activité **détergente**, c'est-à-dire qu'ils détachent les salissures du substrat par leur mise en suspension ou en solution (action d'agents tensio-actifs). Une étape de rinçage est donc généralement nécessaire après le passage d'un détergent.

L'utilisation d'un détergent rend les surfaces visuellement propres, sans désinfecter. Néanmoins, l'action mécanique permet d'éliminer des nutriments et une petite partie des micro-organismes, pour faciliter ensuite la désinfection. *La succession des opérations de nettoyage et de désinfection est aussi appelée **bionettoyage**.*

3.2.1.2 Choix du détergent

Le détergent sera notamment choisi selon des critères de compatibilité avec les surfaces, de stabilité (lumière, température, air), de biodégradabilité, de toxicité,...

Il existe des produits **détergents-désinfectants**, qui possèdent une double propriété. Ils se caractérisent en général par un bon pouvoir désinfectant mais une faible détergence.

Ils sont donc à réserver aux surfaces faiblement souillées, d'autant plus **qu'on ne désinfecte bien que ce qui est propre.**

3.2.2 Désinfection

3.2.2.1 *Désinfection ou décontamination ?*

Alors que les BPF utilisent indifféremment les termes de désinfection et de décontamination, l'AFNOR les différencie. Il est donc nécessaire de faire un point sur leur signification.

D'après la norme NF T 72-101¹⁹, la décontamination est une opération au résultat momentané permettant d'éliminer, de tuer ou d'inhiber les micro-organismes indésirables, en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes présents au moment de l'opération.

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

Il conviendrait donc d'utiliser le terme de désinfection pour qualifier les opérations où une action biocide est exercée. C'est le cas dans le domaine de l'hygiène hospitalière, conformément aux préconisations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH).

Cependant, dans l'industrie pharmaceutique, le terme de décontamination est volontiers employé pour nommer les opérations visant à éliminer la biocontamination, en particulier par voie aérienne. **C'est pourquoi le terme de décontamination par voie aérienne est utilisé au cours de ce travail.**

NB : Dans la deuxième partie de cette thèse, nous aborderons une nouvelle distinction faite entre décontamination et désinfection, sur la base des germes ciblés par l'opération.

3.2.2.2 *Choix du désinfectant*

Il serait plus juste de parler du choix **des** désinfectants. En effet, les BPF recommandent d'utiliser simultanément des désinfectants de formulation différente, afin de limiter le risque d'apparition de résistances de certains micro-organismes.

En plus des critères de compatibilité, stabilité, biodégradabilité, toxicité, etc. les désinfectants devront présenter un spectre d'activité fonction des objectifs fixés : activité virucide, bactéricide, fongicide, et/ou sporicide.

Par exemple, les produits chlorés ont un spectre étendu. Citons comme autres catégories de désinfectants les ammoniums quaternaires, les oxydants (acide peracétique, peroxyde d'hydrogène), les alcools (souvent en association avec un autre principe actif), et les aldéhydes, en particulier le formaldéhyde qui nous intéressera bien plus en détail dans le chapitre suivant.

Enfin, le choix dépendra du mode de désinfection : désinfection manuelle ou décontamination par voie aérienne.

Chapitre 2 : La décontamination des locaux par voie aérienne

1 Généralités

1.1 Principe

Les techniques de décontamination abordées ici consistent en une diffusion **automatique de dispersats non dirigés, hors présence humaine** (par opposition aux sprays).

Elles mettent donc en jeu des **couples appareil/produit**, qui selon la technologie utilisée, génèrent des particules de produit désinfectant de taille variable (voir tableau 11).

Méthode de diffusion	Taille des particules
Pulvérisation	15 à 100 μm
Nébulisation	5 à 15 μm
Vaporisation	0,1 à 5 μm

Tableau 11 : Taille des particules générées par les procédés de décontamination par voie aérienne

Classiquement, les opérations de décontamination aérienne se déroulent en trois phases :

- **Préparation du local** : protection des appareils sensibles, ouverture des portes/tiroirs, installation du matériel de désinfection, vérification de son état de marche, paramétrage de la CTA, étanchéification du local,...
- **Diffusion et action du désinfectant**
- **Aération** : extraction du désinfectant et/ou dilution par arrivée d'air neuf

Les principaux paramètres à maîtriser sont :

- ✓ **Température et humidité relative** au sein du local, qui influencent l'efficacité de la décontamination
- ✓ **Quantité de désinfectant diffusée**, à adapter aux dimensions du local
- ✓ **Temps de contact** du désinfectant
- ✓ **Temps d'aération et concentration atmosphérique résiduelle** du désinfectant après aération.

Même si l'appellation « décontamination aérienne » est parfois utilisée, il est important de garder à l'esprit que le désinfectant agit sur les **surfaces**, en particulier sur les surfaces horizontales, verticales et masquées qui sont **inaccessibles** à la désinfection manuelle ou par dispersats dirigés.

1.2 Efficacité biocide

Elle peut être évaluée selon la norme NF T 72-281 "Procédés de désinfection des surfaces par voie aérienne – détermination de l'activité **bactéricide, fongicide, levuricide et sporicide**"²⁰. Cette norme décrit une méthode destinée à déterminer l'activité désinfectante des procédés utilisés dans les secteurs hospitalier, médical, pharmaceutique et cosmétique, agricole, industriel et agroalimentaire.

Cette méthode permet de rechercher, dans des conditions voisines de la pratique, l'activité désinfectante de formulations commerciales utilisées pour la désinfection des surfaces par voie aérienne. Elle permet de comparer, dans des conditions reproductibles, divers procédés entre eux.

Les essais décrits dans la norme NF T 72-281 sont basés sur la mesure de la proportion de destruction de bactéries, de levures, de moisissures ou de spores bactériennes de différentes espèces. Il est bien sûr possible de compléter par d'autres souches ou d'autres supports le schéma expérimental fourni, en faisant varier les conditions selon les besoins de l'application pratique envisagée.

Notons qu'il n'existe pas de norme pour l'évaluation de l'activité **virucide** de ces procédés. La norme NF T 72-180 (détermination de l'activité virucide pour les désinfectants utilisés à l'état liquide)²¹ pourra servir de référentiel.

1.3 Utilisations dans l'industrie pharmaceutique

Les procédés de décontamination par voie aérienne permettent la désinfection des surfaces difficiles ou impossibles d'accès. Ils présentent également l'avantage de fonctionner de manière automatique ; ainsi, une fois lancées, les opérations de désinfection peuvent se dérouler en dehors des heures de travail des opérateurs (par exemple la nuit), ce qui représente un gain de temps considérable.

C'est pourquoi ces procédés sont employés pour maintenir un niveau de contamination microbiologique correct avant le démarrage des opérations pharmaceutiques, ou en cas de dépassement des seuils de biocontamination lors de suivi environnemental.

Dans les industries fabriquant des médicaments biologiques tels que les vaccins, c'est aussi :

- un outil de maîtrise de la **contamination croisée**

Après une campagne de production en ZAC, il est indispensable d'éliminer toute trace du germe manipulé avant de lancer une nouvelle campagne de production impliquant un autre germe (ou un autre lot de semence du même germe).

- une mesure garantissant la **biosécurité** et la **sécurité des travailleurs**

Après une campagne de production en ZAC, la décontamination aérienne est un préalable à l'ouverture de la zone pour éviter la dissémination du germe manipulé dans l'environnement et la contamination de membres du personnel

Outre la décontamination des locaux, l'utilisation de ce type de procédés permet la décontamination du matériel potentiellement contaminé par le germe manipulé et qui n'est pas autoclavable, au sein de sas de décontamination.

2 Procédés de décontamination par voie aérienne

2.1 Historique

La décontamination par voie aérienne est une pratique de longue date, bien antérieure à la découverte des micro-organismes à la fin du XIX^{ème} siècle. Ainsi, au VIII^{ème} siècle avant J.-C., Homère évoque déjà dans l'Odyssée l'emploi de vapeurs sulfureuses pour purifier un air vicié par des exhalations provenant de cadavres²²...

La problématique prendra tout son sens avec les épidémies de peste qui sévissent en Europe, en particulier du XVI^{ème} au XVIII^{ème} siècle.

Ainsi, on rapporte au XVI^{ème} siècle des associations entre médecins, parfumeurs et fumigateurs qui mirent en place de véritables protocoles de nettoyage/désinfection²³.

Après un nettoyage des pièces avec un mélange d'eau, de lessive et de vinaigre, les fumigateurs opéraient aux étapes suivantes :

- le 1er jour, ils enfumaient les maisons à l'aide de foin arrosé de **vinaigre** et de mauvais vin, puis aéraient le soir
- le 2ème jour, ils parfumaient en brûlant **romarin, lavande et genièvre**
- le 3ème jour, ils brûlaient des matières sulfureuses contenant **mercure et arsenic**
- enfin, au 4ème jour, on parfumait de nouveau avec **genièvre, myrrhe et benzine**.

Des pratiques abandonnées ensuite au profit de la fumigation **d'acide muriatique** (ancêtre étymologique de **l'acide chlorhydrique**), évoquée notamment par Joseph Franck²² en 1837...trente ans avant qu'Hofmann identifie le **formaldéhyde**, qui fera alors son entrée comme désinfectant en milieu hospitalier et dans bon nombre d'industries. Longtemps considéré comme le gold standard pour la décontamination par voie aérienne, la fumigation de formaldéhyde est aujourd'hui remise en cause.

2.1 La fumigation de formaldéhyde

2.1.1 Généralités

Le formaldéhyde est l'un des premiers biocides employés dans l'industrie, et si son utilisation a perduré pendant des décennies, c'est principalement du fait de la connaissance empirique de son efficacité biocide. Le formaldéhyde est un agent **alkylant**, en particulier des groupements amine et sulfhydryle des protéines, et des atomes d'azote des noyaux des bases puriques de l'ADN²⁴.

Pour la fumigation, le formaldéhyde peut être utilisé sous forme de solution aqueuse (formol) contenant 30 à 55% m/v de formaldéhyde et en général du méthanol évitant la polymérisation, couplée à un dispositif de **nébulisation**.

Le **paraformaldéhyde**, polymère du formaldéhyde se présentant sous forme solide, génère du formaldéhyde gazeux lorsqu'il est sublimé par la chaleur. Ce principe est utilisé dans les «bougies au formol» (dont l'allumage manuel donne lieu à des situations plus ou moins confortables pour les opérateurs, comme caricaturé en figure 6).



Figure 6 : Lancement d'une opération de décontamination aérienne au formaldéhyde

Tout humoristique qu'il soit, le message transparaissant de ce dessin est clair : l'emploi du formaldéhyde n'est pas sans danger pour les travailleurs, avis largement partagé et relayé par les instances nationales en charge de la sécurité et de la santé au travail (INRS, AFSSET,...).

Outre sa toxicité aiguë par voie inhalée (irritation des voies respiratoires supérieures, asthme), qui est la voie d'exposition principale, la démonstration d'effets cancérigènes du formaldéhyde a récemment fait évoluer la réglementation autour de cette substance.

2.1.2 Evolution du contexte réglementaire

2.1.2.1 Genèse

Le **15 juin 2004**, le Centre International de Recherche contre le Cancer (**CIRC**) annonce dans un communiqué de presse qu'« il a été démontré une association entre l'exposition au formaldéhyde et le **cancer du rhinopharynx** chez l'homme, cancer rare dans les pays développés ». Le groupe de travail a également trouvé des « indications limitées » pour le cancer des fosses nasales et des sinus de la face et des indications « fortes mais non suffisantes » pour la leucémie.

Ainsi, le classement CMR (Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique) du formaldéhyde passe de la catégorie 2A (probablement cancérogène) à la **catégorie 1 (CMR avéré)**, au vu de nouvelles données épidémiologiques.

Ces études, telles que celle de Hauptmann et al.²⁵ (2004) ont notamment établi un lien de causalité entre exposition au formaldéhyde et mortalité par **cancer du nasopharynx** d'une part, et par **leucémie myéloïde** d'autre part.

La réévaluation des données épidémiologiques (en particulier la mise en cause de biais dans les études) et les connaissances expérimentales sur le formol alimentent de nombreuses discussions sur l'effet cancérogène du formol dans les situations d'exposition professionnelle.

Aujourd'hui, certains auteurs comme Marsh et al.²⁶ (2010) discutent la validité de ces résultats, alors que d'autres analyses (Zhang et al.²⁷, 2009) tendent à confirmer le lien entre exposition au formaldéhyde et mortalité par leucémie, en particulier myéloïde.

2.1.2.2 *Réglementation française*

Suite au communiqué du CIRC, **l'arrêté du 13 juillet 2006**²⁸ (applicable au 1^{er} janvier 2007) fait apparaître les travaux qui exposent au formaldéhyde parmi les activités impliquant des substances cancérogènes (code du travail).

L'emploi du formaldéhyde est donc soumis :

- au **décret n° 2001-97 du 1^{er} février 2001**²⁹ qui établit les règles de prévention des risques CMR.
- au **décret n° 2003-1254 du 23 décembre 2003**³⁰ relatif à la prévention du risque chimique et modifiant le code du travail.
- à la **circulaire DRT n°12 du 24 mai 2006**³¹ relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents CMR.

Les conséquences réglementaires sur l'utilisation du formaldéhyde pour la décontamination par voie aérienne des locaux sont donc les suivantes :

« Lorsqu'un risque d'exposition à un agent cancérigène a été mis en évidence lors de l'évaluation des risques, il est obligatoire de le supprimer ou de **substituer** cet agent ou l'opération qui le génère ou le met en œuvre, chaque fois que c'est techniquement possible »²⁸

« L'employeur doit pouvoir justifier des démarches fructueuses ou infructueuses qu'il a entreprises en vue de la **substitution de tous les agents ou procédés CMR de catégories 1 et 2 inventoriées sur le lieu de travail** »²⁸

2.1.2.3 Réglementation européenne

Notons que selon la **classification CMR européenne**, le formaldéhyde est toujours classé en **catégorie 3**, qui correspond aux « substances et préparations préoccupantes pour l'homme en raison d'effets CMR possibles mais pour lesquelles les informations disponibles sont insuffisantes pour classer ces substances et préparations dans la catégorie 2 (forte présomption d'effets CMR) ». L'obligation de substitution du formaldéhyde par la réglementation française est donc une anticipation sur la réglementation européenne.

Néanmoins, le formaldéhyde entre dans le champ de la **directive 98/8/CE** concernant la mise sur le marché des produits biocides³². Sur le modèle de la mise sur le marché des produits phytosanitaires, cette directive a pour objectifs l'assurance d'un niveau de protection pour l'Homme et l'environnement, et l'harmonisation de la réglementation entre Etats membres. Elle établit des listes positives de substances (annexes I, IA et IB), seules les substances enregistrées dans ces annexes pourront être proposées pour leur mise sur le marché.

Ce n'est pas le cas du formaldéhyde : en 2008, l'Union Européenne a pris une décision³³ de **non inscription** à l'annexe I, IA ou IB pour cette substance, dont l'avenir sur le Marché français et européen est donc compromis.

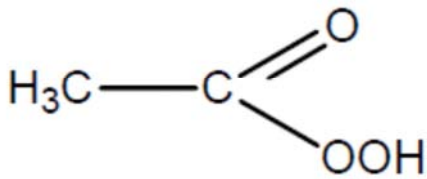
2.2 Procédés alternatifs

2.2.1 Désinfectants

Les substances **oxydantes** offrent une alternative intéressante au formaldéhyde. Nous ne ferons que citer le dioxyde de chlore (ClO₂) ou encore l’ozone (O₃), qui s’ils sont actifs sous forme gazeuse, sont plus largement utilisés pour la désinfection de l’eau. Les produits les plus couramment utilisés pour la décontamination des locaux par voie aérienne sont **l’acide peracétique et le peroxyde d’hydrogène** : on ne connaît pour ces substances ni toxicité chronique chez l’Homme, ni potentiel cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction, et leurs produits de dégradation sont sans danger pour l’environnement.

2.2.1.1 Acide peracétique (APA)

2.2.1.1.1 Propriétés



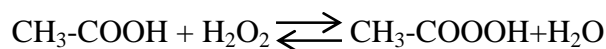
N° CAS : 79-21-0

Masse molaire : 76,05 g.mol⁻¹

Masse volumique (solution à 5% m/m) : 1,15 g.cm³

Point de fusion : ≤0°C ; point d'ébullition : 105°C

Il se présente sous forme d'un liquide incolore à odeur caractéristique (piquante), miscible à l'eau et très soluble dans l'éthanol. Il n'existe pratiquement pas à l'état pur, et en solution aqueuse, il est en mélange avec l'acide acétique et le peroxyde d'hydrogène selon la réaction d'équilibre suivante :



2.2.1.1.2 Action biocide

L'APA est un **oxydant** et génère des radicaux libres, dont le radical **hydroxyle HO·** qui exerce une action létale sur les micro-organismes³⁴. HO· détruit les membranes par peroxydation des lipides, agit sur l'ADN, et les fonctions thiols (-SH) des enzymes et des protéines en sont les cibles privilégiées^{35, 36}.

L'activité **bactéricide** de l'APA a été montrée sur l'ensemble des bactéries, mycobactéries comprises³⁷. Son action **sporicide** a également été mise en évidence³⁸.

L'APA est actif sur les **moisissures** (*Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*) et les **levures** (*Candida albicans*)³⁹.

Enfin, son activité virucide a été mise en évidence sur les **virus enveloppés** et **non enveloppés**⁴⁰.

2.2.1.1.3 Toxicité sur l'Homme

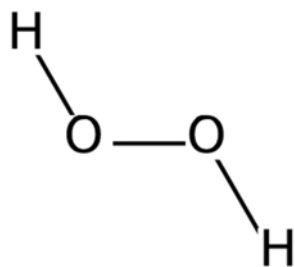
Très peu de données sont disponibles et aucune étude de toxicité aiguë sur l'Homme n'a été réalisée avec une exposition à de l'APA pur. Cependant, le caractère corrosif du produit fait craindre des effets sur la peau, l'œil, les voies respiratoires et le tractus gastro-intestinal selon les voies d'exposition. Il a été noté, lors d'exposition à des concentrations de 3 à 8 mg/m³ de produit dilué des irritations des yeux et des voies aériennes supérieures.

En chronique, aucune étude épidémiologique n'a été réalisée.

Aucune donnée n'a été publiée sur un éventuel effet CMR chez l'Homme.

2.2.1.2 Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

2.2.1.2.1 Propriétés



N° CAS : 7722-84-1

Masse molaire : 34,01 g.mol⁻¹

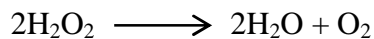
Masse volumique (solution à 30% m/m) : 1,11 g.cm³

Point de fusion : -26°C ; point d'ébullition : 106°C

Il se présente sous forme d'un liquide incolore soluble dans l'eau.

Il est disponible sous forme de solutions aqueuses qui se décomposent très facilement en libérant de l'oxygène, notamment en présence d'impuretés ; les solutions commerciales d'H₂O₂ sont donc stabilisées par des substances capables d'inactiver les impuretés catalytiques.

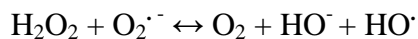
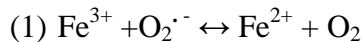
Notons que les produits de la dégradation de l' H_2O_2 sont l'eau et l'oxygène :



Sa biodégradabilité est un argument de poids dans le choix de ce désinfectant. Notons également que le peroxyde d'hydrogène est potentiellement moins corrosif pour les matériaux que l'APA.

2.2.1.2.2 Action biocide

H_2O_2 génère des radicaux hydroxyles, formés en présence de métaux de transition selon la réaction dite d'Haber-Weiss :



L'action des radicaux libres a été abordée au paragraphe précédent, puisque c'est aussi le mode d'action de l'acide peracétique. D'autres effets d' H_2O_2 sont rapportés tels que la dissociation des ribosomes 70S en sous unités 50S et 30S chez les bactéries⁴¹.

Comme l'acide peracétique, le peroxyde d'hydrogène est un oxydant fort dont l'activité biocide est reconnue sur une large gamme de virus, bactéries, spores et champignons^{42, 43}.

Notons qu'il a été démontré une synergie entre l'APA et H_2O_2 lors de tests de l'action sporicide de ses désinfectants (spores de *Bacillus subtilis*)⁴⁴.

2.2.1.2.3 Toxicité sur l'Homme

Les principaux symptômes de toxicité aiguë liés à la manipulation d' H_2O_2 sont :

- irritation des voies respiratoires (exposition respiratoire)
- sensation de brûlure et blanchiment des téguments (exposition cutanée)
- lésions caustiques des muqueuses buccales et pharyngées (ingestion)

En chronique, chez les travailleurs exposés de façon répétée à des vapeurs d'une solution de peroxyde d'hydrogène chauffée, des plaques pigmentaires cutanées jaunâtres associées à une décoloration des cheveux ont été observées. Ces troubles disparaissent quelques mois après la fin de l'exposition au risque.

Il existe une Valeur Moyenne d'Exposition (VME) pour la concentration atmosphérique en H_2O_2 , fixée à $1,5 \text{ mg/m}^3$, soit **1 ppm**.

Aucune donnée n'a été publiée sur un éventuel effet CMR chez l'Homme.

2.2.2 Modes de diffusion

Ils ont été abordés dans le tableau 10, distingués selon la taille des particules générées. Ils peuvent également être différenciés en technologie « sèches » et « humides ».

2.2.2.1 Technologie « brouillard sec » (nébulisation)

Le désinfectant est propulsé dans l'air à une vitesse élevée, au travers d'une buse de diffusion dont la conception permet d'obtenir des gouttelettes d'un diamètre de 8 à 12 μm . Elles forment un **brouillard homogène** qui sature l'ensemble du volume disponible et sédimentent ensuite sur les surfaces.

Les gouttelettes de désinfectant sédimentent sur les surfaces **sans condenser** (moins de risque de corrosion), ce qui justifie l'appellation de brouillard sec.

Certaines sociétés mettent en avant l'action biocide de leur procédé par le phénomène de **ionisation-nucléation** : les particules de désinfectant sont dispersées sous forme ionisée, ce qui facilite leur adhésion aux particules de l'air et des surfaces (nucléation).

2.2.2.2 Technologie « vapeur sèche »

La vaporisation de la solution de désinfectant est précédée d'une **déshumidification** du local, limitant ainsi le risque de corrosion lié à la diffusion d'un produit oxydant. Pendant tout le processus de désinfection, l'Humidité Relative (HR) est maîtrisée de manière à ce que la vapeur **ne condense pas**.

Les technologies « brouillard sec » et « vapeur sèche » fonctionnent en évitant la condensation du désinfectant ; pourtant, ce phénomène peut également participer à l'action biocide.

2.2.2.3 Technologie « microcondensation »

La solution de désinfectant **vaporisée** dans l'atmosphère provoque une augmentation de l'Humidité Relative dans le local. Aux **points froids** du local (surfaces), la température correspond au **point de rosée** du gaz diffusé : **l'HR atteint 100%** et les microgouttelettes de gaz **condensent** sur les surfaces. Les micro-organismes présents font office de noyaux de condensation et sont soumis à l'action du désinfectant, dont la concentration est particulièrement élevée au sein des gouttelettes du condensat⁴⁵.

Le graphe présenté en figure 7 est fourni par une société qui commercialise cette technologie. pour illustrer la corrélation entre formation du micro-condensat et efficacité biocide. En l'absence de plus d'informations sur les données ayant permis d'élaborer ce graphe, il est à considérer à titre purement indicatif.

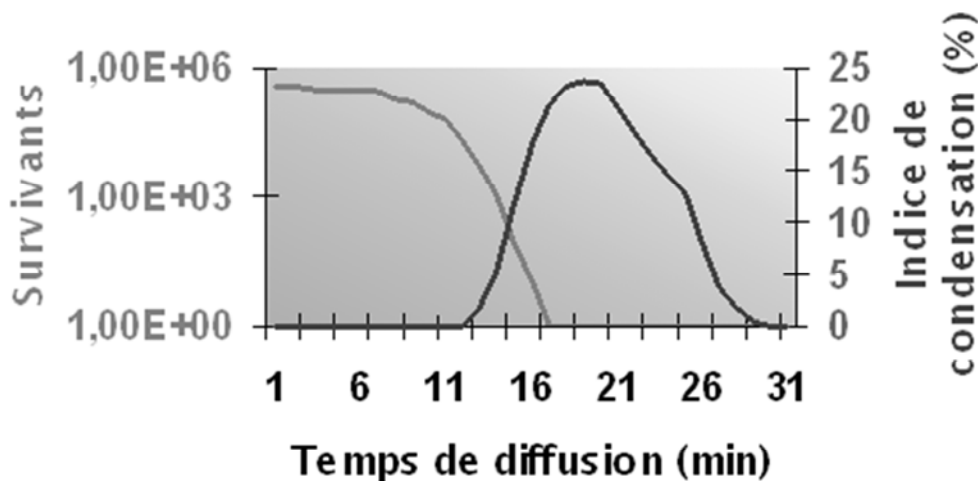


Figure 7 : Evolution du nombre de germes survivants et de l'indice de condensation lors de la diffusion de vapeur de peroxyde d'hydrogène

2.2.3 Couples appareil/produit commercialisés

Le tableau 12 présente quelques couples appareil/produit disponibles sur le marché. Selon les données des fournisseurs, tous présentent une activité bactéricide, sporicide, fongicide et sporicide (démontrée en conformité avec les référentiels ISO ou par d'autres tests).

Appareil/Produit	AIRBIO® /APABIO®	VHP®1000ED/VAPROX® H₂O₂
Société	Klaver Tabend	Steris
Désinfectant	H ₂ O ₂ 5% APA 0,08%	H ₂ O ₂ 35%
Technologie	Brouillard sec	Vapeur sèche
Appareil/produit	NOCOLYSE®/NOCOSPRAY®	CLARUS Z®/H₂O₂
Société	Oxy'pharm	Bioquell
Désinfectant	H ₂ O ₂ 6% Ions Ag ⁺ 30 ppm	H ₂ O ₂ 30%
Technologie	Brouillard sec <i>Ionisation -Nucléation</i>	Vapeur <i>Microcondensation</i>

Tableau 12 : Couples appareil/produit pour la décontamination des locaux par voie aérienne

L'emploi de ces couples appareil/produit pour la décontamination des locaux par voie aérienne a souvent fait la preuve de son effet biocide en milieu hospitalier. En particulier, l'efficacité et l'utilité des procédés utilisant la microcondensation de la Vapeur de Peroxyde d'Hydrogène (VPH) a été démontrée pour combattre la contamination de l'environnement hospitalier par des germes tels que *Clostridium difficile*⁴⁶ ou encore *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant (SAMR)⁴⁷.

Cependant, à l'Hôpital, les indications de la désinfection par voie aérienne (DVA) par dispersats non dirigés sont discutées. Une enquête réalisée en 2007 par l'ARLIN (Antenne Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales) Bretagne auprès de 52 établissements hospitaliers a montré que 78% des établissements n'utilisaient **pas (ou plus)** de tels procédés, lui préférant la désinfection « manuelle » des surfaces et/ou des procédés de nettoyage/désinfection.

Le motif de non utilisation de la DVA le plus cité (24 établissements) était **l'absence d'indication pour la maîtrise du risque infectieux en établissements de soins**. 22 établissements citaient la **toxicité** du formaldéhyde pour le personnel et les patients.

Le développement de ces procédés de DVA « nouvelle génération », moins toxiques pour l'Homme et ayant fait les preuves de leur utilité dans l'éradication de germes problématiques à l'Hôpital, est un élément qui entre aujourd'hui dans le débat.

PARTIE 2 : PARTAGE D'EXPERIENCE : VALIDATION ET MAINTIEN DE L'ETAT VALIDE DE PROCEDES AU PEROXYDE D'HYDROGENE

Chapitre 1 : Contexte

Ce travail personnel a été réalisé dans le cadre d'un stage de six mois (avril à septembre 2010) à Sanofi Pasteur, la division vaccins du groupe Sanofi Aventis, sur le site de Marcy l'Etoile (69), où sont menées des activités de Recherche & Développement (R&D) et de Production.

1 Terrain

Sanofi pasteur est une société dédiée entièrement à la recherche, au développement et à la production de vaccins et dispose d'une gamme protégeant contre 20 maladies d'origine bactérienne et virale, présentées dans le tableau 13.

Maladie	Virus (genre)	Maladie	Bactérie
Grippe	Influenzavirus	Coqueluche	<i>Bordetella pertussis</i>
Rougeole	Morbillivirus	Diphthérie	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Oreillons	Rubulavirus	Infections à <i>Haemophilus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
Rubéole	Rubivirus		
Poliomyélite	Enterovirus	Infections à pneumocoques	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Varicelle	Varicellovirus		
Hépatite A	Hepatovirus	Tétanos	<i>Clostridium tetani</i>
Hépatite B	Orthohepadnavirus	Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Rage	Lyssavirus	Choléra	<i>Vibrio cholerae</i>
Encéphalite japonaise	Flavivirus	Méningite	<i>Neisseria meningitidis</i>
Fièvre jaune	Flavivirus	Fièvre typhoïde	<i>Salmonella typhi</i>

Tableau 13: Maladies couvertes par les vaccins de sanofi pasteur et agents pathogènes associés

Le travail mené sur le site de Marcy l'Etoile concerne plus spécifiquement le département Développement (ou BRD : Bioprocess Research & Development), dont la mission peut être déclinée en 4 points :

- identifier et améliorer les **technologies** nécessaires pour développer des nouveaux vaccins
- développer les **procédés** des nouveaux vaccins en tenant compte des contraintes d'industrialisation (montée en échelle par exemple)
- préparer et délivrer les **lots de vaccins cliniques** pour les études cliniques de phase I (essais sur volontaires sains) et II (essais sur un petit nombre de patients)
- garantir la qualité de la **documentation** des procédés pour contribuer à l'élaboration des dossiers d'enregistrement (données scientifiques et réglementaires)

Toutes ces activités doivent être réalisées dans le respect des règles de Qualité et de Sécurité.

La décontamination des locaux par voie aérienne est utilisée au département BRD pour :

- supprimer toute trace des germes qui ont été manipulés dans les zones, ces opérations sont qualifiées de **décontamination**.

Réalisées en période d'intercampagne (entre deux productions de produits différents) ou d'interlot (entre deux productions du même produit impliquant deux souches différentes), elles permettent d'éviter la contamination croisée.

La décontamination d'une zone avant ouverture évite également la propagation à l'extérieur des germes qui y ont été manipulés (aspect biosécurité).

Enfin, la décontamination s'applique au matériel souillé qui sort de zone ; elle est pratiquée au sein de sas de décontamination (sas réservé au matériel).

- supprimer les germes de l'environnement, on parle alors de **désinfection** de la zone. La désinfection permet d'établir ou de rétablir un environnement aseptique lors du démarrage des opérations pharmaceutiques, en cas d'altération avérée de la qualité de l'environnement dans la zone, ou après des travaux ou des interventions de maintenance.

En général, la désinfection est réalisée dans le cadre de la mise à blanc du local.

***Mise à blanc** : ensemble des pratiques de dépoussiérage, nettoyage, désinfection devant être effectuées dans une ZAC hors activité, afin de s'assurer qu'elle réponde aux niveaux de propreté définis lors de sa validation initiale. Ces pratiques sont effectuées dans le cadre de certains événements (intercampagnes, intervention de maintenance...) définis pour chaque type de mise à blanc.*

Dans les deux cas (décontamination et désinfection), c'est le même procédé qui est utilisé ; il doit donc présenter une activité biocide **envers les germes de l'environnement et envers chaque germe manipulé sur le site**. Jusqu'en 2007, c'est la fumigation de formaldéhyde qui était employée.

2 Problématique

Suite au classement du formaldéhyde en CMR de catégorie 1 et aux contraintes réglementaires qui en découlent (obligation de substitution), un groupe projet a été constitué en 2006 sur le site de sanofi pasteur - Marcy l'Etoile pour identifier les meilleurs substituants au formaldéhyde.

Après deux ans d'étude (documentation bibliographique et auprès des fournisseurs, essais en interne), il a retenu le peroxyde d'hydrogène pour la décontamination/désinfection des locaux par voie aérienne. Le choix des équipements a été réalisé en prenant en compte l'efficacité du procédé, le risque de corrosion, la fiabilité des appareils et la facilité de mise en œuvre.

Le département BRD s'est donc doté de nouveaux équipements en 2007 et 2008, et tous les essais de validation, destinés à apporter une preuve documentée de l'efficacité et de la reproductibilité du procédé, ont été effectués.

Cependant, une observation a été émise par l'AFSSAPS à l'issue d'une inspection du site réalisée en 2009 : « il n'y a pas de requalification périodique du procédé de décontamination par vaporisation d'H₂O₂, au moins par la revue des paramètres montrant que l'état validé a été maintenu ».

L'enjeu du travail présenté ici était donc de créer, mettre en application et pérenniser une méthodologie permettant de statuer annuellement sur le maintien de l'état validé des procédés de décontamination aérienne par H₂O₂.

3 Procédés concernés

Deux technologies de diffusion du peroxyde d'hydrogène sont employées au département BRD, selon le volume du local à décontaminer.

3.1 Nébulisation : sas de volume compris entre 3 et 30m³

Le couple technologie/produit choisi pour décontaminer les sas matériel est le couple Maxibio/MobiwatchS8, de la société Mobiwatch. Deux appareils de ce type sont présents au sein du département BRD.

Le Maxibio type M diffuse un brouillard sec (gouttelettes de diamètre <10µm) de désinfectant (solution MobiwatchS8). Il est représenté sur les photos de la figure 8.

Le produit MobiwatchS8 contient du peroxyde d'hydrogène (solution à 4% m/m) stabilisé par des cations Argent (Ag⁺, en concentration <50 ppm), qui exercent également une activité biocide.

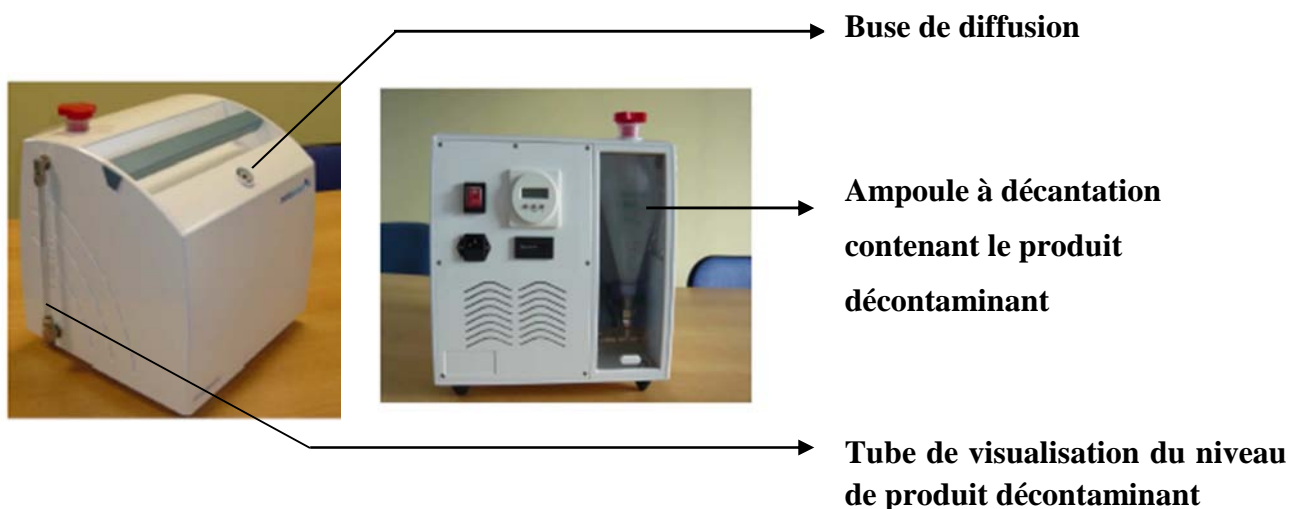


Figure 8: Vues avant et arrière du Maxibio type M

Ce procédé fonctionne selon un cycle en trois phases (qui nécessite l'arrêt préalable de la ventilation du local) :

- **Diffusion** du désinfectant sous forme nébulisée (durée en fonction des dimensions du sas à décontaminer)
- **Contact** (2h) : Action du désinfectant
- **Aération** (2h30 minimum) : Reprise de la ventilation du local jusqu'à obtention d'une concentration en H₂O₂ gazeux < 1ppm)

3.2 Vaporisation : zones de 30 à 300m³

Le couple technologie/produit utilisé est : Clarus Z (société Bioquell)/H₂O₂ 30% m/m, dont l'unité principale est présentée en figure 9.

Le département BRD compte huit appareils Clarus Z répartis dans ses différents bâtiments (bâtiment A/B, bâtiment T1 et bâtiment T1 Nord).

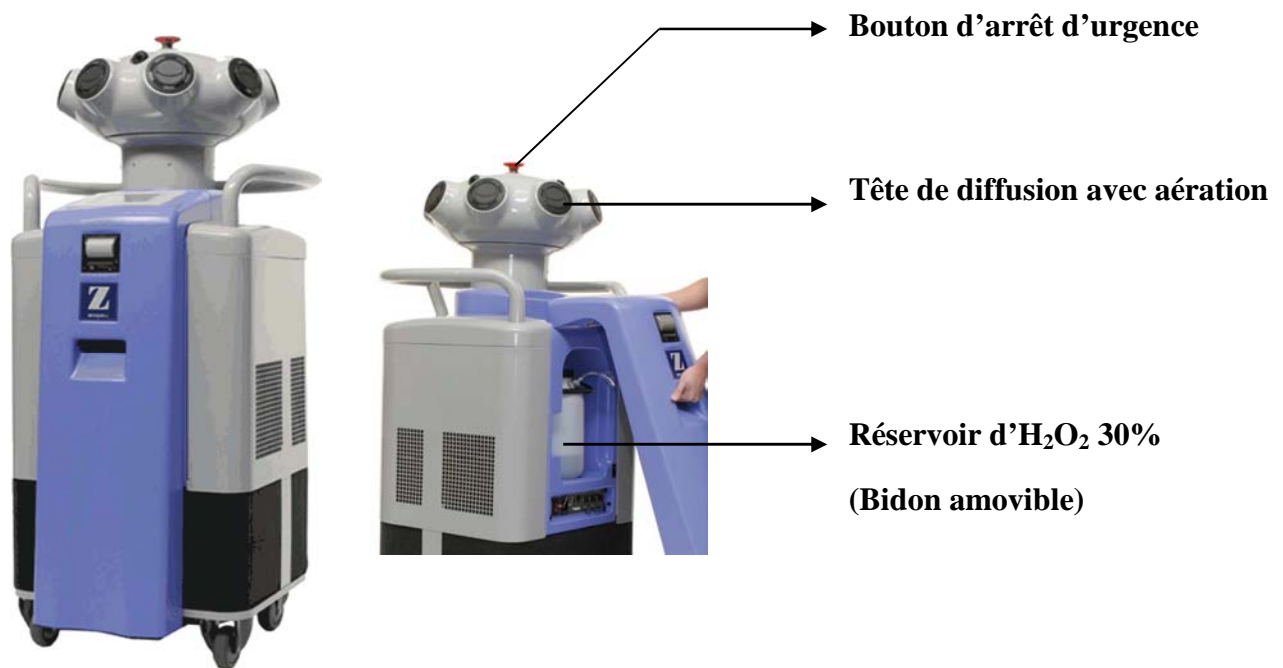


Figure 9 : Unité principale de l'appareil Clarus Z

Le Clarus Z comprend un module de mesure des paramètres environnementaux avec une sonde de **température**, une sonde d'**humidité relative** (HR) et une sonde mesurant la teneur atmosphérique en **peroxyde d'hydrogène**.

Il est équipé d'un poste de contrôle amovible, qui permet de monitorer le cycle de décontamination depuis l'extérieur de la zone à décontaminer.

Préalablement à la décontamination par Clarus Z/H₂O₂, la ventilation du local est arrêtée et la zone à décontaminer est minutieusement préparée : cale des portes, arrêt des PSM, bouchage des compteurs de particules, ouverture des placards et tiroirs, etc.

L'humidité relative de la zone étant un paramètre clé au moment de la phase d'action de la VPH (phase de contact), il peut être nécessaire de procéder à un ajustement préalable de l'HR par humidification des sols ou nébulisation d'eau distillée (voir conditions d'HR validées au chapitre 2).

La décontamination se déroule selon quatre phases :

- **Conditionnement** (5 à 10 minutes) : Amorçage de la pompe qui va prélever la solution aqueuse d'H₂O₂ dans son bidon, montée en température du système permettant de vaporiser cette solution.
- **Diffusion = Vaporisation** (30 à 70 min, selon les dimensions du local) : La vapeur de peroxyde d'hydrogène (VPH) est diffusée dans le local à décontaminer. Selon la configuration de la pièce, des ventilateurs peuvent y être placés pour assurer une diffusion homogène du gaz.
- **Contact** (45 min) : Le peroxyde d'hydrogène exerce son action biocide sur les surfaces, basée sur le phénomène de micro-condensation de la VPH. C'est pourquoi le contrôle de la température et de l'HR au cours du cycle sont indispensables.
- **Aération** (4heures) : La CTA du local est remise en route en fonctionnement « 100% air neuf », afin d'éliminer le peroxyde d'hydrogène gazeux de l'atmosphère par dilution (jusqu'à ce que [H₂O₂] <1 ppm). La concentration en H₂O₂ pouvant atteindre jusqu'à 900 ppm au cours du cycle, le Clarus Z est lui-même équipé d'un système catalysant la dégradation d'H₂O₂ en H₂O et O₂.

En comparaison à la nébulisation d'H₂O₂ par le couple Maxibio/MobiwatchS8, le procédé de décontamination par Clarus Z/H₂O₂ est plus complexe et nécessite de maîtriser plus de paramètres. Il fait donc l'objet de l'essentiel du travail réalisé pour le Maintien de l'Etat Validé (MEV)

Pour pouvoir entreprendre le Maintien de l'Etat Validé des deux procédés de décontamination par voie aérienne qui viennent d'être présentés, il est indispensable de revenir sur la validation de ces procédés ; c'est l'objet du chapitre suivant.

Chapitre 2 : Validation des procédés de décontamination aérienne par H₂O₂

1 Généralités sur la validation

Au sens large, la validation consiste en une suite d'étapes définies comme suit par les BPF⁴⁸

➤ Qualification de la conception (QC)

Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

➤ Qualification de l'installation (QI)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

➤ Qualification opérationnelle (QO)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

➤ Qualification des performances (QP)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière **efficace** et **reproductible**, sur la base de la **méthode opérationnelle approuvée** et de la spécification du produit.

Les étapes de QO et QP doivent notamment comporter des essais incluant les conditions limites d'utilisation du procédé, aussi appelées « pire cas » (worst case). La validation des procédés de décontamination, consistant à prouver leur efficacité et leur reproductibilité, peut être apparentée à cette étape de QP. Elle met en jeu plusieurs documents :

- le **Plan Directeur de Validation**, qui décrit la stratégie globale de validation
- le **Protocole de Validation**, plus spécifique, décrivant les conditions opératoires et les critères d'acceptabilité des essais de validation
- le **Rapport de Validation**, qui présente les résultats des essais de validation (réalisés conformément au Protocole). Ce document prouve que le procédé est validé.

*Le **Rapport de Maintien de l'Etat Validé** des procédés de décontamination aérienne par H₂O₂ s'inscrit à la suite de cette cascade de documents.*

2 Validation des procédés de décontamination aérienne par H₂O₂

La validation initiale des deux procédés utilisés a consisté à tester leur **efficacité biocide** et leur **diffusabilité** en utilisant les germes les plus difficiles à décontaminer, dans des conditions opératoires définies par des essais préliminaires.

2.1 Choix des germes worst case

Les procédés doivent être testés sur les microorganismes les moins sensibles à la désinfection chimique⁴⁹ pouvant se trouver sur le site, c'est-à-dire les **bactéries sous forme sporulée et virus nus de petite taille** selon la classification de Russell⁵⁰ présentée en annexe 1.

Les germes *worst case* ont été choisis pour les essais sur décision du comité de Biosécurité. Ce sont :

- ***Geobacillus stearothermophilus*** pour la validation de l'activité bactéricide, fongicide et sporicide (selon norme AFNOR NF T 72 281)

Ce bacille sporulé thermorésistant est connu pour sa résistance élevée aux traitements par VPH⁵¹, et il est aussi préconisé par les Pharmacopées européenne et américaine pour tester l'efficacité d'un procédé de désinfection ou de stérilisation par la chaleur.

Selon la norme AFNOR NF T 72 281, l'efficacité sporicide du procédé de décontamination aérienne est atteinte pour un facteur de réduction de la biocharge initiale de l'échantillon $\geq 3 \log$.

- **IPV** (souche de Poliovirus utilisée pour produire le vaccin injectable contre la Polio) pour la validation de l'activité virucide (selon norme AFNOR NF T 72 180)

Ce virus non enveloppé est le plus difficile à traiter parmi les virus présents à Marcy l'Etoile. Il n'existe pas de norme relative à l'efficacité virucide des procédés de décontamination par voie aérienne, le critère d'efficacité a donc été choisi par rapport à la norme AFNOR NF T 72 180 relative à l'efficacité virucide des antiseptiques et désinfectants utilisés à l'état liquide.

Elle considère l'efficacité virucide atteinte pour un facteur de réduction de la biocharge initiale de l'échantillon $\geq 4 \log$.

*NB : Chaque **nouveau germe** manipulé sur le site devra être comparé aux germes worst case en termes de sensibilité à la décontamination par H₂O₂, selon la méthodologie décrite dans la procédure interne « Méthodologie d'introduction des nouveaux germes en R&D : Evaluation de l'efficacité des traitements à l'H₂O₂ ». S'il apparaît plus résistant que le worst case, l'efficacité biocide du procédé devra être validée sur ce germe.*

2.2 Essais préliminaires

Les préconisations des fournisseurs des deux équipements en termes de **quantité de désinfectant à diffuser** et de **temps de contact du désinfectant** ont été vérifiées, selon un plan d'expérience type matrice de Doelhart à deux variables. Les conditions permettant d'avoir une efficacité biocide optimale sont :

- pour le couple Maxibio/MobiwatchS8 :

- Temps de contact : 2 heures
- Quantité de désinfectant diffusée : 0,45 g/m³ de local à traiter

- pour le couple Clarus Z/H₂O₂ 30% :

- ✓ Temps de contact : 45 min
- ✓ Quantité de désinfectant diffusée: 6,00 g /m³ de local à traiter

2.3 Validation de l'efficacité biocide

2.3.1 Principe du test

Lancement d'un cycle de décontamination dans les conditions opératoires prédéfinies et en présence :

- de spores de *G. stearothermophilus*, sous forme de Bio Indicateurs (BI) : cupules en inox de quelques millimètres de diamètre, inoculées avec une biocharge connue de spores (10⁶ spores/support). La cupule est enfermée dans un étui perméable à la VPH.
- d'IPV en suspension à 8 log DICC₅₀/ml déposée sur support plastique puis déshydratée. Le calcul du facteur de réduction lié à la décontamination par H₂O₂ ne se fera donc pas par rapport au titre initial de la suspension, mais par rapport au titre d'un échantillon témoin déshydraté non traité par H₂O₂.

Après décontamination, les particules infectieuses dans ces échantillons sont dénombrées et le facteur de réduction de la biocharge calculé (versus témoin positif non traité par H₂O₂).

2.3.2 Critères de conformité du test

- ✓ Facteur de réduction ≥ 3 log des spores de *G. stearothermophilus*
- ✓ Facteur de réduction ≥ 4 log des IPV
- ✓ Cycle de décontamination conforme (appareil + cycle arrêt/reprise de la CTA)

2.3.3 Critère de validation de l'efficacité biocide

Réalisation de trois tests conformes consécutifs

2.4 Validation de la diffusabilité

On entend par diffusabilité la capacité du désinfectant à diffuser et agir dans tout le local de manière homogène. La diffusabilité du couple Maxibio/Mobiwatch S8 a été validée dans le plus grand sas du site qui représente le sas *worst case*.

En revanche, la diffusabilité du couple Clarus Z/ H₂O₂ a été validée **dans chaque ZAC** du département BRD (chaque zone possédant sa propre configuration, son matériel spécifique,...), soit 31 zones réparties sur 4 bâtiments (A/B/T1/T1Nord).

2.4.1 Principe du test

Pose de Bio Indicateurs (spores de *Geobacillus stearothermophilus* sur support inox, 10⁶ spores/support) aux endroits de la zone les plus difficiles d'accès pour la VPH : dans les coins, derrière les équipements, au ras du sol, etc.

La figure 10 représente le plan d'une zone et la position à respecter pour la pose des BI, des appareils Clarus Z et des ventilateurs destinés à homogénéiser la diffusion de la VPH.

La diffusabilité est validée pour cette position des équipements et cette configuration de la zone, toute modification apportée devra faire l'objet d'un enregistrement et d'une étude d'impact sur la décontamination.

Un cycle de décontamination est réalisé dans les conditions opératoires prédéfinies ; à son issue, les spores des BI sont dénombrées et le facteur de réduction de la biocharge calculé (versus témoin positif non traité par H₂O₂)

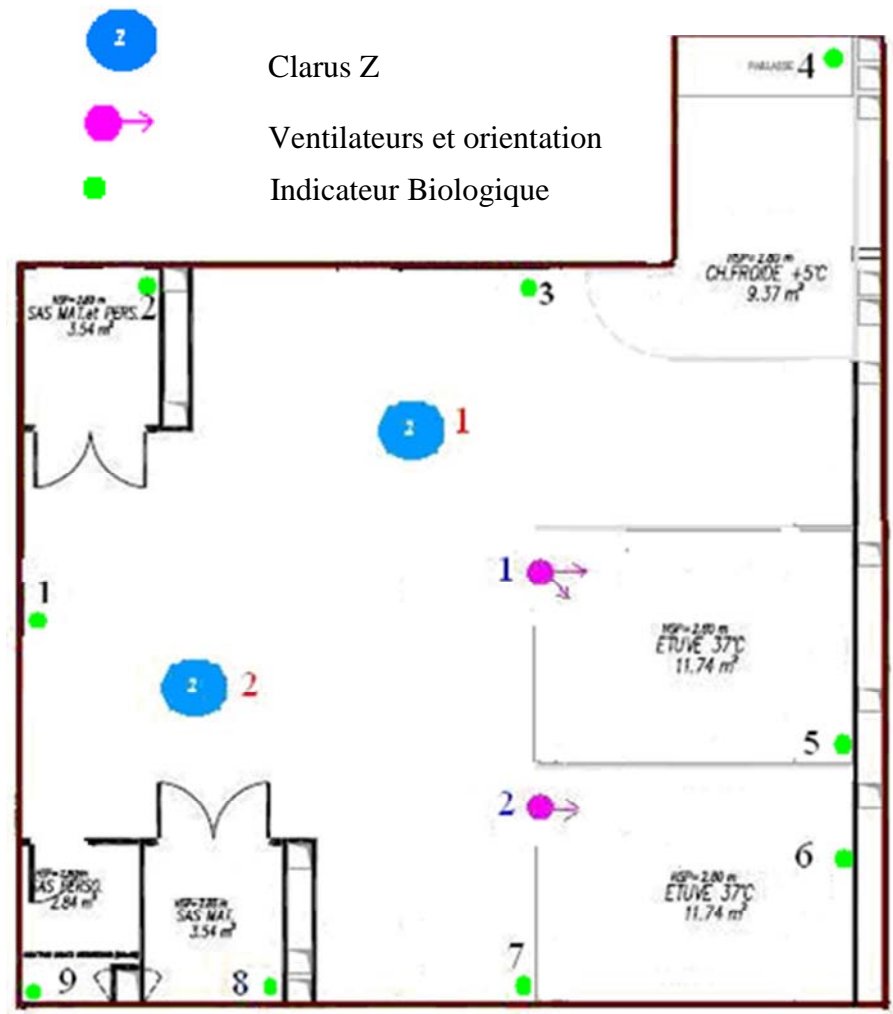


Figure 10: Exemple de plan de positionnement des BI et des équipements pour la validation de la diffusabilité du procédé Clarus Z/H₂O₂ dans une ZAC

2.4.2 Critères de conformité du test

- ✓ Facteur de réduction ≥ 3 log des spores de *G. stearothermophilus* pour chaque BI
- ✓ Cycle de décontamination conforme (appareil + cycle arrêt/reprise de la CTA)

2.4.3 Critère de validation de la diffusabilité

Réalisation de trois tests conformes consécutifs dans chaque zone du département BRD.

2.5 Conditions opératoires validées

Ces essais ont permis de valider l'efficacité biocide et la diffusabilité des procédés de décontamination aérienne par H₂O₂, dans les conditions suivantes :

➤ **Maxibio/Mobiwatch S8**

- quantité diffusée minimale de solution Mobiwatch S8 : **0,45g/m³** de local traité
- durée de la phase de contact : **2 heures**
- durée de la phase d'aération : **1h30 minimum**

➤ **Clarus Z/H₂O₂ 30%**

- quantité diffusée minimale d' H₂O₂ 30% : **6g/m³** de zone traitée
- humidité relative \geq 30% en phase de contact. Si besoin, réajustement de l'HR avant lancement du cycle pour atteindre **30% minimum** (bâtiment T1 Nord)/**20% minimum** (bâtiment T1/A/B)
- durée de la phase de contact : **45 minutes**
- durée de la phase d'aération : **240 minutes minimum**
- position des appareils (Clarus Z et éventuels ventilateurs, équipements présents dans la zone) : **identique aux plans** définis dans le protocole de validation.

Ces points sont donc à vérifier pour statuer sur la conformité des cycles de décontamination réalisés en routine.

Chapitre 3 : Maintien de l'état validé des procédés de décontamination par voie aérienne à l'H₂O₂

1 Choix d'une méthode

Deux méthodes sont envisageables pour démontrer le maintien de l'état validé des procédés H₂O₂ au département BRD.

1.1 Renouvellement des essais de validation de la diffusabilité

Réaliser à nouveau ces essais présente l'avantage d'apporter une preuve expérimentale de la bonne diffusion et de l'efficacité du procédé de décontamination : l'abattement de la biocharge des indicateurs biologiques ≥ 3 log. Néanmoins, les aspects suivants sont à considérer.

1.1.1 Mobilisation du personnel et des locaux

Les essais de validation doivent être réalisés en ZAC hors activité. La durée effective d'un cycle de décontamination par Clarus Z/H₂O₂ est d'environ six heures, auxquelles il faut ajouter la préparation de la zone et des appareils (voir fiche de suivi des décontaminations par H₂O₂ en annexe 2), puis la remise en état de la zone.

La validation de la diffusabilité du procédé Clarus Z/H₂O₂ dans une ZAC nécessite donc deux opérateurs et deux jours par zone. Comme vu au chapitre 2, ces essais doivent être réalisés dans chacune des ZAC du département BRD, soit 31 zones.

Le laboratoire de contrôle qualité est également mobilisé pour l'analyse des BI à la fin de chaque essai (environ 10 BI par essai).

1.1.2 Risques liés aux indicateurs biologiques

L'équipe chargée de la validation initiale des procédés H₂O₂ au département BRD a du faire face à plusieurs difficultés liées aux bio-indicateurs, qui ont considérablement impacté le planning des validations.

1.1.2.1 *Témoin positif Non Conforme*

Les essais de validation ont dans un premier temps été réalisés avec des BI à 10³ spores de *G. stearothermophilus*/support (critère de conformité du test : abattement ≥ 3 log = **absence de spores**).

Suite au dénombrement d'une quantité de germes < 10³ sur un témoin positif (BI non exposé au traitement par H₂O₂) le contrôle des BI du même lot a montré :

- que la quantité de germes initialement présents était souvent **inférieure à 10³**
- que la quantité de germes initialement présents était **variable** d'un BI à l'autre (de 0,01.10³ à 1,06.10³, soit une différence de plus de 2 log) au sein du même lot.

Les essais réalisés avec les BI à 10³ spores ont donc été invalidés ; l'équipe a choisi de recommencer les essais avec des **BI à 10⁶** spores/support, posés en **doublon** (BI n°1 utilisé pour tester l'absence ou la présence de germes, BI n°2 utilisé pour le dénombrement des germes si présence sur le n°1).

Le critère de conformité du test est donc devenu : facteur de réduction ≥ 3 log.

1.1.2.2 *Résistance accrue des indicateurs biologiques à l'H₂O₂*

A partir de novembre 2008, les essais de validation ont été réalisés avec des BI à 10⁶ spores/support, avec succès, jusqu'au 29 décembre 2008. A partir de cette date, les essais n'ont plus permis d'atteindre l'abattement ≥ 3 log attendu, comme le montre le suivi chronologique des essais présenté en figure 11.

Pour expliquer ces résultats inattendus, une analyse des conditions opératoires (température, humidité relative) a été réalisée sur près de 80 essais. L'enquête s'est ensuite portée sur les BI, et l'analyse des données sur les différents lots employés (voir figure 12) a permis d'émettre **l'hypothèse d'une résistance accrue du lot HP62**, utilisé à partir du 29 décembre 2008.

Cette hypothèse a été confirmée par le fournisseur des BI. Les essais réalisés avec le lot HP62 ont donc été invalidés, et les tests ont été poursuivis avec un lot de BI issu de la même culture bactérienne que les lots HP51, HP58 et HP60, qui avaient été utilisés auparavant sans présenter de difficultés, comme le montre la figure 12.

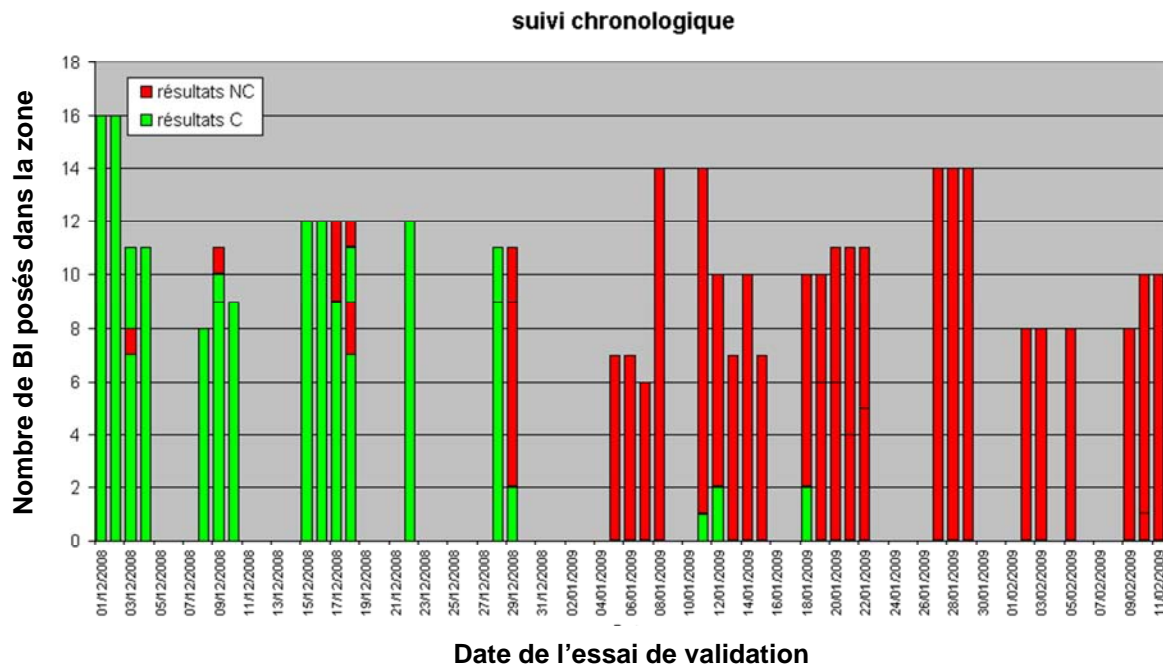


Figure 11: Suivi chronologique de la conformité des essais de validation

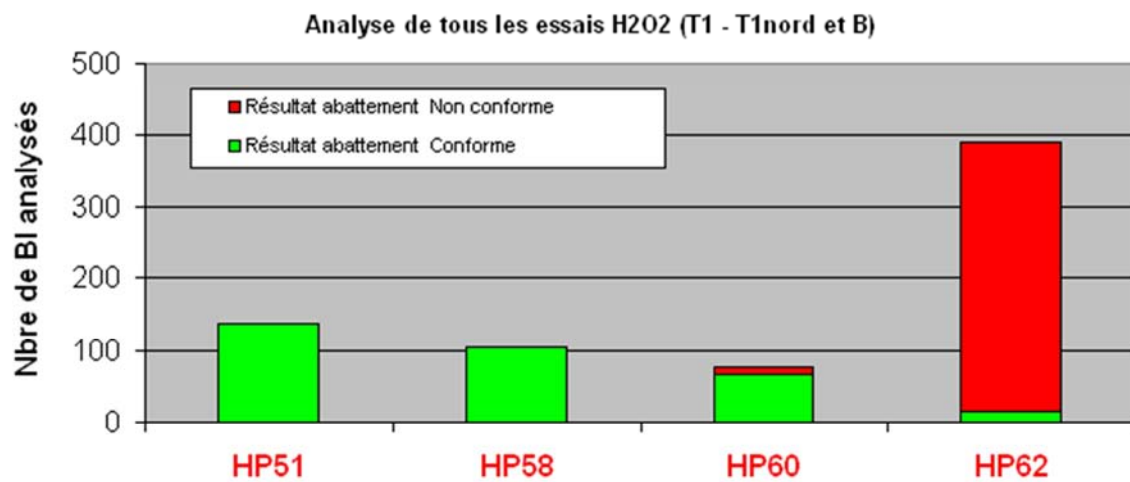


Figure 12 : Analyse de la conformité des essais de validation en fonction du lot de BI utilisé

Ainsi, l'emploi de BI défaillants conduit à l'obtention de résultats « faux positifs » (abattement non conforme) lors des essais, remettant en cause l'efficacité biocide du cycle de décontamination à tort. Leur utilisation présente donc un risque d'établir des conclusions erronées sur un manque d'efficacité, de maîtrise ou de fiabilité des procédés de décontamination.

1.2 Analyse rétrospective des données des cycles de décontamination

Considérant les contraintes précédemment citées et prenant en compte la remarque de l'AFSSAPS préconisant la « revue des paramètres montrant que l'état validé a été maintenu », une **méthode d'analyse rétrospective des données** a été choisie pour montrer le Maintien de l'Etat Validé des procédés de décontamination par H₂O₂.

2 Démonstration du MEV des procédés de décontamination aérienne à l'H₂O₂ par analyse rétrospective des données

2.1 Stratégie

Au département BRD, quatre bâtiments sont concernés par la mise en place de cette démarche, qui est formalisée par un nouveau document qualité : le rapport de maintien de l'état validé. Il a été décidé de produire un rapport par bâtiment, en commençant par un bâtiment test (appelé par extension « bâtiment pilote »). Il s'agit en l'occurrence du bâtiment T1Nord, qui est le premier bâtiment de BRD où la décontamination aérienne par H₂O₂ a été implémentée en routine. La mise sous forme pharmaceutique (formulation, répartition, conditionnement) des lots cliniques de vaccins y est réalisée.

La stratégie suivie pour mener l'ensemble du projet Maintien de l'Etat Validé au département BRD est résumée en figure 13.

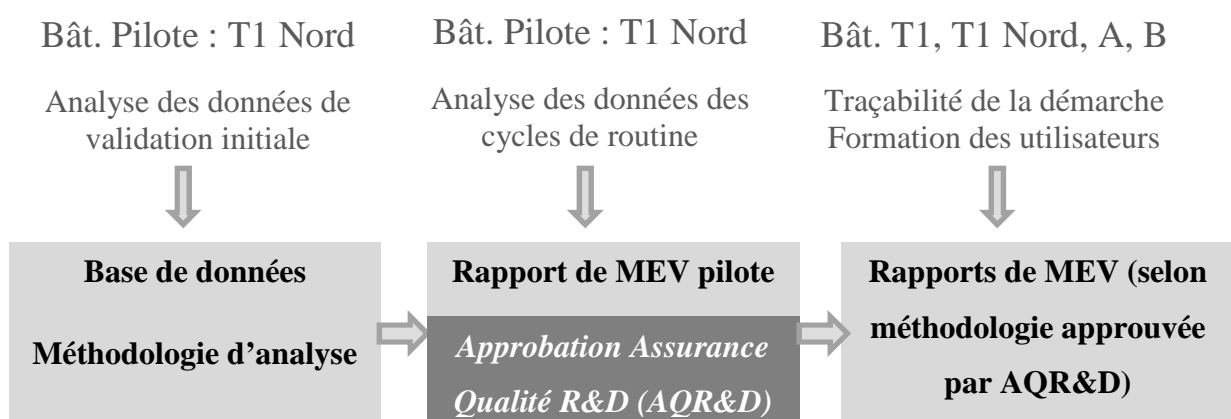


Figure 13 : Stratégie du projet MEV

Le rapport de MEV pilote est rédigé en collaboration avec l'équipe support bâtiment du T1 Nord, qui gère les décontaminations par H₂O₂, le suivi environnemental des ZAC, et le Système Centralisé de Suivi de l'Environnement (SCSE), qui mesure en continu température, humidité relative et différentiel de pression (ΔP) dans les ZAC.

2.2 Méthodologie

Pour documenter le maintien de l'état validé dans son ensemble, et statuer sur sa « conformité », il est nécessaire de procéder à la revue périodique (annuelle) :

- des **équipements utilisés pour les décontaminations** : métrologie, maintenance, modifications, pannes et anomalies constatées, investigation et impact sur le procédé de décontamination
- des **locaux** : modification des équipements, ajout ou suppression de matériel, impact sur le procédé de décontamination
- des **cycles de décontamination** : revue des cycles : analyse des paramètres critiques de décontamination, comparaison aux critères fixés et données issues des validations initiales ; relevé des non conformités ; investigation et analyse d'impact.

Pour la compilation et l'analyse des paramètres des cycles de décontamination par Clarus Z/H₂O₂, une base de données Excel a été créée ; elle permet de saisir :

- ✓ référence du/des appareil(s) Clarus Z utilisé(s)
- ✓ température et humidité relative avant et pendant le cycle
- ✓ durée des différentes phases du cycle
- ✓ volumes de solution d'H₂O₂ 30% introduit dans l'appareil et restant en fin de cycle, permettant de calculer la quantité diffusée par différence
- ✓ conformité du cycle de la CTA
- ✓ teneur maximale en H₂O₂ dans l'atmosphère pendant le cycle : pic ppm
- ✓ teneur résiduelle en H₂O₂ dans l'atmosphère après la phase d'aération

Cette base de données a été utilisée pour analyser les données des cycles de décontamination réalisés lors des validations initiales, et les cycles réalisés en routine une fois le procédé validé (exemples en annexes 3 et 4).

2.3 Résultats

2.3.1 Pilote : bâtiment T1Nord

L'analyse réalisée est présentée ici telle que dans le « Rapport de Maintien de l'Etat Validé des procédés de décontamination aérienne par H₂O₂ au bâtiment T1Nord », document officiel approuvé par le responsable support bâtiment, le responsable de plateforme et l'AQR&D le 1^{er} septembre 2010.

L'objectif est de démontrer le maintien de l'état validé des procédés de décontamination aérienne par H₂O₂ dans les zones et sas du bâtiment T1 Nord, en procédant à l'analyse des cycles effectués **du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2009**, soit :

- 2 cycles de décontamination du sas 277d par Maxibio/Mobiwatch S8
- 15 cycles de décontamination des zones 269, 270e-276-277, 272 et 273 par Clarus Z/H₂O₂ (voir annexe 4)

Pour cela, le suivi des modifications pouvant impacter l'état validé des procédés (ex : nouvel équipement, changement de configuration d'une zone) a été réalisé, ainsi que la revue des équipements utilisés (métrologie et maintenance).

Enfin, une analyse rétrospective des paramètres des cycles de décontamination est fournie, avec si besoin analyse de l'impact des anomalies relevées sur l'efficacité de la décontamination.

2.3.1.2 Documents de référence

Les documents suivants (documents officiels internes à Sanofi Pasteur) ont été utilisés:

- Rapport de validation de la diffusabilité du couple technologie/produit Maxibio/Mobiwatch S8
- Rapport de validation de la diffusabilité au bâtiment T1 Nord du couple technologie/produit Clarus Z/H₂O₂ 30%
- Procédure d'organisation générale des décontaminations H₂O₂ au sein du département BRD
- Instruction: Décontamination aérienne par H₂O₂ au bâtiment T1 Nord

2.3.1.3 Gestion des modifications

Les modifications pouvant impacter la validité des décontaminations sont :

- Modification ou remplacement des équipements utilisés lors des cycles de décontamination

Les appareils Maxibio utilisés pour la décontamination des sas ont été modifiés dans le cadre d'un CCR.

N.B : CCR = Change Control Record, processus de gestion et de traçabilité des modifications.

La différence essentielle se situe dans le remplacement du réservoir de 2 litres par une ampoule à décantation de 500 ml, qui permet d'utiliser la quantité nécessaire et suffisante de solution Mobiwatch S8.

Le critère de conformité sur le volume résiduel en fin de cycle a été diminué, et les instructions de décontamination des différents bâtiments ont été modifiées en conséquence. L'efficacité de la décontamination n'a pas été impactée car la quantité de désinfectant diffusée reste identique.

- Modification de la configuration des zones : déplacement ou suppression d'équipement(s), ajout d'un nouvel équipement

Ces modifications sont tracées par CCR. Le bilan des CCR ne montre aucune modification de ce type ; les conditions de décontamination restent donc identiques aux conditions validées.

2.3.1.4 *Revue des équipements*

2.3.1.4.1 Métrologie

L'étalonnage des chaînes de temps des Clarus Z utilisés a été réalisé par le service métrologie de sanofi pasteur le :

- 29/12/2009 pour les Clarus Z n° 28865, 28866, 29568, 29569 et 29581
- 30/12/2009 pour le Clarus Z n° 29570

L'étalonnage de la chaîne de temps du Maxibio utilisé (n° 28867) a été réalisé par le service métrologie de sanofi pasteur le 30/12/2009.

Les résultats sont conformes et peuvent être consultés au sein de l'entreprise via l'application informatique DECA.

2.3.1.4.2 Maintenance

Les Clarus Z font l'objet d'une maintenance annuelle (contractuelle) par la société Bioquell. Lors de ces visites programmées, le calibrage de différents éléments du Clarus Z est effectué. Il doit être réalisé tous les 12 mois (tous les 14 mois pour le module de mesure des paramètres environnementaux). Les dates prévues pour la maintenance annuelle correspondent donc aux dates anniversaires de calibrage des éléments.

La maintenance annuelle des Clarus Z utilisés a été réalisée le:

- 23/12/2009 pour le n° 28865 (prévue 04/07/2009)
- 08/12/2009 pour le n° 28866 (prévue 07/07/2009)
- 03/03/2010 et 04/03/2010 pour les n° 29568, 29569, 29570 et 29581 (prévue 11/12/2009)

Le détail des interventions est consultable au sein de l'entreprise via le logiciel SAP.

2.3.1.5 *Revue des paramètres des cycles de décontamination par Maxibio /Mobiwatch S8*

Les paramètres suivis lors des cycles par Mobiwatch Maxibio/Mobiwatch S8 sont rappelés dans le tableau 14. Ce sont les paramètres s'appliquant à l'équipement Maxibio type « T » (avec réservoir de 2 litres), car tous les cycles de 2009 ont été réalisés avant le remplacement du réservoir par l'ampoule de 500 ml.

D'après le registre du sas de décontamination, les critères de conformité ont été respectés lors de chaque cycle.

Procédé de décontamination	Paramètre	Critère de conformité du cycle
Nébulisation (Maxibio/Mobiwatch S8)	Affichage du compteur en fin de cycle	Le temps affiché est le temps de traitement programmé
	Couleur de la bandelette Peroxide 100 (bandelette test réagissant à la présence d' H ₂ O ₂)	Bleu gris
	Volume résiduel de produit Mobiwatch S8	<40 ml
	Renseignement du registre de décontamination du sas	Registre renseigné

Tableau 14: Critères de conformité des cycles de décontamination par Maxibio/MobiwatchS8

2.3.1.6 Revue des paramètres des cycles de décontamination par Clarus Z/H₂O₂

Les paramètres étudiés et les critères de conformité associés sont résumés dans le tableau 15.

Procédé de décontamination	Paramètre	Critère de conformité du cycle
Vaporisation (ClarusZ/H₂O₂ 30%)	Humidité relative	≥30% en début de phase de contact
	Pic H ₂ O ₂ (ppm)	≥200 ppm
	Quantité d'H ₂ O ₂ diffusée	≥6, 00 g/m ³
	Durée de la phase de vaporisation	Selon volume de la zone
	Durée de la phase de contact	45 min

Tableau 15 : Critères de conformité des cycles de décontamination par Clarus Z/H₂O₂

2.3.1.6.1 Humidité relative

Les valeurs d'humidité relative relevées avant et au cours des cycles sont issues du SCSE (HR1) ou de la sonde HR du Clarus Z (HR2, HR3 et HR4) selon le schéma de la figure 14.

SCSE = Système Centralisé de Suivi de l'Environnement. Pour chaque ZAC, il mesure et enregistre en permanence température, pression et humidité relative. La présence de la VPH dans l'atmosphère fausse les mesures d'HR du SCSE.

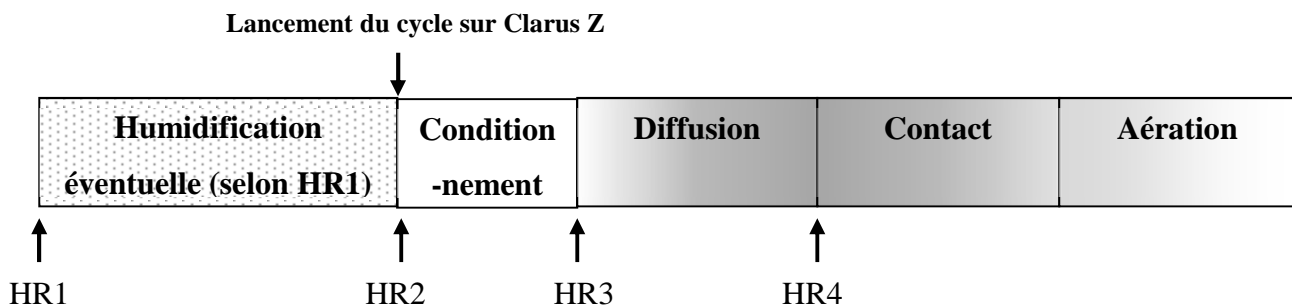


Figure 14: Relevé des valeurs d'HR au cours des différentes phases du cycle

Les nuances de gris correspondent à l'intensité de la concentration en H₂O₂ dans l'atmosphère

Le critère de conformité du cycle à vérifier est **HR4 ≥ 30%**.

- **Résultats**

Ce critère a été respecté, sauf lors de 4 cycles (statués conformes) où HR4 < 30%

- **Analyse des causes/Actions mises en place**

- Confusion dans la vérification des critères d'HR.

Lorsque les décontaminations par Clarus Z/H₂O₂ ont commencé en routine au T1 Nord, la valeur d'**HR1** autorisant le lancement du cycle sans humidification préalable de la zone était de **30% minimum** (pour être assuré d'atteindre au moins 30% en phase de contact).

Puis des essais au bâtiment T1 ont montré que **20%** d'HR en départ de cycle étaient suffisants. Pour les opérateurs du T1 Nord, cette nouvelle information a pu porter à confusion sur les critères à respecter au départ du cycle et en phase de contact.

Aujourd'hui, les pratiques et les procédures de tous les bâtiments sont harmonisés, le lancement du cycle est autorisé si **HR1 ≥ 20%**, et la valeur d'HR à atteindre en phase de contact est toujours de 30% minimum.

- Mesures d'HR erronées

Pour chacun de ces 4 cycles, 2 Clarus Z ont été utilisés (le n°28865 et le n°28866). A chaque fois, un Clarus Z sur les 2 fournit une mesure d'HR4 conforme (>30%)

Les courbes d'HR du Clarus Z n° 28865 présentent un profil atypique, anormalement décroissant, alors que l'HR est censée augmenter lors de la diffusion de VPH, comme le montre la courbe du second appareil.

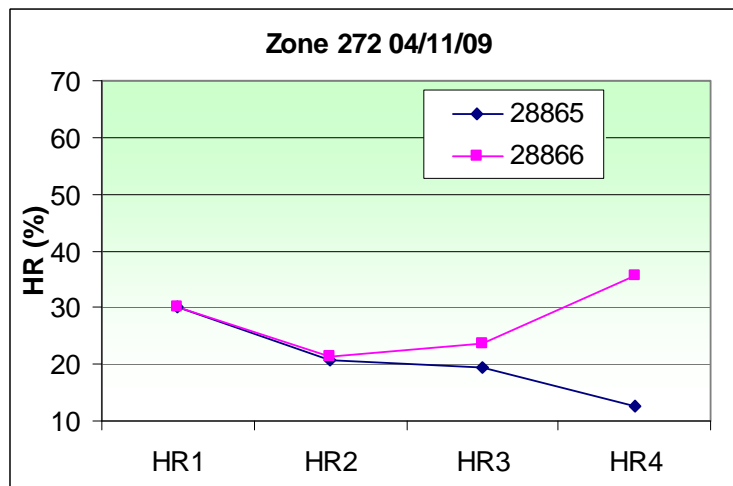


Figure 15 : Exemple d'un cycle de décontamination où les deux Clarus Z utilisés fournissent des mesures d'HR divergentes

Si on considère l'ensemble des courbes d'HR mesurées appareil par appareil lors des décontaminations, le Clarus Z n°28865 se distingue nettement des autres équipements.

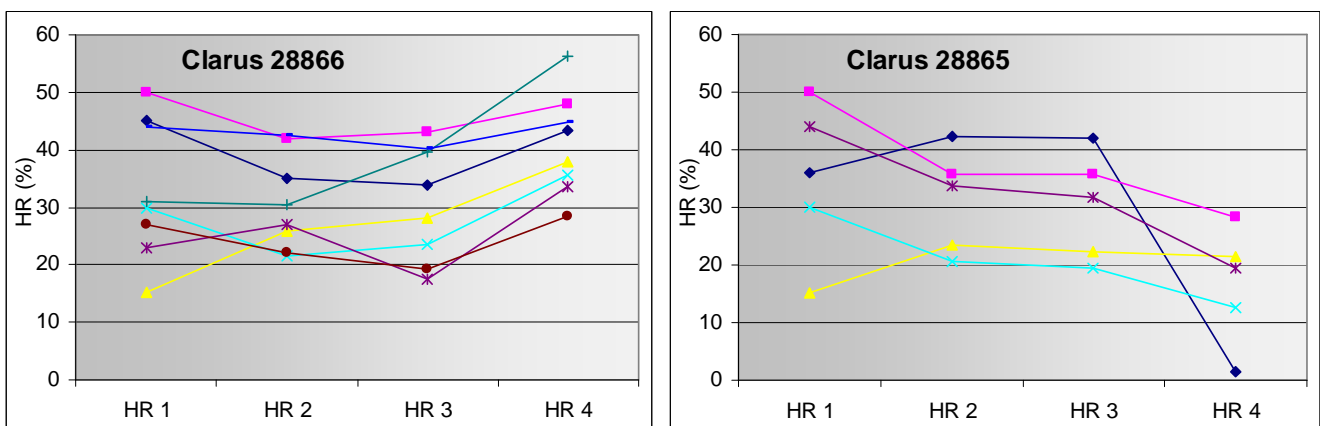


Figure 16 : Mise en évidence d'une anomalie de la mesure d'HR au niveau du Clarus Z n°28865

A gauche, les courbes d'HR issues du Clarus Z n°28866, qui sont représentatives du profil type attendu, c'est-à-dire croissantes de HR3 à HR4. A droite, les courbes du Clarus Z n°28865, systématiquement décroissantes de HR3 à HR4.

La sonde HR du Clarus Z n°28865 a été changée en décembre 2009 lors de la maintenance annuelle, mais des anomalies perdurent dans la mesure des HR, en particulier en phase de contact (lors des 2 derniers cycles réalisés en 2010, HR4 mesurées = 1.5% et 0.0%, physiquement impossible). La société Bioquell a été contactée, et a remplacé le boîtier de mesure des paramètres environnementaux du Clarus Z n°28865.

En dehors de cette anomalie, le Clarus Z n°28865 diffuse correctement la quantité attendue d'H₂O₂, c'est pourquoi il continue d'être utilisé. La conformité du cycle est statuée à partir de **l'HR de départ** issue du SCSE : d'après le rapport de validation de la diffusabilité au bâtiment T1 du couple technologie produit Clarus Z/H₂O₂, la phase de vaporisation enrichit l'air en eau, et le minimum de 20% d'HR au départ du cycle est suffisant pour atteindre les 30% d'HR nécessaires lors de la phase de contact. On vérifie donc que **HR1 (SCSE) ≥ 20%**.

Ce point a été abordé lors d'une réunion de resensibilisation de tous les utilisateurs au mois de juin 2010. En outre, l'HR1 relevée sur le SCSE sera comparée à l'HR1 indiquée par le Clarus Z, de manière à s'assurer que la sonde HR du Clarus Z donne une mesure exacte.

- **Impact sur l'efficacité de la décontamination**

Le même cas de figure a déjà été observé lors des essais de validation de la diffusabilité dans la zone 230/240/241 au bâtiment B, réalisés avec les mêmes équipements (Clarus Z n° 28865 et 28866) en mai 2009 :

- essai 1 : Clarus Z n° 28865 : HR4 = **17.1%**/ Clarus Z n° 28866 : HR4 = **43.2%**
- essai 2 : Clarus Z n° 28865 : HR4 = **22.9%**/ Clarus Z n° 28866 : HR4 = **50.2%**
- essai 3 : Clarus Z n° 28865 : HR4 = **25.7%**/ Clarus Z n° 28866 : HR4 = **52.2%**

L'efficacité de la décontamination a été démontrée lors de ces 3 essais (abattement des *G. stearothermophilus* >3 log) ; les 4 cycles de décontamination du T1 Nord réalisés dans les mêmes conditions ont donc été efficaces.

2.3.1.6.2 Quantité d'H₂O₂ 30% diffusée

Le critère d'acceptabilité de la quantité diffusée varie en fonction des dimensions du local à décontaminer; les normes applicables pour chaque zone sont rappelées dans le tableau de l'annexe 5.

Rapportée aux dimensions du local à décontaminer, la quantité diffusée doit être $\geq 6.00 \text{ g/m}^3$. Elle est calculée à partir des volumes de solution introduits et résiduels selon la formule suivante :

$$Q \text{ diffusée (g/m}^3\text{)} = (V_{\text{H}_2\text{O}_2 \text{ 30\% diffusé (ml)}} * \text{masse volumique H}_2\text{O}_2 \text{ 30\% (g/ml)}) / V_{\text{local (m}^3\text{)}} \\ = [(V_{\text{H}_2\text{O}_2 \text{ 30\% introduit (ml)}} - V_{\text{H}_2\text{O}_2 \text{ 30\% résiduel (ml)}}) * 1.11] / V_{\text{local (m}^3\text{)}}$$

NB : Si plusieurs appareils sont utilisés pour décontaminer un local, le volume du local est divisé par le nombre d'appareils

- **Résultats**

Les quantités diffusées ont bien été conformes à la norme fixée pour chaque zone, sauf pour 2 cycles, statués conformes par l'utilisateur :

1^{er} cycle : le volume d'H₂O₂ diffusé est inférieur à la norme, mais rapporté au volume de la zone, représente une quantité $> 6,00 \text{ g/m}^3$

- **Analyse des causes**

Pour chaque local, le volume d'H₂O₂ à introduire dans l'appareil a été fixé grâce à un abaque fourni par Bioquell, disponible en annexe du protocole de validation (document officiel interne à sanofi pasteur).

Il tient compte de la valeur cible à atteindre (6.00 g/m^3), du volume minimal d'H₂O₂ (350 ml) qui doit rester dans l'appareil en fin de cycle pour garantir son bon fonctionnement, et de l'EMT (Erreur Maximale Tolérée) sur le débit d'injection de la pompe ($20\text{g/min} \pm 10\%$).

*N. B. : $m_{\text{H}_2\text{O}_2 \text{ 30\% diffusé (g)}} = \text{débit d'injection de la pompe (g/min)} * \text{temps de diffusion (min)}$*

C'est pourquoi il existe cet écart entre la norme du volume à diffuser et le critère de conformité de $6,00 \text{ g/m}^3$

- **Impact sur l'efficacité de la décontamination**

La quantité moyenne diffusée lors de ce cycle étant conforme (6,48 g/m³), il n'y a aucun impact sur l'efficacité de la décontamination.

2^{ème} cycle : le volume d'H₂O₂ 30% diffusé est inférieur à la norme, et rapporté au volume de la zone, représente une quantité < 6,00 g/m³

- **Analyse des causes/Actions mises en place**

L'opérateur n'a pas mesuré précisément le volume d'H₂O₂ 30% introduit dans l'appareil, la seule certitude étant que ce volume était >1200 ml (conformément à l'instruction de décontamination). Comme l'H₂O₂ 30% a été introduit en excès, le volume résiduel a dépassé la norme. Vu la conformité des autres paramètres, le cycle a été libéré (statué conforme).

La quantité diffusée a été calculée a posteriori en se plaçant dans le pire cas : 1200 ml d'H₂O₂ introduits. Elle a donc été au minimum de **5.81 g/m³**.

Pour éviter ce type d'événement, l'instruction de décontamination pourra stipuler qu'il est autorisé d'introduire de l'H₂O₂ en excès, mais que la norme sur le volume résiduel risque d'être dépassée, et donc qu'il est indispensable de renseigner précisément le volume introduit.

- **Impact sur l'efficacité de la décontamination**

Ce cycle a été réalisé pour remise en état aseptique de la zone 273 (zone de sertissage) après mise à blanc annuelle.

Il n'y avait donc aucun risque de cross contamination, le cycle a été réalisé dans un but de désinfection terminale (suppression des germes de l'environnement). Les résultats du suivi environnemental de la zone n'ont présenté aucune dérive après ce cycle, donc l'efficacité de la décontamination n'a pas été impactée.

2.3.1.6.3 Teneur maximale en H₂O₂ (pic ppm)

Le critère à vérifier est que le pic d' H₂O₂ dans l'atmosphère est **≥ 200 ppm**.

Le pic ppm est un critère de validité du cycle : contrairement à l'HR ou la quantité diffusée qui influencent directement l'efficacité de la décontamination, c'est un indicateur qui permet de savoir si l'H₂O₂ a bien été diffusé dans l'atmosphère sous forme vapeur (et pas seulement prélevé par la pompe) en cas de problème.

Au-delà d'une valeur seuil fixée à 200 ppm (valeur minimum observée sur l'ensemble des tests de validation réalisés au Développement, soit environ 130 tests), on considère que la diffusion de la VPH s'est bien faite.

- **Résultats**

Le pic d'H₂O₂ a bien dépassé 200 ppm, sauf pour 3 cycles (statués conformes)

- **Analyse des causes/ Actions mises en place:**

Ces cycles correspondent aux premières décontaminations réalisées en routine au T1Nord. A cette période, le critère de 200 ppm n'existait pas encore.

Il a été mis en place à la suite d'une anomalie survenue lors d'un essai de validation au T1 (avril 2009) : la solution d'H₂O₂ a bien été prélevée par la pompe mais pas diffusée, comme en témoignait le pic d'H₂O₂ (72 ppm).

La valeur du pic ppm est dépendante de l'humidité relative : lorsque l'HR est élevée, le pic ppm a tendance à être plus faible, et inversement.

Les valeurs comprises entre 150 ppm et 200 ppm nécessitent d'être comparées à l'humidité relative. Les cycles 2, 3 et 4 présentent des valeurs comprises dans cet intervalle, qui s'expliquent par des humidités relatives en phase de contact valant respectivement 46.8%, 52.2% et 80.3%.

Ainsi, la valeur de 200 ppm pourrait être revue à la baisse. Pour cela, une étude statistique sur l'ensemble des données disponibles est à envisager.

- **Impact sur l'efficacité de la décontamination**

En fin de décontamination, aucune anomalie dans le déroulement du cycle n'a été observée, et on n'a pas retrouvé d'H₂O₂ liquide qui aurait été prélevé du bidon mais pas vaporisé. La quantité diffusée est donc bien celle qui a été calculée, donc conforme. Ces valeurs basses du pic ppm sont sans impact sur l'efficacité de la décontamination.

2.3.1.6.4 Durée des phases des cycles

- **Résultats**

Les durées des phases de conditionnement, diffusion et contact de tous les cycles correspondent bien aux durées programmées.

En revanche, il existe des écarts entre durées validées et durées programmées. Pour 2 zones, on observe une différence entre les temps de diffusion validés et de routine :

- zone 270 e -276-277 : 34 minutes validées, 37 minutes en routine
- zone 273 : 37 minutes validées, 34 minutes en routine

- **Analyse des causes/ Actions mises en place:**

L'erreur est présente à la fois dans la programmation des appareils et dans l'instruction de décontamination, ce qui explique qu'elle n'ait pas pu être détectée en routine.

Aucune explication à cette inversion n'est fournie dans le rapport de validation, ni dans l'instruction de décontamination. Elle résulte donc d'une confusion et d'une erreur de programmation.

Les appareils ont donc été reprogrammés avec les bons temps, et une correction est à apporter dans l'instruction de décontamination.

Les procédures de décontamination des autres bâtiments ont été vérifiées, les durées indiquées correspondent bien aux durées validées.

Un nouveau formulaire commun pour tous les bâtiments du Développement a été rédigé pour le suivi des décontaminations. Le relevé des durées des phases du cycle y est demandé, ce qui permet à l'opérateur de s'assurer de la cohérence entre durées réelles et durées indiquées dans la procédure de décontamination.

- **Impact sur l'efficacité de la décontamination**

La durée de la phase de diffusion influence directement la quantité d'H₂O₂ diffusée :

$$m \text{ diffusée (g)} = \text{Débit de la pompe (g/min)} * \text{temps de diffusion (min)}$$

Pour la zone 270e-276-277, le temps de diffusion a été supérieur au temps validé, ce qui a augmenté la quantité d'H₂O₂ diffusée. L'efficacité de la décontamination n'a donc pas été impactée.

Pour la zone 273, le temps de diffusion a été raccourci de 3 minutes par rapport au temps validé, ce qui a diminué la quantité d'H₂O₂ diffusée.

D'après le paragraphe b, un cycle réalisé en zone 273 présente une quantité diffusée <6,00 g/m³. L'étude fournie dans ce paragraphe montre que l'efficacité de la décontamination n'a pas été impactée.

2.3.1.7 Conclusion et plan d'action

Des difficultés face au maintien de l'état validé de ces nouveaux procédés de décontamination aérienne par H₂O₂ au T1 Nord ont été mises en évidence. En particulier, l'analyse des paramètres des cycles montre que les critères de conformité sont parfois mal appréciés par les utilisateurs.

En plus des actions proposées lors de la revue de chaque paramètre, une démarche d'accompagnement des utilisateurs peut être mise en place pour l'ensemble des bâtiments du Développement. Par exemple, un bilan périodique (fonction de la fréquence des décontaminations dans chaque bâtiment) des cycles pourra être effectué, avec partage des difficultés rencontrées.

L'analyse des anomalies rencontrées a montré qu'elles étaient sans impact sur l'efficacité de la décontamination. On peut donc conclure au maintien de l'état validé des procédés de décontamination aérienne par H₂O₂ au T1 Nord, en tenant compte des actions correctives/préventives apportées et à mettre en place (tableau 16).

Action	Objectif (s)	Responsable	Echéance	Avancement
Elaboration d'un formulaire commun à tous les bâtiments pour les fiches de suivi des décontaminations	Améliorer la visibilité sur la conformité des cycles Mettre en avant les critères libérateurs	L. Creusot	Septembre 2010	Draft (voir annexe 2)
Révision des procédures de décontamination des différents bâtiments	Harmoniser et lever toute ambiguïté sur les normes et critères libérateurs	P. Du.	Octobre 2010	A faire
Accompagnement des utilisateurs de chaque bâtiment	Maîtrise des paramètres clés des cycles de décontamination Améliorer la gestion des anomalies au quotidien	P. Du./ C. Be./ Resp. support bâtiment	Octobre 2010	A faire

Tableau 16 : Plan d'action issu de l'analyse des cycles de décontamination de 2009 au bâtiment T1Nord

2.3.2 Orientation du projet MEV à l'issue du rapport Pilote

2.3.2.1 *Validation de la méthodologie par l'AQR&D*

La méthodologie suivie ci-dessus pour l'analyse rétrospective des cycles de décontamination est approuvée par l'AQR&D, elle sera donc utilisée pour la rédaction des rapports de MEV des procédés au bâtiment T1, A et B (rapports en cours de rédaction), selon le même modèle.

2.3.2.2 *Actions d'amélioration continue*

Les analyses réalisées ont montré qu'en plus de la maîtrise des conditions opératoires, des équipements et des locaux, l'utilisateur reste au centre du procédé.

Dans un premier temps, il est donc primordial de se recentrer sur des actions d'accompagnement et de sensibilisation sur ces procédés encore récents, en proposant des outils appropriés.

2.3.2.2.1 Formulaire de suivi des décontaminations par H₂O₂ au département BRD

Un nouveau formulaire pour le suivi des décontaminations a été proposé dans ce cadre (voir annexe 2).

Ce formulaire permettra de tracer les opérations de décontaminations H₂O₂ des sas et des zones avec d'avantage de précisions et permettra notamment de mettre en évidence les critères libérateurs et d'améliorer la visibilité sur la conformité des cycles.

Commun à tous les bâtiments du département BRD, il a été présenté aux opérateurs et est actuellement utilisé en version draft à titre d'essais au bâtiment T1 pendant la période du 22 novembre 2010 au 31 janvier 2011, afin de s'assurer sur le terrain, d'une parfaite traçabilité des opérations, avant sa mise en application officielle.

2.3.2.2.2 Base de données Excel

Un outil Excel a été développé à partir de la base de données utilisée pour les analyses au cours de ce travail (voir annexe 6). Il permet de saisir en ligne les résultats de chaque cycle en temps réel.

Cet outil facilite l'analyse de tendance (voir annexe 7) des résultats cycle après cycle, et de leur conformité. Il permet ainsi d'alerter en cas de dérive du procédé ou de valeurs atypiques. Enfin, cette base de données Excel permet d'établir rapidement des bilans annuels (courbes/analyse), dans le cadre des rapports de maintien de l'état validé.

Les responsables support bâtiment ont été formés à son utilisation, et actuellement, chaque bâtiment du département BRD dispose de sa base de données Excel, en ligne sur l'intranet du département.

2.4 Perspectives

Lorsque le nombre de cycles réalisés sera plus conséquent, le Maintien de l'Etat Validé pourrait être évalué sur de nouveaux aspects, par exemple en termes de reproductibilité. Les critères de conformité des cycles pourront eux-mêmes être réévalués à la lumière d'analyses statistiques.

Les perspectives de ce projet s'étendent au-delà du département BRD. En effet, les procédés de décontamination aérienne par H₂O₂ sont aussi employés au sein des bâtiments des OI (Opérations Industrielles = Production) ; la démarche mise en place au BRD pour le MEV de ces procédés a été présentée à des membres des OI, qui l'estiment satisfaisante et envisagent de l'appliquer à leur tour.

CONCLUSION

Pour toute industrie pharmaceutique, la maîtrise de la contamination, et en particulier de la contamination croisée, est un point crucial. Elle implique la mise en œuvre de mesures préventives concernant les matières (contrôle, identification), la main d'œuvre (formation, hygiène) le matériel et les locaux (conception, nettoyage, désinfection), et de méthodes clairement définies dont l'efficacité est prouvée.

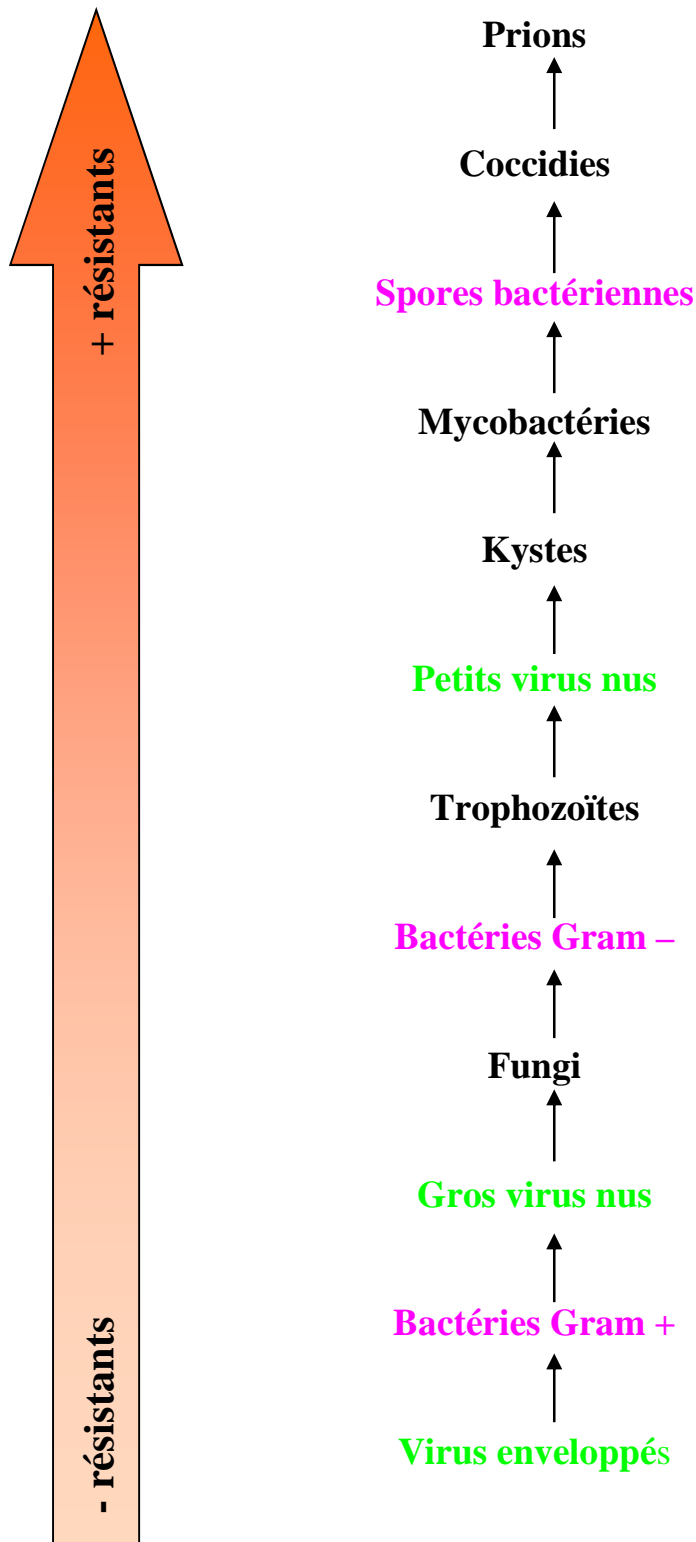
La décontamination des locaux par voie aérienne fait partie de ces mesures, et dans l'industrie du vaccin, son rôle est d'autant plus capital : elle permet à la fois de produire dans des conditions aseptiques, de préserver le confinement des germes manipulés et d'éviter la contamination croisée. En plus d'une efficacité biocide démontrée, les procédés utilisés doivent présenter un minimum de risques pour la santé humaine et l'environnement ; en cela, les procédés de décontamination aérienne par le peroxyde d'hydrogène présentent un réel intérêt.

Ils ont été implémentés sur le site de sanofi pasteur-Marcy l'Etoile en substitution du formaldéhyde ; rapidement, l'entreprise a été challengée sur leur maintien en l'état validé. La stratégie adoptée pour répondre à cette problématique a été de travailler sur l'analyse rétrospective des données de décontamination. Outre l'avantage de montrer le Maintien de l'Etat Validé des procédés H₂O₂ en s'affranchissant de nouveaux essais de validation, cette méthode a permis d'identifier des points à améliorer. Ainsi, de nouveaux outils ont pu être proposés aux utilisateurs de ces procédés et sont en passe d'être adoptés en routine au département BRD.

A condition de porter une attention particulière à l'enregistrement des données et des événements impactant les procédés de décontamination par H₂O₂, la méthodologie d'analyse rétrospective mise en place permet donc de statuer sur leur Maintien en l'Etat Validé. De plus, elle contribue à un niveau de connaissance élevé de ces procédés. Ainsi, elle une réponse satisfaisante face à une réglementation de plus en plus stricte concernant la gestion des risques de cross contamination.

Annexe 1 : Classification des micro-organismes selon leur degré de résistance à la désinfection chimique

Les micro-organismes manipulés sur le site apparaissent colorés : en rose les bactéries et en vert les virus



D'après Russell⁵⁰. (1998)

Annexe 2 : Formulaire de suivi des décontaminations par H₂O₂ (version draft en test au bâtiment T1)

1 FICHE DE DECONTAMINATION AERIEENNE DES Z.A.C. (CLARUS Z) (2 pages)

Bâtiment : _____	Local : _____	Référence Doc AQ : _____ / _____
Objet du traitement H ₂ O ₂ : Désinfection <input type="checkbox"/> Décontamination <input type="checkbox"/>		

1. PREPARATION		Date ____/____/____	Visa											
Avant d'entrer en zone	Communiquer l'ordre de décontamination aux rondiers et utilisateurs (par mail)													
	Relever la valeur d'Humidité Relative (%) sur le SCSE - pré requis à la décontamination													
Préparation de la zone	Préparer la zone selon les recommandations de chaque instruction bâtiment. <u>Exemple :</u> - regroupement des lamelles des dais - arrêt des dais, PSM et trolleyes, - mise en place bouchons d'interlockage et des compteurs de particules (que TIN). - ouverture des placards et tiroirs													
	Vérifier que les chambres froides et étuves sont à température ambiante													
	Mettre la CTA en position pré - déconta (cas du TINord)													
Préparation des Clarus Z	Installation des appareils Clarus Z (n = 1 à 3)													
	Vérification du papier d'impression des Clarus Z (niveau - bon déroulement)													
	Introduction de la solution de H ₂ O ₂ (n° de lot : _____) dans le réservoir de chaque Clarus Z et relever le volume V1 introduit (en ml)													
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">N° Immobilisation des Clarus Z</td> <td style="width: 12.5%;"></td> <td style="width: 12.5%;"></td> <td style="width: 12.5%;"></td> </tr> <tr> <td>Volume V1 (ml)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	N° Immobilisation des Clarus Z				Volume V1 (ml)								
	N° Immobilisation des Clarus Z													
	Volume V1 (ml)													
Comparer les valeurs de l'HR initiale des Clarus Z avec la valeur du SCSE (résultat attendu : valeurs similaires – pas de dysfonctionnement des sondes des Clarus Z)														
Noter la valeur de l'HR issue du SCSE (ou pupitre du Clarus Z si pas de SCSE) :														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">HR (%) initiale</th> <th style="width: 25%;">Norme</th> <th style="width: 25%;">Humidification nécessaire</th> <th style="width: 25%;">HR après humidification (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">≥ 20 %</td> <td style="text-align: center;">Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Heure : ____:____</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">Heure : ____:____</td> </tr> </tbody> </table>	HR (%) initiale	Norme	Humidification nécessaire	HR après humidification (%)		≥ 20 %	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Heure : ____:____			Heure : ____:____		
HR (%) initiale	Norme	Humidification nécessaire	HR après humidification (%)											
	≥ 20 %	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>												
Heure : ____:____			Heure : ____:____											
Mise en place du Matériel	Installation des ventilateurs et vérification de leur intégrité													
	Caler les portes													
	Poser les affiches signalétiques et scotcher les portes (si requis)													
Lancement du cycle	Paramètres Humidité (HR) conformes pour lancer le cycle Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>													
	Mettre la CTA en position décontamination													
	Vérification du témoin lumineux attestant de l'arrêt de la CTA													
	Lancer le cycle Clarus Z approprié sur le pupitre externe : Réf. cycle = _____													
	Renseigner le cahier de route de la zone et le cahier de route de l'équipement													

Annexe 2, suite

**2. FIN DE DECONTAMINATION ET
AUTORISATIONS D'ACCES AUX ZONES**

Date ____/____/____

Visa

Vérifications fin du cycle	Consulter le SCSE pour vérifier la remise en route de la C.T.A																											
	Remettre en position « arrêt » les clés pré-décontamination (que TIN) et décontamination de la CTA et vérifier l'extinction du voyant lumineux « Déconta »																											
	Vérification des ventilateurs : toujours en marche en fin de cycle																											
Conformité HSE sur H₂O₂ résiduel	Concentration H ₂ O ₂ après aération - avec Dräger (norme < 1 ppm) : _____ ppm																											
	Cycle d'aération complémentaire après décontamination (si présence > 1ppm)																											
	Concentration H ₂ O ₂ après aération - avec Dräger (norme < 1 ppm) : _____ ppm																											
Libération du cycle	Relever - dans le tableau ci dessous - les paramètres du cycle figurant sur les tickets de chaque Appareil Clarus Z :																											
	<table border="1"> <tr> <td>N° Immobilisation des Clarus Z</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Temps de diffusion en minutes (cf Instruction)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Temps de contact en minutes (45 min)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HR % en début de contact (≥ 30 %)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Valeur du pic ppm H₂O₂ (≥ 200 ppm)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Conformité données du ticket (C / NC)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>				N° Immobilisation des Clarus Z				Temps de diffusion en minutes (cf Instruction)				Temps de contact en minutes (45 min)				HR % en début de contact (≥ 30 %)				Valeur du pic ppm H ₂ O ₂ (≥ 200 ppm)				Conformité données du ticket (C / NC)			
	N° Immobilisation des Clarus Z																											
Temps de diffusion en minutes (cf Instruction)																												
Temps de contact en minutes (45 min)																												
HR % en début de contact (≥ 30 %)																												
Valeur du pic ppm H ₂ O ₂ (≥ 200 ppm)																												
Conformité données du ticket (C / NC)																												
Coller les tickets d'impression des Clarus Z au dos du formulaire. Si le formulaire est édité en recto verso (plus pratique), agraffer simplement les tickets au formulaire.																												
Remise en service de la zone	Remettre en état la zone selon les recommandations de chaque instruction bâtiment.																											
	Remise en route du ou des flux laminaires, hottes, P.S.M et trolleys																											
Conformité du cycle	CONFORME <input type="checkbox"/> NON CONFORME <input type="checkbox"/>																											

Visa Responsable Nom : _____ Date: ____/____/____ Visa : _____

Transmettre la fiche de suivi au Responsable Support / Conformité Bât. Date: ____/____/____ Visa : _____

Annexe 2, fin

2 FICHE DE DECONTAMINATION AERIEENNE DES SAS (MAXIBIO) (1 page)

Bâtiment : _____ Local : _____ Référence Document AQ : _____ / _____

1. PREPARATION		Date ____/____/____	Visa
Mise en place du Matériel	Communiquer l'ordre de décontamination aux rondiers et utilisateurs (par mail)		
	Poser les affiches signalétiques et scotcher les portes (si requis)		
	Pose de la bandelette de détection H2O2		
Préparation du Maxibio	Introduire la solution H2O2 Mobiowatch S8 (n° de lot : _____) dans le réservoir du Maxibio et relever le volume V1 introduit (en ml) dans le tableau ci dessous		
	Programmer le temps de diffusion et renseigner le tableau ci dessous		
Lancement du cycle	Lancer le cycle de décontamination sur l'appareil		
	Mettre la CTA du SAS en position décontamination		
	Vérifier le témoin lumineux attestant de l'arrêt de la CTA		
	Renseigner les cahiers de route du SAS et de l'équipement (ou cahier de suivi déconta.)		

2. FIN DE DECONTAMINATION ET AUTORISATIONS D'OUVERTURE		Date ____/____/____	Visa																																																																												
Vérification Conformité HSE	Vérifier l'extinction du voyant lumineux « Déconta » au niveau de la CTA																																																																														
	Mesurer la concentration résiduelle en H2O2 : _____ ppm																																																																														
	Concentration H2O2 après aération - avec Dräger (norme < 1 ppm) : _____ ppm																																																																														
Conformité du cycle	Vérifier la couleur de la bandelette de détection H2O2 Couleur bleue gris = preuve d'une exposition satisfaisante : C <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>																																																																														
	Vérifier l'affichage du temps de diffusion (retour de l'afficheur sur le temps initial)																																																																														
	Relever le volume restant de la solution Mobiowatch S8 (= V2) et renseigner le tableau ci-dessous																																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Bât.</th> <th>Vol à introduire V1 (ml)</th> <th>Vol introduit V1 (ml)</th> <th>C / NC</th> <th>Temps à programmer (min)</th> <th>Temps programmé (min)</th> <th>C / NC</th> <th>Vol résiduel V2 (ml) (<5 ml)</th> <th>Vol diffusé V1-V2 (ml)</th> <th>Vol mini à diffuser (ml)*</th> <th>C / NC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>B3</td> <td>130</td> <td></td> <td></td> <td>17</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>124</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>102</td> <td></td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>110</td> <td></td> <td></td> <td>16</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>90</td> <td></td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1N</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>68</td> <td></td> </tr> <tr> <td>B4</td> <td>80</td> <td></td> <td></td> <td>14</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Bât.	Vol à introduire V1 (ml)	Vol introduit V1 (ml)	C / NC	Temps à programmer (min)	Temps programmé (min)	C / NC	Vol résiduel V2 (ml) (<5 ml)	Vol diffusé V1-V2 (ml)	Vol mini à diffuser (ml)*	C / NC	B3	130			17					124		T1									102		A2	110			16					90		B2											T1N									68		B4	80			14						
Bât.	Vol à introduire V1 (ml)	Vol introduit V1 (ml)	C / NC	Temps à programmer (min)	Temps programmé (min)	C / NC	Vol résiduel V2 (ml) (<5 ml)	Vol diffusé V1-V2 (ml)	Vol mini à diffuser (ml)*	C / NC																																																																					
B3	130			17					124																																																																						
T1									102																																																																						
A2	110			16					90																																																																						
B2																																																																															
T1N									68																																																																						
B4	80			14																																																																											
* Vol à diffuser = Vol du sas (m3) x 11,25 ml/m3																																																																															
CONFORME <input type="checkbox"/>		NON CONFORME <input type="checkbox"/>																																																																													

Visa Responsable Nom : _____ Date: ____/____/____ Visa : _____
 Transmettre la fiche de suivi au Responsable Support / Conformité Bât. Date: ____/____/____ Visa : _____

Annexe 3 : Données de validation de la diffusabilité au bât. T1Nord (BI à 6 log spores/support)

DATE	ZONE	N° Immo Clarus	HR % Initial (SCSE)	Humidification préalable	Conditionnement H2O2		Vaporisation H2O2			Contact H2O2				V H2O2 introduit (mL)	V H2O2 résiduel (mL)	Q H2O2 diffusée (g)	C H2O2 diffusée (g/m³)	Pic H2O2 (ppm)	H2O2 ppm fin de cycle	Cycle CTA	Statut du cycle	
					T°C début (°C)	% HR début	durée (min)	T°C début (°C)	% HR début	durée (min)	T°C début (°C)	T°C fin (°C)	% HR début									% HR fin
08/12/2008 (1)	269	29568	22	OUI (Maxibio) --> 41,6	20,8	41,6	54	21,1	45	C : 45	22,7	22,7	41,9	44	1467	521	1050	6,69	379	<1	C	C
08/12/2008 (2)	269	29568	23	OUI (Maxibio) --> 30	21,4	30	54	21,7	33,9	C : 45	22,7	22,2	42,9	37,9	1357	392	1071	6,82	381	<1	C	C
08/12/2008 (3)	269	29568	22	OUI (Maxibio) --> 40,6	20,9	40,6	54	21,2	44,8	C : 45	22,7	21,8	41,8	40	1470	523	1050	6,69	385	<1	C	C
15/12/2008 (1)	270	29568	25	OUI (Maxibio) --> 38,4	22,8	44,9	34	22,9	44,2	C : 45	24	24,2	52,7	49,7	1136	532	671	6,81	364	<1	C	C
		29569			25,4	38,4	34	25	39	C : 45	26,3	26,6	49,4	43,5	1114	531	647	6,56	501			
15/12/2008 (2)	270	29568	23	OUI (Maxibio) --> 39,3	26,2	39,3	34	24,6	49,7	C : 45	26,4	26,5	57,6	50,2	1174	574	666	6,76	401	<1	C	C
		29569			24,2	43,1	34	23,1	52,2	C : 45	24,3	24,4	61,8	55,8	1118	510	675	6,85	273			
16/12/2008 (3)	270	29568	24	OUI (Maxibio) --> 34,9	22,7	40,7	34	22,9	46,9	C : 45	23,9	24,7	75	70	1167	567	666	6,76	206	<1	C	C
		29569			25,3	34,9	34	24,3	45,7	C : 45	25,8	26,7	70,9	63,5	1165	560	671	6,81	297			
15/12/2008 (1)	271	29580	25	OUI (Maxibio) --> 39,6	22,3	39,6	47	22,2	39,4	C : 45	23,5	22,6	48,5	36,4	1379	568	900	6,57	397	<1	C	C
16/12/2008 (2)	271	29580	25	OUI (Maxibio) --> 32,8	23,8	32,8	47	23,7	31,9	C : 45	24,5	24,3	43,7	40,6	1328	486	935	6,82	439	<1	C	C
16/12/2008 (3)	271	29580	25	OUI (Maxibio) --> 50,1	22,4	50,1	47	22,2	56,9	C : 45	24,3	24,1	62,9	54,5	1322	478	937	6,84	277	<1	C	C
01/12/2008 (1)	272	29569	25	OUI (Maxibio) --> 32,9	22,8	32,9	44	23,1	32,1	C : 45	24,4	23,3	44,2	33,1	1322	512	899	6,86	717	<1	C	C
		29570			22,9	31	44	23,4	29,7	C : 45	24,9	23,4	33,8	26,2	1341	581	843	6,43	754			
02/12/2008 (2)	272	29569	30	OUI (Maxibio) --> 37,9	22	35,5	44	22,3	34,5	C : 45	24,1	22,3	36,7	25,3	1324	524	888	6,78	696	<1	C	C
		29570			21,7	37,9	44	21,9	37,1	C : 45	23,5	22,2	46,3	30,9	1355	564	878	6,71	674			
02/12/2008 (3)	272	29569	22	OUI (Maxibio) --> 31,1	20,8	31,1	44	21,2	33,2	C : 45	23,4	22,7	46,8	33,3	1428	633	882	6,74	652	<1	C	C
		29570			21,7	26,6	44	22,1	28,5	C : 45	24,1	23,2	37,7	25,7	1362	568	881	6,72	674			
01/12/2008 (1)	273	29568	22	OUI (Maxibio) --> 48,3	22,7	48,3	37	23,6	46,4	C : 45	24,4	24,2	23,4	27,6	1121	473	720	6,73	528	<1	C	C
02/12/2008 (2)	273	29568	29	OUI (Maxibio) --> 35,9	21,4	28,9	37	20,9	35,9	C : 45	22,4	22,8	37,4	36,8	1150	488	735	6,86	388	<1	C	C
03/12/2008 (3)	273	29568	21	OUI (Maxibio) --> 52,6	19,8	52,6	37	20,5	54	C : 45	22,1	22,3	28,5	26	1233	583	721	6,74	451	<1	C	C
03/12/2008 (1)	270e 276 277	29569	22	OUI (Maxibio) --> 55,3 (277)	21,1	70,3	34	22,5	63,2	C : 45	24,5	24,8	56	51,5	1102	488	682	8,51	575	<1	C	C
		29570		OUI (Maxibio) --> 70,3 (276)	22,4	55,3	34	23,2	58,3	C : 45	26,4	26,6	46,4	42,9	1099	491	674	8,41	783			
04/12/2008 (2)	270e 276 277	29569	30	OUI (Maxibio) --> 50,3 (277)	23,3	45	34	23,5	42,8	C : 45	24,9	24,9	48	42,9	1090	477	680	8,48	727	<1	C	C
		29570		OUI (Maxibio) --> 45,0 (276)	23,4	50,3	34	24,3	46,5	C : 45	26,8	27	39,5	35	1100	492	675	8,42	924			
09/12/2008 (3)	270e 276 277	29569	23	OUI (Maxibio) --> 58,2 (277)	24	51,1	34	24,5	49,9	C : 45	26,5	26,6	51,8	45,6	1246	640	673	8,40	756	<1	C	C
		29570		OUI (Maxibio) --> 51,1 (276)	23	58,2	34	22,9	59	C : 45	24,3	24,4	41,3	42,9	1230	610	689	8,60	381			

Annexe 4 : Données des cycles de routine réalisés en 2009 au bâtiment T1 Nord

DATE	ZONE	N° Immo Clarus	HR % Initial (SCSE)	Humidification préalable	Conditionnement H2O2		Vaporisation H2O2			Contact H2O2					V H2O2 introduit (mL)	V H2O2 résiduel (mL)	Q H2O2 diffusée (g)	C H2O2 diffusée (g/m³)	Pic H2O2 (ppm)	H2O2 ppm fin de cycle	Cycle CTA	Statut du cycle	
					T°C début (°C)	% HR début	durée (min)	T°C début (°C)	% HR début	durée (min)	T°C début (°C)	T°C fin (°C)	% HR début	% HR fin									
25/05/2009	269	29581	46	NON	23,8	46,1	54	24,5	44,4	45	26,1	22,9	48,7	39,6	1600	730	966	6,15	525	0	C	C	
07/09/2009	269	28865	47	NON	23,1	35,6	54	23,3	35,1	45	25,1	22,8	30,5	27	1500	415	1204	7,67	468	0,2	C	C	
27/10/2009	269	28866	45	NON	23,8	34,9	54	23,9	34	45	24,8	20,9	43,3	38,8	1500	490	1121	7,14	683	0,3	C	C	
01/04/2009	272	29568	25	OUI (Maxibio) -- > 36,8	23,4	34,8	44	23,4	39	45	24,9	24,7	50,2	28,3	ND	ND	882	6,73	221	0	C	C	
		29569			23,4	37,5	44	23,7	39	45	25,4	24,9	46,8	26,6	ND	ND	821	6,27	151				
10/04/2009	272	29569	36	OUI (Maxibio) -- > 46,8	26,2	46,6	44	26,2	47,7	45	27,1	25,9	52,2	35,3	ND	ND	821	6,27	150	<1	C	C	
		29570			26	44,8	44	26,5	45,3	45	27,7	25,2	51	34,5	ND	ND	865	6,60	283				
26/08/2009	272	28865	50	NON	28	35,6	44	27,8	35,7	45	28,2	24,8	28,3	27,6	1300	550	833	6,35	452	<1	C	C	
		28866			27,7	41,9	44	27,2	43,2	45	27,9	25,1	47,8	41,6	1300	520	866	6,61	612				
14/10/2009	272	28865	15,2	OUI (Maxibio) -- > 31	29,8	23,3	44	29,5	22,2	45	29,6	25,5	21,4	10,2	1300	500	888	6,78	659	0,2	C	C	
		28866			30,3	25,8	44	28,8	28,1	45	28,7	25,7	37,8	20	1300	500	888	6,78	843				
04/11/2009	272	28865	30	NON	27,5	20,6	44	26,4	19,3	45	27,3	24,4	12,7	4,6	1300	500	888	6,78	573	0	C	C	
		28866			27,6	21,5	44	26,6	23,5	45	26,9	24,1	35,6	23,3	1300	500	888	6,78	904				
30/03/2009	273	29570	17	OUI (Maxibio) -- > 41,5	25,1	41,5	34	25	48,2	45	26,8	27,2	60,7	48,9	ND	ND	688	6,43	318	<1	C	C	
10/04/2009	273	29568	38	NON	20,9	63,8	34	21,8	65,4	45	24,2	25,2	80,3	64,5	ND	ND	754	7,05	177	<1	C	C	
26/08/2009	273	29568	54	NON	25,1	51,6	34	25,2	50,8	45	25,9	25,8	56,9	54	1200	640	622	5,81	324	<1	C	C	
14/10/2009	273	29570	17,6	OUI (Maxibio) -- > 39	28,2	30,4	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	pb elec	NC
15/10/2009	273	28866	31	NON	20,5	30,5	34	20,8	39,7	45	24,1	24,6	56,4	40,3	1200	530	744	6,95	523	0	C	C	
04/11/2009	273	29569	34	NON	24,7	29,7	34	25	29,2	45	25,6	25,4	45,1	36,3	1200	520	755	7,05	526	0,2	C	C	
28/10/2009	270e-276-277	28865	44	NON	23,4	33,7	37	24,1	31,8	45	27,1	22,4	19,5	19,3	2200	800	1554	9,69	672	0	C	C	
		28866			22,4	42,4	37	23,2	40,1	45	25,2	20,7	44,9	40,7					742	0			

Annexe 5 : Quantités d'H₂O₂ diffusées au cours des cycles au T1 Nord en 2009

Zone (volume)	N° Cycle	V H ₂ O ₂ introduit par app. (ml)	Norme (ml)	V H ₂ O ₂ résiduel par app. (ml)	Norme (ml)	V H ₂ O ₂ diffusé par app. (ml)	Norme (ml)	Quantité diffusée (g/m ³) <i>N</i> ≥6,00		
269 (157m ³)	5	1600	≥1500	730	NA	870	NA	6,15		
	8	1500		415	500 +/- 10%	1085	≥973	7,67		
	12	1500		490		1010		7,14		
272 (2x131m ³)	2	ND*	≥1300	ND*	NA	740	NA	6,27		
		ND*		ND*		795		6,73		
	3	ND*		ND*		785		6,60		
		ND*		ND*		740		6,27		
	6	1300		550	500 +/- 10%	750	≥793	6,35		
		1300		520		780		6,61		
	9	1300		500		800		6,78		
		1300		500		800		6,78		
	14	1300		500		800		6,78		
		1300		500		800		6,78		
273 (107 m ³)	1	ND*	≥1100	ND*		NA		620	NA	6,43
	4	ND*		ND*				680		7,05
	7	1200	≥1200	640	500 +/- 10%	560	≥667	5,81		
	10	pb elec		pb elec		NA		NA		
	11	1200		530		670		6,95		
	15	1200		520		680		7,05		
270e-276- 277 (2x80.15m ³)	13	2200 au total	≥1100	800 au total				1400 au total	≥613	9,69en moyenne

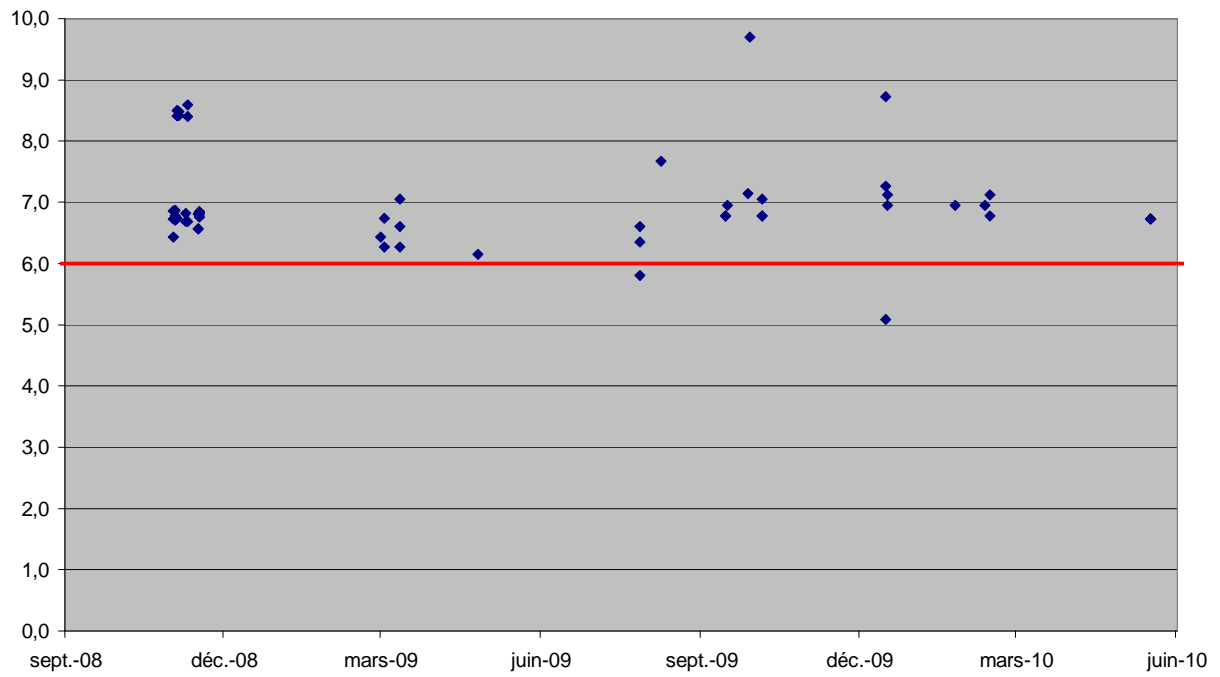
* : la fiche de suivi de décontamination est directement remplie avec la quantité diffusée, sans détailler le calcul effectué à partir des volumes (fiches correspondant aux premiers cycles réalisés en routine, utilisateurs resensibilisés par la suite)

Annexe 6: Outil Excel développé pour chacun des bâtiments de BRD-Exemple de la base de données du T1Nord

Identification équipements et locaux			HR% aux différentes phases du cycle					Durée des phases du cycle			Module de calcul de la quantité d'H ₂ O ₂ 30% diffusée				Statut du cycle
Date	Zone	N° Immo Clarus	%HR Initial (SCSE) (≥20%) - HR1 -	%HR après Humidification éventuelle (≥20%)	% HR début Condition - nement - HR2 -	% HR début Vaporisation - HR3 -	% HR début CONTACT (≥30%) - HR4 -	durée Vaporisation (min)	Norme (min)	durée CONTACT (min) (45 min)	Vol H2O2 introduit (mL)	Vol H2O2 résiduel (mL) (≤550 ml)	[H2O2] diffusée (g/m ³) (≥6,00 g/m ³)	Pic H2O2 (ppm) (≥200 ppm)	
T1Nord			Norme	20	20		30			45		550	6,00	200	
01/12/08	272	29569	25,0	NA	32,9	32,1	44,2	44	44	45	1322	512	6,86	717	C
01/12/08	272	29570	25,0	NA	31,0	29,7	33,8	44	44	45	1341	581	6,43	754	C
01/12/08	273	29568	22,0	48,3	48,3	46,4	23,4	37	37	45	1121	473	6,73	528	NC
02/12/08	272	29569	30,0	NA	35,5	34,5	36,7	44	44	45	1324	524	6,78	696	C
02/12/08	272	29570	30,0	NA	37,9	37,1	46,3	44	44	45	1355	564	6,71	674	C
02/12/08	272	29569	22,0	NA	31,1	33,2	46,8	44	44	45	1428	633	6,74	652	C
02/12/08	272	29570	22,0	NA	26,6	28,5	37,7	44	44	45	1362	568	6,72	674	C
02/12/08	273	29568	29,0	35,9	28,9	35,9	37,4	37	37	45	1150	488	6,86	388	C
03/12/08	273	29568	21,0	52,6	52,6	54,0	28,5	37	37	45	1233	583	6,74	451	NC
03/12/08	270e-276-277	29570	22,0	55,3	45,0	42,8	48,0	34	34	45	1102	488	8,51	575	C
03/12/08	270e-276-277	29569	22,0	70,3	50,3	46,5	39,5	34	34	45	1099	491	8,41	783	C
04/12/08	270e-276-277	29570	30,0	50,3	51,1	49,9	51,8	34	34	45	1090	477	8,48	727	C
04/12/08	270e-276-277	29569	30,0	45,0	58,2	59,0	41,3	34	34	45	1100	492	8,42	924	C
08/12/08	269	29568	22,0	NA	41,6	45,0	41,9	54	54	45	1467	521	6,69	379	C
08/12/08	269	29568	23,0	NA	30,0	33,9	42,9	54	54	45	1357	392	6,82	381	C
09/12/08	269	29568	22,0	NA	40,6	44,8	41,8	54	54	45	1470	523	6,69	385	C
09/12/08	270e-276-277	29570	23,0	58,2	42,4	40,1	44,9	37	34	45	1246	640	8,38	756	NC
09/12/08	270e-276-277	29569	23,0	51,1	33,7	31,8	19,5	37	34	45	1230	610	8,59	381	NC
15/12/08	270	29568	25,0	NA	44,9	44,2	52,7	34	34	45	1136	532	6,81	364	C

Annexe 7 : Suivi de tendance de la quantité d'H₂O₂ 30% diffusée au bâtiment T1Nord

Suivi de la Quantité de H₂O₂ Diffusée en gr / m³



BIBLIOGRAPHIE

- 1 AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin officiel n°2009/9bis
- 2 EUROPEAN UNION. Good Manufacturing Practice guidelines. EudraLex, The rules governing medicinal products in European Union, Vol 4. Version en vigueur
- 3 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Current Good Manufacturing Practice guidelines. 21CFR 210 -21 CFR 211. Version en vigueur
- 4 AFNOR. NF EN ISO 14644-6 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 6 : Vocabulaire, Septembre 2007
- 5 AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication, Ligne Directrice 1 : Fabrication de Médicaments stériles .Bulletin officiel n°2009/9bis
- 6 DARBORD JC. *Désinfection et stérilisation dans les établissements de soin : guide pratique*. 5^{ème} éd. Paris:Masson,2003, 273p.
- 7 AUSTIN PR. Austin contamination control index : how it works. *J. Am. Ass. Contam.* 1966;5,1:11
- 8 ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. *Manuel de sécurité biologique en laboratoire*. 3^{ème} éd, 2005, 219p.
- 9 FRANCE – MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE. *Arrêté du 18 juillet 1994 fixant la liste des agents biologiques pathogènes*. Journal Officiel n°175 du 30 juillet 1994, p.11078
- 10 FRANCE – MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE. *Arrêté du 17 avril 1997 et arrêté du 30 juin 1998 modifiant l'arrêté du 18 juillet 1994 fixant la liste des agents biologiques pathogènes*. Journal Officiel n°98 du 26 avril 1997, p.6361 et Journal Officiel n°167 du 22 juillet 1998, p.11207
- 11 FRANCE - MINISTÈRE DU TRAVAIL, DES RELATIONS SOCIALES ET DE LA SOLIDARITÉ. *Arrêté du 16 juillet 2007 fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en oeuvre dans les laboratoires de recherche, d'enseignement, d'analyses, d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie et les établissements industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes*. Journal Officiel n°179 du 4 août 2007, p.13106
- 12 AFNOR. NF EN ISO 14644-1: Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 1 : Classification de la propreté de l'air, Juillet 1999
- 13 AFNOR. NF EN ISO 14644-1: Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 4 : Conception, construction et mise en fonctionnement, Avril 2001
- 14 US DEPARTMENT OF ENERGY (DOE). Nuclear Air Cleaning Handbook (DOE-HDBK-1169-2003)- Chapter 3 : filters for the Nuclear Industry, DOE, Washington DC, Nov. 2003
- 15 AFNOR. NF EN 1822-1 : Filtres à air à haute efficacité-Partie 1 : Classification, essais de performance et marquage, Janvier 2010
- 16 AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication, Ligne Directrice 2 : Fabrication des Médicaments biologiques à usage humain .Bulletin officiel n°2009/9bis
- 17 AFNOR. NF X 50-790 : Activités de service et de nettoyage industriel – Lexique de la propreté, Décembre 1995

- 18 AURAY S. *Procédure de nettoyage des surfaces d'environnement pharmaceutique* [en ligne]. Disponible sur < <http://www.a3p.org/4eme-Rencontres-A3P-Canada-de-microbiologie-des-21-et-22-nov-2006-cmsbase-doc-66.html> > (consulté le 6 novembre 2010)
- 19 AFNOR. NF T 72-101 : Antiseptiques et désinfectants – Vocabulaire, Mars 1981
- 20 AFNOR. NF T 72-281 : Procédés de désinfection des surfaces par voie aérienne – détermination de l'activité bactéricide, fongicide, levuricide et sporicide, Mai 2009
- 21 AFNOR. NF T 72-180 : Antiseptiques et désinfectants utilisés à l'état liquide, miscibles à l'eau et neutralisables. Détermination de l'activité virucide vis-à-vis des virus des vertébrés, Décembre 1989
- 22 FRANK J. *Traité de pathologie interne*. Bruxelles : Etablissement encyclographique, 1837,493 p.
- 23 MIKAILOFF N. *Les manières de propreté*. Paris : Ed Maloine, 1990, 214 p.
- 24 BLOCK SS. *Disinfection, sterilization and preservation*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2001, 1481 p.
- 25 HAUPTMANN M, LUBIN JH, STEWART PA, HAYES RB, BLAIR A. Cancer mortality among workers in formaldehyde industries. *Annals of epidemiology* Sept. 2004; 14, 8:608.
- 26 MARSH GM, YOUK AO, MORFELD P, COLLINS JJ, SYMONS JM. Incomplete follow-up in the National Cancer Institute's formaldehyde workers study and the impact on subsequent reanalyses and causal evaluations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010, In Press (available online on 8 June 2010)
- 27 ZHANG L, STEINMAUS C, EASTMOND DA, XIN XK, SMITH MT. Formaldehyde exposure and leukemia : a new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* March-June 2009; 681, 2-3:150-161.
- 28 FRANCE – MINISTERE DE L'EMPLOI, DE LA COHESION SOCIALE ET DU LOGEMENT. *Arrêté du 13 juillet 2006 modifiant l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des activités impliquant des substances, préparations et procédés cancérogènes au sens du deuxième alinéa de l'article R. 231-56 du Code du Travail*. Journal Officiel du 29 juillet 2006, texte 12/149
- 29 FRANCE – MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE. *Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)*. Journal Officiel du 3 février 2001, texte 7, p.1866-1868
- 30 FRANCE – MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DU TRAVAIL ET DE LA SOLIDARITE. *Décret n° 2003-1254 du 23 décembre 2003 relatif à la prévention du risque chimique et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)*. Journal Officiel du 28 décembre 2003, texte 5, p.22329-22334
- 31 FRANCE - MINISTERE CHARGE DU TRAVAIL. *Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction*. Bulletin officiel du ministère chargé du travail n° 2006/6
- 32 UNION EUROPEENNE. *Directive 98/8/CE du Parlement Européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides*. JOCE L123 du 24 avril 1998, p.1-63
- 33 UNION EUROPEENNE. *Décision n° 2008/681/CE du 28 juillet 2008 concernant la non inscription à l'annexe I, IA ou IB de la Directive 98/8/CE du Parlement Européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides*. JOUE L222 du 20 août 2008s
- 34 CLAPP PA, DAVIES MJ, FRENCH MS et al. The bactericidal action of peroxides; on E.P.R. spin-trapping study. *Free Radic Res* 1994; 21:147-167

- 35 RUSSELL AD, CHOPRA I. *Understanding Antibacterial Action and Resistance*, 2nd ed, Chichester, UK : Ellis Horwood, 1996
- 36 DENYER SP, STEWART GSAB. Mechanisms of action of disinfectants. *International Biodeterioration and Biodegradation* 1998, 41:261-8
- 37 THAMLIKITKUL V, TRAKULSOMBOON S et al. Microbial killing activity of peracetic acid. *J Med Assoc Thai* 2001 oct ;84(10) :1375-82
- 38 BALDRY MG. The bactericidal, fungicidal and sporicidal properties of hydrogen peroxide and peracetic acid. *J Appl Bacteriol* 1983 Jun ; 54(3) :417-23
- 39 LENSING HH, OEI HL. Investigations on the sporicidal and fungicidal activity of disinfectants. *Zentralbl Bakteriolog Mikrobiol Hyg [B]* 1985 Dec ; 181(6) :487-95
- 40 WUTZLER P, SAUERBREI A. Virucidal efficacy of a combination of 0,2% peracetic acid and 80% (v/v) ethanol (PAA-ethanol) as a potential hand disinfectant. *J Hosp Infect* 2000 Dec;46(4) : 304-8
- 41 RUSSELL AD. Similarities and differences in the responses of microorganisms to biocides. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003 ; **52** :750-763
- 42 RUTALA WA, GERGEN MF, WEBER DJ. Sporicidal activity of chemical sterilants used in hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1993;14 :713-718
- 43 SATTAR SA, SPRINGTHORPE VS, ROCHON M. A product based on accelerated and stabilized hydrogen peroxide: Evidence for broad-spectrum germicidal activity. *Canadian J Infect Control* 1998 (Winter):123-130
- 44 ALASRI A, VALVERDE M, ROGUES C, et al. Sporicidal properties of peracetic acid and hydrogen peroxide, alone and in combination, in comparison with chlorine and formaldehyde for ultrafiltration membrane disinfection. *Can J Microbiol* 1993 : 39; 52-60
- 45 WATLING D, RYLE C, PARKS M, CRISTOPHER M. Theoretical analysis of the condensation of hydrogen peroxide gas and water vapour as used in surface decontamination. *PDA J Pharm Sci and Tech* 2002, 56:291-299
- 46 BOYCE JM et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in a healthcare setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:723-729
- 47 FRENCH GL et al. Tackling contamination of the hospital environment by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a comparison between conventional terminal cleaning and hydrogen peroxide vapour decontamination. *J Hosp Inf* 2004;57:31-37
- 48 AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication, Ligne Directrice 15 : Qualification et Validation .Bulletin officiel n°2009/9bis
- 49 FAVERO MS, BOND WV. Chemical disinfection of medical and surgical materials in: Block SS (ed.). *Disinfection, sterilization and preservation*. 4th ed. Lea and Febiger, Philadelphia 1991:621
- 50 RUSSELL AD. Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. *Journal of Hospital infection* 1998; 43 (Sup): S57-S68
- 51 KOKUBO M, INOUE T, AKERS J. Resistance of common environmental spores of the genus *Bacillus* to vapor hydrogen peroxide. *PDA J Pharm Sci Technol* 1998; 52:228-231

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Vendredi 14 janvier 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par **Mlle Lisa CREUSOT**

Sujet : La décontamination par voie aérienne des locaux dans l'industrie pharmaceutique : substitution du formaldéhyde, validation et maintien de l'état validé de procédés au peroxyde d'hydrogène

Jury :

Président : **M. Christophe GANTZER**, Professeur en Microbiologie environnementale à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Directeur : **M. Hugues GRAF**, Docteur en Biotechnologie à Sanofi Pasteur

Juges : **Mlle Isabelle PETIT**, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'Officine

M. Pierre WOURMS, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Chef de service au Centre Hospitalier de St Nicolas de Port

Vu,

Nancy, le 16.12.2010

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. Christophe GANTZER

M. Hugues GRAF




Vu et approuvé,

Nancy, le 20.12.2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,





Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 27-12-2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,



C. CAPIVEVILLE
Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3515

N° d'identification :

TITRE

LA DÉCONTAMINATION PAR VOIE AÉRIENNE DES LOCAUX DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : SUBSTITUTION DU FORMALDEHYDE, VALIDATION ET MAINTIEN DE L'ÉTAT VALIDÉ DE PROCÉDÉS AU PEROXYDE D'HYDROGÈNE

Thèse soutenue le 14 janvier 2011

Par Lisa CREUSOT

RESUME :

Dans l'industrie pharmaceutique, diverses mesures doivent être appliquées pour maîtriser la contamination, et plus particulièrement la contamination croisée. Associés aux opérations de nettoyage, les procédés de décontamination des locaux par voie aérienne y tiennent une place prépondérante. Ils sont encadrés par un contexte réglementaire en perpétuelle évolution ; la révision du classement CMR du formaldéhyde (classé cancérigène avéré) a notamment un impact direct sur les pratiques au sein des industries, qui doivent se tourner vers des procédés alternatifs pour la décontamination aérienne des locaux.

Les procédés au peroxyde d'hydrogène offrent une alternative plus respectueuse de l'environnement et de la santé des travailleurs. Ils sont présentés ici au travers de l'expérience d'une entreprise de vaccins, qui les a récemment validés et implémentés sur l'un de ses sites de R&D et Production. Le Maintien de l'Etat Validé de ces procédés a dû être démontré ; dans ce sens, une méthodologie basée sur l'analyse rétrospective des données de décontamination a été développée. Mise en application, elle permet également d'accroître la connaissance des procédés de décontamination par H₂O₂, d'en identifier les points faibles et les dérives et d'y apporter des actions d'amélioration continue.

MOTS CLES : DÉCONTAMINATION, DÉSINFECTION, VAPEUR DE PEROXYDE D'HYDROGÈNE, ANALYSE RÉTROSPECTIVE, DÉMARCHE QUALITÉ, HYGIÈNE-SÉCURITÉ-ENVIRONNEMENT BIOSÉCURITÉ

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Hugues GRAF Docteur en Biotechnologie	Sanofi Pasteur	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 2

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

② – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle