UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DES SCIENCES
Section des sciences pharmaceutiques

ISPSO
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE SUISSE OCCIDENTALE

Maîtrise universitaire d'études avancées (MAS) en pharmacie hospitalière

Travail de recherche

Mise en place d'un plan de continuité d'activité des salles blanches : une étude de faisabilité, qualification et validation de procédé

présenté à la

Faculté des Sciences de
L'Université de Genève

par

Estel Cuneo
Pharmacienne

Direction
Prof. Farshid Sadeghipour
Pharmacien-Chef, Pharmacie du CHUV

Supervision
Dre. Susanna Gerber
Pharmacienne responsable de l'assurance qualité, Pharmacie CHUV
Dr. Laurent Carrez
Pharmacien responsable de l'Unité de production, Pharmacie CHUV

Lausanne, Janvier 2023

CHUV Centre hospitalier universitaire vaudois

REMERCIEMENTS

Je veux dans un premier temps remercier le président du comité scientifique du MAS en pharmacie hospitalière, le pharmacien chef des Hôpitaux Universitaires de Genève, le Professeur Pascal Bonnabry de m'avoir offert l'opportunité de réaliser cette formation.

Je tiens à remercier le pharmacien chef de la pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, le Professeur Farshid Sadeghipour pour m'avoir permis de réaliser ces 3 années de MAS en pharmacie hospitalière au sein du CHUV et de m'avoir accompagné durant cette enrichissante aventure.

Je tiens à témoigner toute ma gratitude à mes deux superviseurs, pharmacienne responsable en assurance qualité, la Dre. Susanna Gerber et pharmacien responsable de l'unité de production, le Dr. Laurent Carrez, pour tout leur temps accordé, leur contribution et leur implication dans la réflexion de ce travail et également pour tous leurs précieux conseils et leurs corrections apportées.

Je remercie également toutes les personnes ayant participées à la réflexion de ce projet, notamment le médecin adjoint de l'unité Hygiène, Prévention et Contrôle de l'Infection, le Dr. Bruno Grandbastien, l'adjoint chef d'atelier CVC, Jean-Eudes Roverc'h et l'ingénieure biomédicale, Isabelle Bouhier.

Je remercie la préparatrice en pharmacie, Maja Nikolic, pour avoir participé à l'étude.

Je remercie l'équipe de contrôle qualité, particulièrement la laborantine, Sheila Clément de m'avoir soutenu lors des analyses à réaliser pour ce projet.

Je tiens à remercier les différentes entreprises et institutions qui ont accepté de partager les informations pour l'étude de faisabilité.

J'adresse mes remerciements à toute l'équipe de la pharmacie, les MAS et les doctorants d'avoir apporté des moments de rire, de partages et de conseils durant ces 3 belles années.

Finalement, je remercie ma mère et mon frère pour leur soutien inconditionnel et leurs encouragements durant ces études. Je remercie tout particulièrement, mon mari, Jonathan Cuneo pour son amour, son amitié et son soutien inépuisables.

RESUME

INTRODUCTION : La majeure partie des préparations réalisées à la pharmacie du CHUV sont des préparations aseptiques ou stériles. Pour garantir la stérilité du médicament produit, les préparations sont notamment fabriquées dans des locaux de production spécifiques également appelés salles blanches. Si ces salles blanches tombent en panne, la qualité des médicaments produits peut être entravée, avec comme risque d'engendrer des conséquences néfastes pour le patient. Ce travail consiste à proposer des solutions pour l'élaboration d'un plan de continuité (PCA) des salles blanches de la pharmacie du CHUV.

METHODOLOGIE : Cinq points ont été étudiés dans ce projet :

1) Recensement des **activités essentielles** pour la production stérile et aseptique au CHUV
2) **Evaluation de solutions dégradées extrêmes** en réalisant des tests Mediafill
3) **Etude de faisabilité** sur les différentes solutions proposées : bloc opératoire rénové du CHUV avec la capacité d'une ZAC de classe ISO 5 et 7, container de classe C proposé par LSB®, salles blanches inutilisées de Sincopharm®, container autonome proposé par Swissteamleader®, collaboration avec l'armée CH, dispositif aseptique proposé par l'entreprise Aspida® et dispositif aseptique proposé par l'entreprise Airinspace®.
4) **Rédaction des protocoles** de qualification opérationnelle (OQ), de performance (PQ) et de validation du procédé de fabrication aseptique d'une salle d'opération (Salle d'op)
5) **Validation de procédé aseptique par Mediafill** dans un environnement proche d'une salle d'op

RESULTATS & DISCUSSION : Les productions essentielles et non essentielles ont pu être identifiées. Lors de l'activation du PCA, seules les productions essentielles seront maintenues. La liste proposée des productions essentielles est la suivante :

- **Productions par lot stériles ou aseptiques**: Clonidine intrathécale sol. Inj. 1.2 mg/mL 1 amp 5 mL, Cuivre injectable 0.4 mg/mL 10 amp 5 mL, Fentanyl 500 mcg/mL 10 amp 5 mL, Glutaraldéhyde stérile 0.6% 1 fio 20 mL, Melphalan 200 mcg/mL sol. Inj. Ser 1 mL, Midazolam 1 mg 10 unidoses 0.2 mL, Sodium thiosulfate 150 mg/mL 1 flac perf, Tampon PBS KCl stérile avec rouge phénol 500 mL et Tham 0.3 M Néonat 50 mL.
- **Productions magistrales aseptiques** : Nutritions parentérales à la carte (TPN), Solution Clagett, Préparations pour les maladies métaboliques, Baclofène intrathécale, Maféníde, Préparations cytotoxiques et, Situations exceptionnelles.

Les essais Mediafill dans les environnements dégradés ont permis de mettre en évidence l'importance de l'environnement de production et la gestuelle aseptique de l'opérateur.

Concernant les sept solutions proposées, plusieurs solutions ont été abandonnées, principalement à cause du cadre réglementaire et du coût. Les solutions abandonnées sont : le dispositif aseptique proposé par l'entreprise Airinspace® et le container autonome proposé par Swissteamleaders®.

Les protocoles de l'OQ, PQ et la validation du procédé aseptique par Mediafill d'une salle d'opérations chirurgicales (salle d'op) ont été rédigés mais malheureusement non réalisées à cause de l'indisponibilité de la salle d'op. Grâce à la rédaction des protocoles, leur réalisation pourrait avoir lieu ultérieurement.

Finalement, les résultats de la validation par Mediafill dans un environnement similaire à une salle d'op suggèreraient la possibilité que ce procédé soit valide dans une salle d'op. Une analyse des risques complète et une validation par Mediafill permettraient de confirmer qu'une production aseptique avec l'automate Baxter EM2400 serait possible dans une salle d'op.

CONCLUSION : Différentes pistes et solutions ont été proposées pour l'élaboration d'un plan de continuité d'activité des salles blanches. Les productions essentielles ont été identifiées et devraient être inclues dans la solution finale retenue. Les solutions, pour le moment, retenues sont: le dispositif aseptique déployable et transportable d'Aspida®, la salle d'opération du bloc opératoire rénové du CHUV, la centrale de stérilisation mobile de classe D de l'armée CH, le container ISO 7 de LSB® et les salles blanches inutilisées de Sincopharm®. Une étude plus approfondie de ces solutions devrait être réalisée avec la réalisation de qualification et validation du procédé aseptique.

LISTE DES ABREVIATIONS

CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
PCA	Plan de continuité d'activité
ZAC	Zone à atmosphère contrôlée
LPTh	Loi sur les produits thérapeutiques
OAMéd	Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments
ICH	International Council for Harmonisation
ISO	Organisation internationale de normalisation
Ph. Eur	Pharmacopée Européenne
Ph. Hélv.	Pharmacopée Helvétique
BPF	Bonne pratique de fabrication
CCU/URS	Cahier des charges de l'utilisateur
QC/DQ	Qualification de conception
FAT	Factory Acceptance Test
SAT	Site Acceptance Test
QI/IQ	Qualification d'installation
QO/OQ	Qualification opérationnelle
QP/PQ	Qualification de performance
TSB	Tryptic Soy Broth
TPN	Nutrition parentérale totale
GT-MRF	Groupe de travail – Médicaments réservés et fabrication
BOR	Bloc opératoire rénové
Salle d'op	Salle d'opération
CTA	Centrale de Traitement d'Air

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION 1

1.1. Contexte et problématique 1

2. PLAN DE CONTINUITÉ D'ACTIVITÉ 3

2.1. Définition 3

2.2. Etapes d'un plan de continuité d'activité 3

2.3. Elaboration d'un PCA 4

2.4. Rationnel d'un plan de continuité d'activité au sein d'une pharmacie 5

3. NOTIONS THÉORIQUES : RÉGLEMENTATION 6

3.1. Fabrication de médicaments 6

3.2. Médicaments stériles 7

3.3. Zone à atmosphère contrôlée 8

3.3.1. Définition 8

3.3.2. Criticité des opérations 8

3.3.3. Classification des zones à atmosphère contrôlée 9

3.3.4. Conditions environnementales 10

3.3.4.1. Sources de contamination 11

3.3.4.2. Mesures pour la maîtrise de la contamination 11

3.4. Qualification 12

3.4.1. Définition 12

3.4.2. Etapes de qualification 13

3.4.3. Cahier des charges de l'utilisateur (CCU ou URS) 13

3.4.4. Qualification de conception 13

3.4.5. FAT/SAT 13

3.4.6. Qualification de l'installation 14

3.4.7. Qualification opérationnelle 14

3.4.8. Qualification de performance 14

3.4.9. Requalification 14

3.5. Qualification d'une zone à atmosphère contrôlée 14

3.5.1. Cahier des charges de l'utilisateur (CCU ou URS) 15

3.5.2. Qualification de conception 15

3.5.3. Qualification de l'installation 15

3.5.4. Qualification opérationnelle 16

3.5.5. Qualification de performance 16
3.5.6. Requalification 17
3.6. Validation de procédé 17
3.6.1. Définition 17
3.6.2. Validation d'un procédé de production aseptique (Mediafill) 17
4. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 19
5. MATERIELS ET MÉTHODE 20
5.1. Activités essentielles pour la production stérile et aseptique au CHUV 20
5.2. Tests Mediafill dans des environnements de production différents 20
5.2.1. Matériel 23
5.2.2. Mode opératoire 23
5.3. Etude de faisabilité 24
5.4. Protocole pour la qualification opérationnelle d'une salle d'op 25
5.5. Protocole pour la qualification de performance d'une salle d'op 25
5.6. Protocole pour la validation du procédé par Mediafill dans une salle d'op 25
5.7. Validation par Mediafill dans un environnement proche d'une salle d'op 25
5.7.1. Matériel 26
5.7.2. Mode opératoire 27
6. RÉSULTATS 30
6.1. Activités essentielles pour la production aseptique et stérile au CHUV 30
6.2. Tests Mediafill dans des environnements différents 35
6.3. Etude de faisabilité 36
6.3.1. Bloc opératoire rénové du CHUV 37
6.3.2. Containers de salles blanches 41
6.3.3. Salles blanches industrielles non utilisables 43
6.3.4. Container autonome proposé par Swissteamleader® 43
6.3.5. Armée suisse : Container bloc opératoire, pharmacie, centre de stérilisation 44
6.3.6. Aspida® 44
6.3.6.1. Implantation dans un local de la pharmacie du CHUV 45
6.3.7. Airinspace® 49
6.3.7.1. Implantation dans un local de la pharmacie du CHUV. 51
6.4. Protocole pour la qualification opérationnelle d'une salle d'op 55
6.4.1. Prérequis 55

6.4.2. Contamination microbiologique des surfaces et de l'air 55
6.4.3. Comptage des particules en suspension dans l'air 57
6.5. Protocole de qualification de performance d'une salle d'op 58
6.5.1. Prérequis 58
6.5.2. Contamination microbiologique des surfaces et de l'air 58
6.5.3. Comptage des particules en suspension dans l'air 59
6.6. Protocole pour la validation du procédé aseptique par Mediafill dans une salle d'op 60
6.6.1. Prérequis 60
6.6.2. Matériel 60
6.6.3. Mode opératoire 61
6.7. Validation par Mediafill dans un environnement proche d'une salle d'op 63
7. DISCUSSION 64
7.1. Activités essentielles pour la production aseptique et stérile au CHUV 64
7.2. Tests Mediafill dans des environnements différents 66
7.3. Etude de faisabilité 69
7.4. Protocole pour la qualification opérationnelle et de performance d'une salle d'op 71
7.5. Protocole pour la validation du procédé aseptique par Mediafill dans une salle d'op 72
7.6. Validation par Mediafill dans un environnement proche d'une salle d'op 72
8. LIMITATIONS 74
9. CONCLUSION 75
10. PERSPECTIVES 77
11. BIBLIOGRAPHIE 78
12. TABLE DES TABLEAUX 82
13. TABLE DES ILLUSTRATIONS 83
14. ANNEXES 85

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte et problématique

La pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) produit un grand nombre de médicaments essentiels aux unités de soins. La production de médicaments pour un hôpital est primordiale pour les raisons suivantes :

1. Aucune alternative de traitement est disponible sur le marché suisse ou dans un pays équivalent. L'unité de production de la Pharmacie réalise des productions par lot adaptées aux besoins des patients. Par exemple le Torasémide CHUV 1 mg/mL ou 5 mg/mL produit à la pharmacie est employé pour les patients en néonatologie et en pédiatrie.
2. Un besoin de personnaliser les posologies pour des patients vulnérables comme par exemple, les poches de nutrition parentérale pour les nouveau-nés nécessitant des besoins nutritionnels très spécifiques et à adapter pour chaque patient.
3. La préparation de produits pouvant être nocifs pour les soignants. C'est le cas notamment pour les préparations de chimiothérapies injectables, qui sont centralisées à la pharmacie pour limiter les risques environnementaux ainsi pour la protection des opérateurs qui sont amenés à manipuler ces produits.
4. Les médicaments en rupture d'approvisionnement. Afin de suppléer à une défaillance industrielle de production, l'unité de production hospitalière peut se substituer à l'industrie. À titre d'illustration, la suspension métoprolol tartrate Rosemont 10 mg/mL initialement importé de Grande-Bretagne était en rupture en 2022. Pour pallier l'absence de ce médicament sur le marché, l'unité de production de la pharmacie du CHUV a produit la suspension de métoprolol jusqu'à son retour sur le marché.

De manière globale, les médicaments produits sont destinés aux patients pédiatriques, aux patients vulnérables et immunodéprimés nécessitant souvent une administration répétée, prolongée sur plusieurs jours et qui sont à risque d'infection lorsque ces médicaments sont préparés à l'étage par les soignants dans des conditions non aseptiques.

Une très grande partie des préparations réalisées dans la pharmacie du CHUV sont des préparations aseptiques ou stériles, par lot ou magistrales. La production de ces préparations est extrêmement cadrée et réglementée avec des exigences contraignantes concernant les locaux, les équipements, le matériel, les matières premières et la formation du personnel.

Pour garantir la qualité et stérilité du médicament produit ou préparé, les préparations aseptiques ou stériles sont fabriquées dans des locaux de production spécifiques également appelés salles blanches. Si ces salles blanches ne fonctionnent plus correctement ou tombent en panne, la qualité des médicaments produits peut être entravée, avec comme risque d'engendrer des conséquences néfastes pour le patient.

Dans ce travail, il s'agit de proposer des solutions pour l'élaboration d'un plan de continuité des salles blanches de la pharmacie du CHUV. L'infrastructure devenant ancienne, la fiabilité de fonctionnement des salles blanches est compromise. A tout moment, la ventilation des salles blanches peut être arrêtée avec comme conséquence une asepsie compromise. Le

présent travail se limite à l'étude de faisabilité de la production des médicaments dans le cadre d'un plan de continuité d'activité (PCA). La définition et l'identification des productions essentielles et non essentielles lors de l'activation du plan de continuité d'activité est également abordé dans ce travail. Pour un plan de continuité complet, les aspects suivants devront également être inclus :

1) **La gestion de la crise** : conditions pour l'activation du plan de continuité, personnes de référence, attribution des tâches, quantité minimale de personnes nécessaires pour effectuer les tâches (planification de la capacité) et propositions des solutions équivalentes à la situation de routine.

2) **Les activités essentielles et non essentielles environnantes à la production lors de l'activation du plan de continuité d'activité** :

    a. Les productions essentielles et indispensables pour les unités de soins.
    b. La gestion de stock : approvisionnement et zone de stockage à disposition.
    c. La gestion des flux : matières, informations, déchets, produits finis, du personnel.
    d. La gestion des livraisons des médicaments dans les unités de soins
    e. La gestion administrative: ex : facturation et archivage
    f. Le volume de la zone de production minimal par rapport aux médicaments essentiels à fabriquer
    g. La formation initiale et continue du personnel concernant le plan de continuité

3) **Le retour à la normale** : Réviser les procédures pour le retour à la normale, selon la durée de la crise, vérifier que tous les équipements soient qualifiés, vérifier que les opérateurs soient qualifiés et si nécessaire revalider le procédé aseptique.

2. PLAN DE CONTINUITE D'ACTIVITE

2.1. Définition

Le plan de continuité d'activité (PCA) est la manifestation tangible du management de la continuité d'activité. Il constitue l'organisation, les moyens et la formalisation des modes de réaction de l'organisation aux situations extrêmes auxquelles celle-ci peut être confrontée (1,2).

Le PCA permet de minimiser les risques posés en cas de pandémie, de catastrophes naturelles ou d'évènements majeurs, en termes de santé et sécurité des collaborateurs, de continuité des opérations et de limitation de l'impact financier dû à la discontinuité des opérations (1).

2.2. Etapes d'un plan de continuité d'activité

Les différentes étapes d'un PCA sont présentées sous la figure 1.

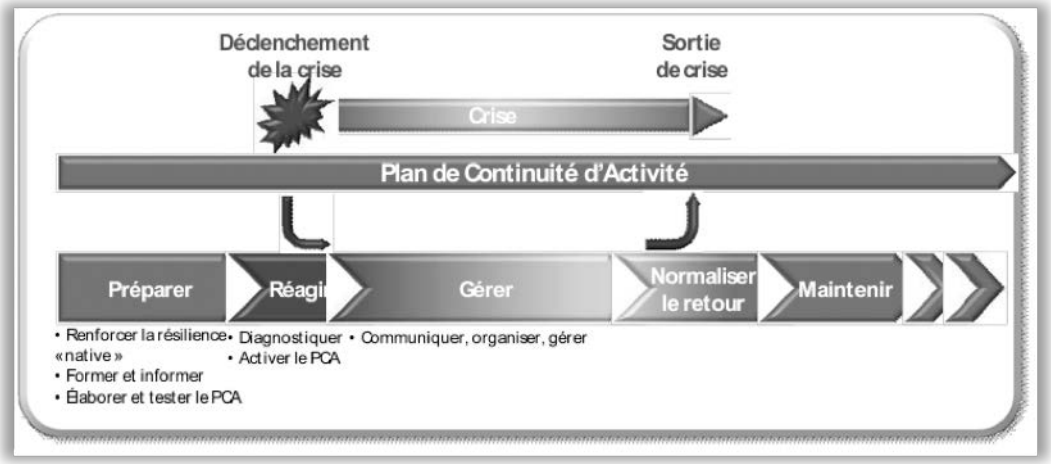


Figure 1: Les différentes étapes d'un PCA (1).

L'objectif principal d'un PCA est d'assurer la résilience de l'entreprise en minimisant l'impact d'un évènement majeur sur ses activités, en assurant le fonctionnement des activités jugées essentielles et critiques pendant la phase de crise et en permettant de normaliser le retour aux activités de routine (1).

Un plan de continuité d'activité reposent principalement sur (1–3):

- L'organisation et la communication de la gestion de crise.
- Un système documentaire validé et à jour.
- Une stratégie de prévention et de préparation efficace et testée.

L'élaboration d'un PCA permet de limiter les interruptions d'activité et les impacts associés à ces interruptions telles que des conséquences liées à la sécurité et santé du personnel notamment l'absentéisme au travail, et le coût financier.

2.3. Elaboration d'un PCA

La démarche de l'élaboration d'un plan de continuité est présentée sous la figure 2.

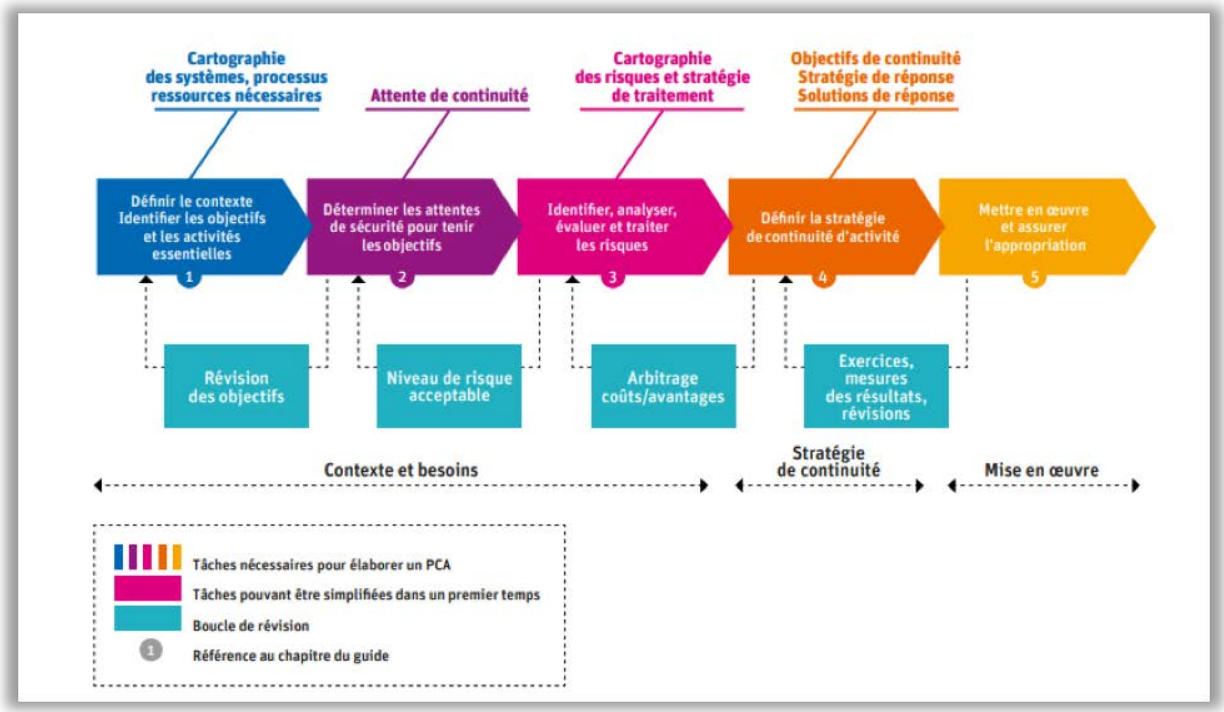


Figure 2: La démarche de l'élaboration d'un PCA (4).

Il est nécessaire dans un premier temps, de définir le contexte pour identifier les activités qui permettent d'atteindre les objectifs de l'entreprise. Les activités sont, en règle générale, incluses dans les processus d'une organisation. Chaque processus devrait avoir son PCA documenté. Les activités d'un processus doivent être évaluées permettant d'identifier lesquelles sont critiques, essentielles et indispensables à l'organisation pour maintenir les objectifs visés.

Dans un second temps, il faut déterminer tous les besoins nécessaires aux activités d'un processus pour assurer les objectifs, c'est-à-dire les ressources minimales nécessaires (planification de la capacité), le service minimal exigé, la durée maximale d'interruption de service acceptable et les conséquences d'une interruption d'activité en termes de coût. Suite à cette analyse, une stratégie de continuité d'activité peut se mettre en place (5,6).

Dans l'élaboration d'un PCA, deux démarches sont possibles (2,4):

1) **La démarche complète** : qui nécessite la construction d'un PCA sur la gestion complète des risques par processus en:
    a. Identifiant les risques;
    b. Analysant les risques en les regroupant par scénario ;
    c. Evaluant les risques en fonction du contexte et des enjeux du processus ;
    d. Traitant les risques pour limiter leur occurrence et/ou leur impact.

2) **La démarche simplifiée** : qui nécessite la construction d'un PCA sur la base d'un scénario spécifique. Cette démarche est généralement adoptée lors d'une situation urgente.

Après la gestion de la crise, il faut également mettre en place des mesures pour la reprise des activités de routine. Dans ce contexte, les éléments suivants doivent faire l'objet d'une réflexion:

- Les procédures doivent être révisées pour refléter la pratique actuelle ;
- Le stock doit être inspecté pour vérifier les dates de péremption et leur stabilité ;
- Les équipements doivent être requalifiés;
- Les compétences du personnel doivent être validées: Particulièrement essentiel si certaines activités sont interrompues depuis plus de 6 mois.

2.4. Rationnel d'un plan de continuité d'activité au sein d'une pharmacie

Une catastrophe amenant le déclenchement d'un plan de continuité d'activité peut avoir plusieurs origines : naturelles (des séismes, des incendies ou encore des ouragans), technologiques (nucléaire, transports, bactériologique), socio-économique, conflictuelles (guerre, terrorisme) et mixtes (ex : technologiques résultant d'une catastrophe naturelle) (7).

Globalement, la fréquence des catastrophes a significativement augmenté ces dernières années dans le monde, en particulier, les catastrophes naturelles et technologiques due à l'expansion industrielle, sollicitant considérablement les systèmes de santé, avec comme exemple récent, la crise CoVid-19 (7,8). Dans le cas de la crise CoVid-19, les hôpitaux ont dû s'organiser pour disposer des ressources nécessaires pour affronter cette crise. Pour se préparer à faire face à ces catastrophes, des outils de planification des capacités ont été utilisés. Ces outils aident les utilisateurs à quantifier les besoins en ressources pour un ensemble particulier de scénarios, offrant ainsi un moyen quantitatif de décrire les contraintes complexes de capacité des systèmes de santé (5,9).

En situation sanitaire extraordinaire, la gestion d'une crise nécessite une action pluridisciplinaire pour laquelle la pharmacie hospitalière est amplement sollicitée. Dans ce contexte, le pharmacien hospitalier doit pouvoir exploiter ses compétences logistiques, techniques et cliniques de façon à assurer la demande auprès des services (10). La pharmacie hospitalière est une illustration de cette expansion industrielle, avec la mise en place des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) pour la production aseptique hospitalière, l'augmentation de l'automatisation avec les robots en production et en distribution ainsi que les armoires automatisées déployées dans les unités de soins.

Dans tous les cas, le risque d'une catastrophe technologique telle qu'une panne d'un(e) de ces équipement ou installation engendrerait une interruption de l'activité avec comme conséquence immédiate, un abandon d'une partie des services ou une réduction de la qualité du service auprès des unités de soins.

Pour limiter les conséquences en termes de coût, un PCA de chaque processus à l'interne de la pharmacie semble indispensable, adapté et rationnel.

3. NOTIONS THEORIQUES : REGLEMENTATION

3.1. Fabrication de médicaments

En Suisse, selon l'article 5 de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh), les pharmacies hospitalières et officinales doivent disposer pour produire des préparations par lot ou magistrale d'une autorisation de fabrication par l'institut Swissmedic ou par le canton (11).

L'autorisation nationale ou cantonale dépend de l'évaluation du risque OAMéd (art. 8 de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments) de la préparation d'un médicament spécifique. Chaque évaluation du risque de fabrication du médicament doit être documentée et doit être présentée aux autorités de surveillance si elle est demandée. Cette évaluation doit être calculée selon la multiplication de 5 facteurs : 1) Mode d'utilisation ; 2) Quantité de production annuelle; 3) Risque inhérent du principe actif; 4) Procédés de fabrication ; 5) Rapport entre les médicaments fabriqués à façon et les médicaments destinés à être remis à la clientèle de l'établissement (12).

Une autorisation cantonale de fabrication suffit si l'évaluation du risque donne une valeur inférieure au seuil fixé de 100. Une autorisation par l'institut Swissmedic est nécessaire si l'évaluation du risque donne une valeur supérieure ou égale à 100 (12).

Dans tous les cas, pour obtenir une autorisation de fabrication par l'institut Swissmedic ou par le canton, les médicaments doivent être fabriqués conformément aux règles reconnues des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) mais également tenir compte des normes internationales (International Council for Harmonisation- ICH et Organisation internationale de normalisation - ISO) (11–15).

Plusieurs types de fabrication sont soumis à ces autorisations (art. 9 LPTh) (11):

1) **Formule magistrale** : « Les médicaments qui sont fabriqués en application d'une ordonnance médicale dans une officine publique ou une pharmacie d'hôpital et qui sont destinés à une personne ou à un cercle de personnes déterminés ou à un animal ou à un cheptel déterminé (formule magistrale); sur la base de cette ordonnance, le médicament peut être fabriqué ad hoc ou par lot dans l'officine publique ou la pharmacie d'hôpital mais ne peut être remis que sur ordonnance médicale. »

2) **Formule officinale** : « Les médicaments qui sont fabriqués ad hoc ou par lot dans une pharmacie publique, une pharmacie d'hôpital, une droguerie ou un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, conformément à une monographie de préparations spéciale de la Pharmacopée ou encore d'une autre pharmacopée ou d'un formularium reconnus par l'institut, et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement (formule officinale). »

3) **Formule propre :** « Les médicaments non soumis à ordonnance qui sont fabriqués ad hoc ou par lot dans une officine publique, une pharmacie d'hôpital, une droguerie ou un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication d'après une formule propre à l'établissement ou une formule publiée dans la littérature spécialisée, dans les limites du droit de la personne responsable de la fabrication de remettre des médicaments aux clients de l'établissement »

4) **Formule hospitalière** : « Les médicaments pour lesquels il est prouvé qu'aucun médicament de substitution et équivalent n'est autorisé ou disponible, qui sont fabriqués par lot dans une pharmacie d'hôpital selon une liste de médicaments interne à l'hôpital et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement »

3.2. Médicaments stériles

Selon la Ph.Eur 10.8 et la Ph.Hélv. 11.3, les médicaments stériles sont définis comme étant des médicaments préparés à partir de produits et des méthodes propres, permettant d'assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants et la croissance de microorganismes vivants ou revivifiables (15,16).

Les catégories de médicaments stériles sont les suivantes (16):

1) Les **préparations pour usage parentéral** :
    a. Préparations injectables
    b. Préparations pour perfusion
    c. Préparation à diluer pour injection ou perfusion
    d. Poudre pour préparations injectables
    e. Implants stériles

2) Les **collyres et autres préparations ophtalmiques** (ex : solution de rinçage et inserts ophtalmiques)

3) Les **médicaments à appliquer sur une peau lésée** (plaie ou brûlure).

Toutes les préparations mentionnées ci-dessus nécessitent une technique aseptique. La technique aseptique est définie comme étant les conditions et modes opératoires utilisés afin d'exclure l'introduction de toute contamination microbienne (17).

Deux procédés de fabrication permettent de garantir la stérilité du produit final, la première est la stérilisation finale et la seconde, la production aseptique.

La stérilisation finale consiste à détruire les germes vivants et revivifiables en employant une méthode de stérilisation (e.g. par la chaleur, l'irradiation ou par gaz d'oxyde d'éthylène) sur le produit dans son conditionnement primaire final.

Pour les médicaments où le principe actif, les excipients ou le conditionnement primaire ne supportant pas une stérilisation finale, une alternative est envisageable ; la production aseptique. Dans l'intention de limiter l'introduction de microorganisme dans une préparation stérile, cette production peut nécessiter une filtration dite stérilisante. Selon les BPF et la Ph. Hélv. 11.3, la filtration stérilisante est une filtration d'une solution au travers d'un filtre (taille de pore 0.22 μm) ou d'une membrane qui retient les bactéries. Cette filtration est effectuée au plus proche du point de remplissage. Si aucune filtration n'est effectuée lors d'une production aseptique, le matériel et les produits doivent impérativement être stériles et être préparés pour la fabrication dans une zone de classe A (e.g. flux laminaire) dans un environnement immédiat de classe B, C ou D selon l'équipement. À noter que si le principe actif est potentiellement nuisible comme les produits cytotoxiques, une protection supplémentaire est nécessaire entre l'opérateur et le produit (13–15,18,19).

Dans les deux méthodes de fabrication, l'environnement de production, dont les locaux et les équipements, sont adaptés afin de garantir la qualité finale des produits et assurer un risque minimal de contamination pour les produits et le matériel utilisés. Les locaux de production sont classés selon la norme ISO 14644 et sont appelés « zones à atmosphère contrôlée » (ZAC).

3.3. Zone à atmosphère contrôlée

3.3.1. Définition

Selon les normes ISO 14644-1: 2015, norme de référence pour la classification de la propreté de l'air des salles propres et environnements maîtrisés apparentés, une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) est un espace défini dans lequel la concentration en nombre des particules en suspension dans l'air est maîtrisée et classée, et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de l'espace (20).

Selon la Ph.Hélv. 11.3, une ZAC est une zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes (15).

Pour garantir la stérilité d'un médicament et de son procédé de fabrication, les zones à atmosphère contrôlée sont fondamentales. Elles sont classées en fonction des opérations effectuées et des médicaments qui y sont fabriqués. On distingue quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée (A, B, C et D), qui correspondent aux exigences applicables à l'environnement. La classe de ZAC « A » correspond à la zone la plus propre et la classe de ZAC « D » correspond à la zone la plus « sale ».

3.3.2. Criticité des opérations

Selon le type de médicaments fabriqués nécessitant une stérilisation finale ou non, les opérations de production sont réalisées dans les classes minimales exigées de ZAC. Les figures 3 et 4 présentent les exemples d'opérations de fabrication de produits stérilisés ou de fabrication aseptique (15,19).

Tableau 20.2.3.2.1-1: Exemples d'opérations de fabrication de produits stérilisés dans leur récipient final, qui doivent être effectuées dans des classes différentes

Classe	Exemples d'opérations pour des produits stérilisés dans leur récipient final
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	Fabrication de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits.
D	Fabrication de solutions aux fins de remplissage.

Figure 3: Exemples d'opérations de fabrication de produits stérilisés dans leur récipient final, qui doivent être effectuées dans des classes différentes (15).

Tableau 20.2.3.2.2-1 Exemples d'opérations de fabrication aseptique qui doivent être réalisées dans différentes classes:

Classe	Exemples d'opérations de fabrication aseptique
A	Fabrication et remplissage aseptique
C	Fabrication de solutions destinées à être filtrées
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage

Figure 4: Exemples d'opérations de fabrication aseptique qui doivent être réalisées dans différentes classes (15).

Les productions magistrales des poches de nutrition parentérale pour les nouveau-nés ou les grands brûlés, illustrent un exemple de la figure 4. Cette production s'effectue à l'aide de matériels et de produits stériles, dans une environnement immédiat B sous flux laminaire horizontal ou vertical A.

Compte tenu de l'absence de stérilisation finale pour une production aseptique, les locaux exigés pour les opérations de fabrication aseptiques sont plus exigeants que pour la fabrication de médicaments avec une stérilisation finale.

3.3.3. Classification des zones à atmosphère contrôlée

Selon la définition des ZAC de la norme ISO 14644-1: 2015 mentionnée sous le chapitre 3.3.1., le seul essai exigé pour la classification d'une ZAC est le comptage de particules en suspension dans l'air (14,20). Pour établir cet essai à l'aide d'un compteur à particules, il est nécessaire de définir au préalable, le nombre de points de prélèvement en fonction de la surface de la zone propre et de les répartir équitablement sur toute la surface de la salle. Des points supplémentaires peuvent être ajoutés si des emplacements dans la zone sont considérés comme critiques. Les valeurs-limites sont exigées pour chacune de ces classes et elles sont mentionnées sous la figure 5. A noter que selon les BPF, seules les particules possédant un diamètre de 0.5 μm et de 5.0 μm sont mesurées (14,18).

Tableau 20.2.10.1-1 Valeurs-limites pour les particules en suspension dans l'air des zones d'atmosphère contrôlée

	Nombre maximal autorisé de particules en suspension par m^3 d'air environnant (de taille égale ou supérieure aux tailles précisées)			
	Au repos		En activité	
Classe	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3'520	20	3'520	20
B	3'520	29	352'000	2'900
C	352'000	2'900	3'520'000	29'000
D	3'520'000	29'000	Non défini	Non défini

Pour de plus amples informations sur la classification, reportez-vous à l'Annexe 1 du Guide PE 009 du PIC/S.

Figure 5: Tableau de valeurs limites pour les particules en suspension dans l'air des zones à atmosphère contrôlée (15).

3.3.4. Conditions environnementales

Deux états sont mentionnés sous la figure 5, l'état « au repos » et l'état « en activité ». Ces états doivent être préalablement définis et documentés pour chaque zone à atmosphère contrôlée.

Cependant, de manière générale, l'état « au repos » est défini selon les BPF comme étant l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place sans que les opérateurs soient présents à leur poste (14,18).

L'état « en activité » est quant à lui, l'état où les locaux et les équipement fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateur (14,18).

Ces conditions environnementales doivent être distinguées, car l'état « au repos » est employé pour classifier une zone à atmosphère contrôlée alors que l'état « en activité » est plutôt employé pour la surveillance de l'environnement. Cette dernière permet de contrôler à une fréquence régulière que les contaminations particulaires viables et non viables d'une zone de production soient toujours maîtrisées. Le système de renouvellement d'air dans les ZAC doit permettre le passage d'un état « en activité » - « au repos » après un temps d'épuration d'environ 15-20 minutes (valeur guide Ph.Hélv. 11.3) (15).

La recherche de microorganismes dans l'environnement de production n'est pas exigée lors de la classification d'une ZAC mais elle est nécessaire dans le cadre de la qualification et la surveillance de l'environnement d'une ZAC. Différents types de prélèvements sont effectués pour la surveillance microbiologique de l'environnement en activité: un prélèvement d'échantillon de l'air à l'aide d'un bio-collecteur, les plaques de sédimentation avec un délai d'ouverture maximale de 4 heures, des écouvillons ou des géloses de contact à appliquer sur les sols et le plan de travail et, finalement, les empreintes de gants exécutées sur des plaques de gélose. Les valeurs-limites pour la contamination microbienne sont présentées sous la figure 6.

Tableau 20.2.10.2-3 Valeurs-limites pour la surveillance microbiologique de l'environnement de zones de fabrication «en activité»

	Valeurs-limites pour la contamination microbienne (a)			
Classe	Echantillon d'air (ufc par m^3)	Boîtes de pétri Ø 90 mm (ufc par 4 h) (b)	Géloses de contact Ø 55 mm (ufc par plaque)	Empreintes des gants 5 doigts (ufc par gant)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Non défini
D	200	100	50	Non défini

Figure 6: Tableau de valeurs-limites pour la contamination microbienne (15).

Les directives d'Eudralex applicables en août 2023, présentent des nouvelles spécifications concernant les valeurs-limites de contamination microbienne de la classe A. Ces spécifications sont devenues plus exigeantes en mentionnant qu'aucune contamination ne doit être présente

sur les échantillons d'air, ni sur les géloses de sédimentation, ni sur les géloses de contact et ni sur les empreintes de gants (14).

3.3.4.1. Sources de contamination

Trois sources de contamination sont observées dans une zone à atmosphère contrôlée (21):

1) **Contamination particulaire viable** : définit comme étant des microorganismes viables ou revivifiables.
2) **Contamination particulaire non viable** : définit comme étant des particules sans microorganisme mais qui agissent comme agent de transport des particules viables.
3) **Contamination chimique** : définit comme étant responsable de la contamination croisée due à un mauvais nettoyage entre deux productions manipulant des produits différents.

L'opérateur est la source principale de contaminations. La figure 7, illustre les différents exemples de particules générées par les activités d'un individu.

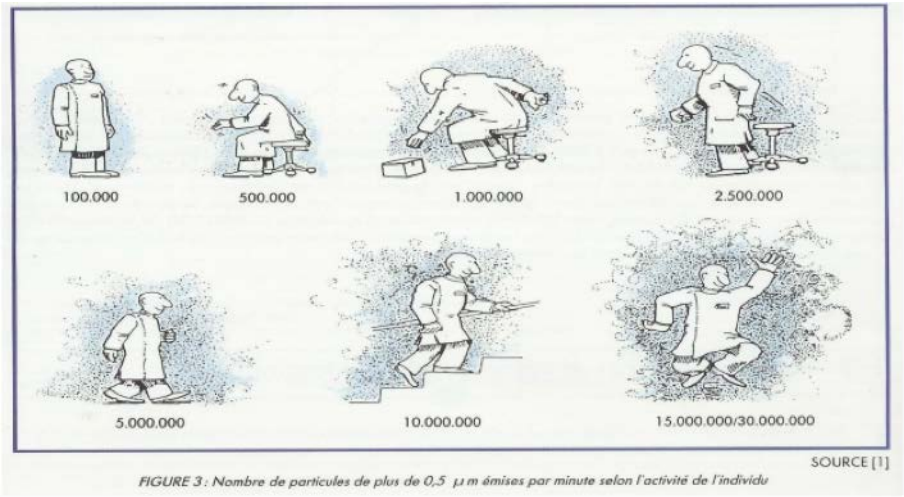


Figure 7: Nombre de particules de tailles supérieur à 0.5 µm générées par un individu (22).

3.3.4.2. Mesures pour la maîtrise de la contamination

Dans l'intention de maîtriser les différentes sources de contamination dans les ZAC, différents moyens peuvent être déployés :

- **Au niveau des locaux** (15):
  - Les locaux doivent posséder des surfaces lisses, imperméables, sans rupture et facilement nettoyables.
  - Pour diminuer l'accumulation de poussière, le mobilier tels que les placards et les armoires doivent être réduits au maximum.
  - Un système d'anti-reflux entre les zones est préconisé, de plus aucun évier ne doit être installé dans les zones A et B.
  - Une alimentation d'air filtré doit maintenir une cascade de pression de 10-15Pa entre les ZAC.
  - L'existence de sas pour passer d'une classe à une autre.

- Un système de verrouillage de portes d'entrée des sas.
- Un système de monitoring et d'alarme pour les niveaux de pression.
- La qualité aéraulique doit être démontrée.
- Une qualification et surveillance des locaux sont indispensables dans le but de garantir leur adéquation.

- **Au niveau des équipements** (13–15):
  - Les équipements doivent être adaptés, conçus, installés, qualifiés, entretenus et nettoyés permettant de certifier une production de qualité.
  - Le nettoyage doit être facile.
  - L'équipement doit être maintenu en parfait état (propre, au sec et à l'abri de la poussière).
  - Le matériel défectueux doit être retiré de la zone de production ou identifié comme inutilisable.

- **Au niveau du personnel** (15):
  - La fabrication de médicaments stériles doit être effectuée par un personnel formé. La formation est constituée d'une formation initiale et continue afin de disposer de toutes les compétences théoriques et pratiques nécessaires. Pour valider les formations initiales et continues, une qualification de l'opérateur est effectuée annuellement.
  - Afin de limiter l'introduction de particules, il est interdit de porter des bijoux, des montres bracelets et du maquillage. D'autre part, il est interdit de boire et de manger dans une ZAC.
  - L'habillement de l'opérateur est adapté selon la classe de la zone de production.

- **Au niveau de la production** (15):
  - Nécessite un système de l'assurance qualité dûment documenté.
  - Des procédés tels que le procédé fermé (système clos) permet de diminuer le risque d'introduction de particules dans une préparation.
  - Le vide de ligne et le nettoyage validé sont des mesures pour réduire les risques de contamination croisée

3.4. Qualification

3.4.1. Définition

Selon la Pharmacopée helvétique 11.3, la qualification est définie comme étant la démonstration systématique, documentée et basée sur les risques, de l'adéquation des installations, des locaux et des équipements à l'usage prévu.

Dans le cadre d'une qualification, les contrôles se font au moment de la mise en service, après des modifications ou des travaux d'entretien et de manière répétée (à une fréquence définie).

3.4.2. Etapes de qualification

Les étapes de qualification sont présentées sous forme du cycle V, sous la figure 8. La partie descendante du V correspond aux besoins de l'utilisateur alors que la partie ascendante à la vérification et la mise en service du système (23). Les différentes étapes sont discutées aux sous-chapitres suivants.

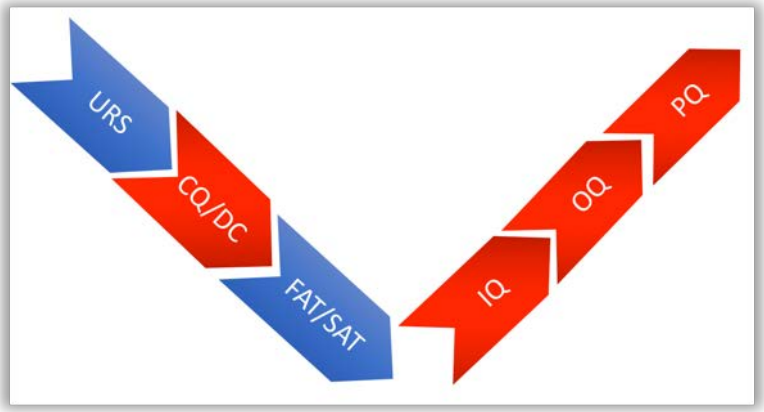


Figure 8: Etapes de qualification sous la forme du cycle V.

3.4.3. Cahier des charges de l'utilisateur (CCU ou URS)

Le cahier des charges de l'utilisateur (User Requirement Specification - URS) est « l'ensemble de critères relatifs au propriétaire, à l'utilisateur et à l'application technique nécessaires et suffisants pour créer une conception faisable répondant à l'objectif visé du système » (13,14,18,19). Il définit les spécifications de l'infrastructure, des équipements ou des locaux correspondant aux besoins de l'utilisateur. Il est généralement établi au début de la qualification de conception. Des modifications de l'URS peuvent être rencontrées au cours d'une qualification. Cependant l'URS définitif est rendu après l'installation de l'infrastructure, l'équipement ou des locaux.

3.4.4. Qualification de conception

Selon les BPF : « La qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. » (13,14,18,19)

La qualification de conception permet d'assurer une connexion entre les exigences formulées dans le cahier des charges de l'utilisateur avec les ressources et les moyens à disposition dans l'intention de répondre au mieux aux besoins de l'utilisateur.

3.4.5. FAT/SAT

Un équipement peut être évalué, avant sa livraison (FAT) ou après sa livraison (SAT) chez le fournisseur. L'évaluation de l'équipement (FAT ou SAT) est constituée d'une revue de la documentation de fabrication de l'équipement et des essais qui peuvent être effectués sur

l'équipement. L'équipement doit être conforme aux spécifications mentionnées à la qualification de conception et/ou l'URS avant son installation (13,14,18,19).

3.4.6. Qualification de l'installation

La qualification de l'installation (IQ) doit être effectuée sur les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes. La QI permet de vérifier que l'installation soit conforme à l'engagement réalisé à la qualification de conception (13,14,18,19).

3.4.7. Qualification opérationnelle

La qualification opérationnelle (OQ) s'effectue en général après la qualification de l'installation. Elle consiste à vérifier l'ensemble des fonctionnalités de l'équipement/installation/système et de ses performances, selon les modalités du fournisseurs, dans l'environnement sélectionné (13,14,18,19).

3.4.8. Qualification de performance

La qualification de performance (PQ) s'effectue en général après la qualification opérationnelle. Elle consiste à vérifier l'ensemble des fonctionnalités de l'équipement et de ses performances, selon les modalités de l'utilisateur, dans l'environnement sélectionné. La PQ représente les conditions réelles d'utilisation d'un équipement/installation/système (13,14,18,19).

3.4.9. Requalification

Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour garantir la conformité aux spécifications documentées à l'OQ et PQ. En général, la requalification d'un équipement/installation/système en production s'effectue annuellement (13,14,18,19).

3.5. Qualification d'une zone à atmosphère contrôlée

Avant toute étape de la qualification, il est nécessaire que tout ce qui compose la ZAC soit nettoyé afin d'éviter toutes contaminations mais également tout biais de mesures.

Les phases d'une qualification et l'ordre des tests à effectuer sont primordiaux pour la qualification d'une zone à atmosphère contrôlée. Certains essais devraient être réalisés plusieurs fois mais dans des conditions différentes (IQ, OQ, PQ).

L'ordre des essais doit être scrupuleusement respecté pour garantir la maîtrise de certains paramètres pouvant influencer la mesure des autres paramètres. Par exemple, le comptage des particules en suspension dans l'air doit s'effectuer en aval de l'essai sur l'intégrité des filtres terminaux, car si des fuites sont présentes sur le filtre installé, les particules de toutes tailles parcourent la ZAC et la contaminent. Dans ce cas, le comptage des particules en suspension serait indéniablement en dehors des critères d'acceptation.

Le seul essai obligatoire, selon la norme ISO 14644-1, pour la classification d'une ZAC est le comptage de particules en suspension (20). Cependant, d'autres tests sont recommandés en

amont afin de garantir une qualité de l'air et un maintien de la propreté dans la ZAC, permettant ainsi d'éviter l'introduction de contaminations particulaires dans la zone afin d'atteindre l'objectif fixé par la norme:

- Débit de l'air et le taux de renouvellement
- Monitoring des pressions différentielles
- Direction et sens de l'écoulement de l'air
- Intégrité des filtres terminaux

Les étapes d'une qualification d'une zone à atmosphère contrôlée, selon le modèle du cycle V, sont présentées sous la figure 9. Les différentes étapes sont discutées aux sous-chapitres suivants.

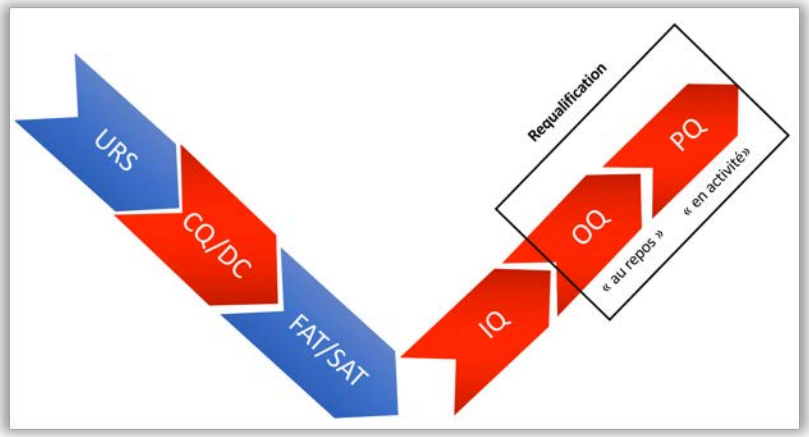


Figure 9: Différentes étapes d'une qualification d'une zone à atmosphère contrôlée.

3.5.1. Cahier des charges de l'utilisateur (CCU ou URS)

Le cahier des charges de l'utilisateur d'une ZAC doit comporter toutes les normes et exigences réglementaires sans apporter de solutions ou alternatives. L'objectif est d'apporter tous les besoins de l'utilisateur. Toutes les mesures pour la maîtrise de la contamination dans un local tel qu'une ZAC sont discutées sous le chapitre 1.2.4.2. (3,12,13)

3.5.2. Qualification de conception

La qualification de conception doit combler le cahier des charges de l'utilisateur et doit être documentée. Si tous les besoins de l'utilisateur ne sont pas atteignables, il est possible de les argumenter en s'appuyant sur une analyse des risques préalablement établie. L'objectif de cette analyse est de prendre conscience du risque afin de le maîtriser (13,23,24).

3.5.3. Qualification de l'installation

La qualification d'installation d'une ZAC s'effectue post-travaux et doit correspondre à ce qui a été défini dans le cahier des charges de l'utilisateur, les éléments à évoquer sont (23,24):

- Documentation : rédaction et validation du protocole et des procédures.
- Vérification de la qualité des matériaux utilisés pour ainsi garantir les exigences BPF sur les surfaces lisses, imperméables, sans rupture et faciles de nettoyage.

- Vérification de l'étanchéité des murs, sols, plafonds.
- Vérification de l'éclairage et de l'acoustique définies selon l'URS.
- Vérification de la pression différentielle entre les salles propres (entre 10-15Pa).
- Vérification du bon fonctionnement et état de propreté des prises, des équipements, des raccordements et des grilles de ventilation.
- Vérification de l'étalonnage/qualification des équipements avec la certification associée.
- Vérification d'un système de verrouillage de portes d'entrée des sas.

3.5.4. Qualification opérationnelle

L'évaluation d'une OQ se pratique dans les conditions environnementales « au repos » comme présentée sous la figure 9. Les essais sont établis selon les modalités du fournisseur de la ZAC en intégrant les limites d'exploitation des installations (« worst case »). L'objectif est de valider que la ZAC fonctionne comme prévu mais sans la présence du personnel (« au repos »). Un délai de latence de 48h après le démarrage des équipements (entre IQ et OQ) permet de stabiliser les systèmes et de représenter au mieux l'état « au repos » de la ZAC (14,15,18,19,23,24). La qualification opérationnelle d'une ZAC s'effectue post-IQ, les éléments à évoquer dans l'ordre d'exécution sont:

- Documentation : rédaction et validation du protocole et des procédures
- Essais des alarmes
- Test de l'intégrité des filtres terminaux
- Mesure de la pression différentielle de l'air
- Mesure du débit d'air et calcul du taux de renouvellement
- Mesure de la température et de l'humidité
- Comptage des particules en suspension dans l'air (classification ZAC)
- Essai de la direction du flux d'air et sens de l'écoulement
- Essai de récupération (passage état en activité au repos, valeur guide 15-20 minutes)
- Contamination microbiologique des surfaces et de l'air

3.5.5. Qualification de performance

L'évaluation d'une PQ s'effectue dans les conditions environnementales « en activité », c'est-à-dire que tous les équipements et installations fonctionnent et les opérateurs selon le nombre prévu, sont présents en simulant l'activité de production. Les essais sont établis selon les modalités de l'utilisateur de la ZAC en intégrant les limites d'exploitation des installations (« worst case »). La qualification de performance d'une ZAC se pratique post-OQ, les éléments à évoquer dans l'ordre d'exécution sont (14,15,18–20):

- Documentation : rédaction et validation du protocole et des procédures
- Mesure de la pression différentielle de l'air
- Mesure de la température et de l'humidité
- Comptage des particules en suspension dans l'air
- Contamination microbiologique des surfaces et de l'air

3.5.6. Requalification

La requalification d'une ZAC s'effectue annuellement et est représentée par les spécifications de l'OQ (ZAC dans les conditions environnementales « au repos ») et PQ (ZAC dans les conditions environnementales « en activité »).

3.6. Validation de procédé

3.6.1. Définition

La Ph.Hélv. 11.3, définit la validation comme une démonstration systématique, documentée et basée sur les risques qu'un procédé donné, utilisant l'équipement et le matériel prévus à cette fin, permet réellement d'obtenir, de manière reproductible, un produit ayant la qualité requise (15).

Différentes validations de procédés peuvent être effectuées: la validation du procédé, la validation du nettoyage, la validation des méthodes d'analyse et la validation des conditions de transport. Seule la validation du procédé sera abordée au chapitre suivant (3.6.2.) (14,18). La validation du procédé s'inscrit après une qualification complète de l'équipement ou du local, voir la figure 10.

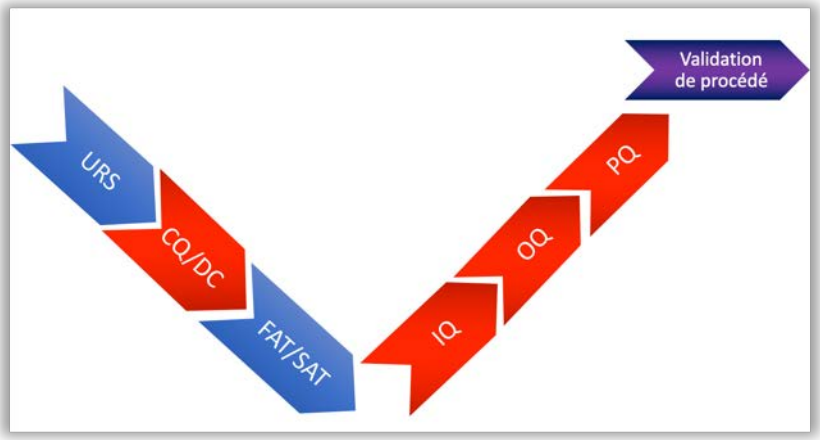


Figure 10: Etapes de qualification et validation de procédé.

3.6.2. Validation d'un procédé de production aseptique (Mediafill)

Les validations de procédés aseptiques appelées également Mediafill test, sont réalisées avec des milieux de culture complexes en vue de simuler le travail dans les conditions aseptiques. La validation par Mediafill permet par exemple, de tester l'asepsie d'un nouveau procédé de production, de tester l'asepsie d'un procédé de production modifiée ou bien encore de valider une production par lot. Dans ce dernier exemple, une validation par Mediafill peut être réalisée en fin de production pour vérifier le montage utilisé ou confirmer que le système employé était bien clos. Ces simulations valident si les opérateurs disposent des compétences et aptitudes spécifiques à la technique de production aseptique. La validation d'un procédé aseptique est généralement pratiquée après la qualification de l'équipement/installation/utilité/système et avant la première production aseptique. La validation est réalisée périodiquement (au minimum 1 fois par année) et lors de chaque modifications significatives de procédés (14,15,19).

La simulation du procédé doit (15,18):

- Indiquer le nombre d'unités fabriquées concordant au volume de production,
- Prendre en considération l'emballage primaire utilisé en routine,
- Reproduire le plus fidèlement possible les procédés de routine de production aseptique
- Inclure les étapes critiques de façon à mimer le « worst case ».

Les milieux de culture sont sélectionnés selon différents critères (14,19):

- **Faible sélectivité**: le milieu est fertile pour un large spectre de microorganismes. La fertilité du milieu choisi doit être testée selon les exigences de la Ph.Eur avec un test de fertilité.
- **Limpide** : le milieu doit être suffisamment translucide pour observer une turbidité.
- **Concentration du milieu de culture**
- **Capacité de filtration stérilisante** : si le procédé aseptique nécessite une filtration stérilisante, le milieu de culture doit traverser le filtre avec le même degré qu'utilisé en production.

Pendant l'étape de la production, l'environnement de production doit être contrôlé avec les plaques de gélose de sédimentation et de gants. Les plaques de gélose sont incubées pendant 7 jours à 20-25°C et ensuite pendant 7 jours à 30-35°C. Après ces délais d'incubation les plaques sont lues. Selon les exigences actuelles, les valeurs-limites de contamination microbienne sous un flux de classe A sont les suivantes : < 1 UFC/plaque, < 1 UFC/gant signifiant < 2 UFC/ paire de gants (15,25). Selon les exigences d'Eudralex applicable dès août 2023 dans les mêmes conditions, aucune contamination doit être présente ni sur les plaques de sédimentation, ni sur les empreintes de gants (14)

Après l'étape de production, les milieux de culture avec son conditionnement primaire sont incubés pendant 14 jours au minimum. Les 7 premiers jours entre 20 à 25°C (pour la croissance des champignons) et les 7 jours suivants entre 30 à 35°C (pour la croissance des bactéries) (14,15,18,19). Après ces délais d'incubation, une comparaison par mirage de l'échantillon est réalisée avec le témoin négatif (absence de trouble) et le témoin positif (présence de trouble). La présence d'un trouble indique une contamination microbienne. A l'inverse, l'absence de trouble, marque l'absence de contamination microbienne. En cas de non-conformité, une analyse complète doit être effectuée et des mesures correctives doivent être prises, sans compter la réitération de la validation.

4. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de l'étude est d'élaborer un plan de continuité d'activité (PCA) des salles blanches à court et moyen terme. La démarche adoptée pour l'élaboration de ce PCA est la démarche simplifiée, c'est-à-dire selon l'élaboration d'un PCA basé sur un scénario spécifique. Le scénario spécifique est une panne de ventilation des salles de classe B. Les solutions trouvées devront également être applicables en cas d'indisponibilité des salles de classe C.

Cette étude sera séparée en 6 parties :

1) Activités essentielles pour la production stérile et aseptique au CHUV.
2) Evaluation de solutions dégradées (tests Mediafill).
3) Etude de faisabilité sur les différentes solutions proposées
4) Rédaction du protocole de qualification opérationnelle et de performance d'une salle d'opération (Salle d'op).
5) Rédaction du protocole de validation du procédé aseptique par Mediafill dans une salle d'op
6) Validation de procédé de fabrication (Mediafill) dans un environnement proche d'une salle d'op.

5. MATERIELS ET METHODE

5.1. Activités essentielles pour la production stérile et aseptique au CHUV

Une cartographie et un état des lieux de la production aseptique et stérile au CHUV ont été réalisés à l'aide des processus et procédures internes de la pharmacie du CHUV. Cette réalisation a permis, à l'aide d'un groupe de travail constitué d'un pharmacien responsable en assurance qualité, un pharmacien responsable de l'unité de production, un pharmacien de production et un pharmacien MAS, d'atteindre les objectifs suivants; identifier les productions essentielles, les éventuelles alternatives et les besoins d'une production stérile ou aseptique cytotoxique et non cytotoxique.

5.2. Tests Mediafill dans des environnements de production différents

Pour évaluer les risques de production aseptique et définir les exigences minimales lors de la mise en place d'un PCA, des tests Mediafill ont été réalisés. Pour chaque environnement de production, 6 poches par jour ont été produites manuellement avec un système clos, répétées sur 3 jours consécutifs (total de 18 poches par environnement). Le contrôle de l'environnement a été réalisé avec une plaque de sédimentation et deux plaques de gants. Les lieux de production ont été les suivants:

1) Hotte chimique (Skan® - Workstation WS-150) avec recirculation partielle de l'air avec un système de filtration intégrant le charbon actif pour les solvants et le filtre H14 pour la rétention particulaire (26). L'environnement immédiat était non classé (en système clos). La hotte chimique est illustrée sous la figure 11.

Figure 11: Hotte chimique dans un environnement immédiat non classé.

2) La hotte à flux laminaire vertical de classe A (Labogene® Scanlaf MARS 1200) avec filtre terminal H14 et une vitesse de l'air entrant de 0.45 m/s (27). L'environnement immédiat était non classé (en système clos). La hotte à flux laminaire vertical est illustré sous la figure 12.

Figure 12: Flux vertical dans un environnement immédiat non classé.

3) Cytobox de classe A (Envair®) à pression négative, avec filtre terminal H14, chambre de transfert de classe D et un flux laminaire vertical avec une vitesse de l'air entrant de 0.4 m/s (28). L'environnement immédiat était non classé (en système clos). Le cytobox est illustré sous la figure 13.

Figure 13: Cytobox dans un environnement immédiat non classé.

Les tests Mediafill ont été produits selon l'instruction en vigueur PHA_IT_8370 « PHAD - Qualification aseptique des opérateurs par MEDIA FILL pour l'ensemble des fabrications ». L'habillage dans les trois lieux a été suivi selon l'instruction en vigueur PHA_IT_8251 « PHAD - Comportements à adopter hors des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) : lavage - désinfection mains et habillage » (habillage pour les activités en BH04 582 et BH05 100B).

Il comprend (voir figure 14):

- Deux paires de gants stériles : la deuxième paire de gant est introduite sous hotte ou flux.
- Une charlotte
- Un masque
- Une blouse stérile

Figure 14: Habillage lors de la réalisation des essais Mediafill dans les environnements différents.

5.2.1. Matériel

Le matériel utilisé pour les différents essais Mediafill est présenté sous le tableau 1.

Tableau 1: Matériel utilisé pour les essais de Mediafill dans les environnements de production non classés.

Matériel	Quantité pour **1 poche**	Quantité pour **6 poches**	Quantité pour **18 poches (J1-3)**
Flacon en verre de TSB 100 mL	1	5	15
Gélose	3	3	9
Seringue 50 mL LL	1	1	3
Seringue 20 mL LL	1	1	3
Seringue 5 mL LL	1	1	3
Seringue 3 mL LL	1	1	3
Aiguille 25G	4	4	12
Flex vide TPN 250 mL	1	6	18
Champ stérile	1	1	3
Take Set	1	5	15

La quantité pour 18 poches représente la quantité nécessaire pour 1 opérateur de produire 6 poches identiques par environnement sur 3 jours consécutifs. Le nombre total de poches produites par opérateur était de 54 poches (18 poches x 3 environnements).

5.2.2. Mode opératoire

Les manipulations ont été effectuées en conditions inhabituelles à haut risque de contaminations microbiologiques (worst-case) permettant d'élargir la garantie de stérilité dans des conditions à risque, tout en représentant la routine de production.

Le plan de travail a été recouvert d'un champ stérile. Le matériel emballé stérilement a été pelé sur le champ stérile. Le matériel non stérile introduit sous le flux laminaire était décontaminé manuellement à l'aide de lingettes alcool à 70% et était déposé sur le champ stérile.

Le mode opératoire s'était déroulé comme suit :

1. Prélever 50 mL de bouillon TSB (flacon de 100 mL) avec 1 seringue de 50 mL.
2. Injecter les 50 mL dans le flex vide.
3. Prélever 3,8 mL de TSB avec une seringue de 5 mL.
4. Injecter les 3,8 mL dans le flex.
5. Prélever 20 mL de TSB avec une seringue de 20 mL.
6. Injecter les 20 mL dans le flex.
7. Prélever 2,2 mL de TSB avec une seringue de 3 mL.

8. Injecter les 2,2 mL dans le flex.
9. Etiqueter le flex.
10. Apporter les poches, les plaques de sédimentation et les empreintes de gants au laboratoire de contrôle qualité pour analyse.

Les préparations selon ce mode opératoire ont été réalisées 6 fois dans la même journée et répétées sur 3 jours consécutifs. La quantité totale de poches produites par lieu de production étaient de 18 poches.

Ces préparations ont été réalisée pour les 3 lieux, par 2 opérateurs différents (1 pharmacien et 1 préparateur en pharmacie). Les critères d'acceptation étaient les suivants : Après incubation 7 jours à 20-25°C et 7 jours à 30-35°C selon les spécification d'Eudralex, aucune contamination ne doit être présente dans les poches de Mediafill. Compte tenu du mode extrêmement dégradé et, dans l'objectif d'être en adéquation avec les nouvelles exigences d'Eudralex applicable dès août 2023, aucune contamination ne doit être présente ni sur les plaques de sédimentation, ni sur les empreintes de gants (14,25).

5.3. Etude de faisabilité

Plusieurs brainstormings ont été organisés pour arriver à ces différentes solutions et un cahier des charges global de l'utilisateur a été rédigé.

Les solutions proposées pour l'étude de faisabilité ont été les suivantes:

1) Bloc opératoire rénové du CHUV avec la capacité d'une ZAC de classe ISO 5 et 7.
2) ZAC de classe C sous forme de container semi-remorque (LSB®).
3) Salles blanches inutilisées des industries (Sincopharm®).
4) Container autonome proposé par Swissteamleader®.
5) Collaboration avec l'armée CH.
6) Dispositif aseptique proposé par l'entreprise Aspida®.
7) Dispositif aseptique proposé par l'entreprise Airinspace®.

L'étude de faisabilité des 7 types de solutions proposées était évaluée sur

- Les exigences réglementaires, sécuritaires, de l'infrastructure et des installations,
- La localisation et proximité des activités adjointes à la fabrication,
- La simplicité de la mise en place,
- Le délai de déploiement,
- Les ressources humaines (notamment la formation) et
- Les ressources financières.

Pour la solution 6 et 7, les dispositifs aseptiques doivent être implémentés dans un local. Les critères obligatoires du local pour installer ces dispositifs aseptiques sont les suivants :

- Dimension minimale de 20 m^2 pour inclure un sas, une zone de production et une hotte à flux laminaire,
- Maîtrise de l'hygrométrie et de la température,
- Surfaces lisses, imperméables, sans rupture et facilement nettoyable,
- Electricité : prises électriques, prises réseaux et lumière,
- Système de sécurité incendie

Suite aux solutions sélectionnées, une étude plus approfondie pourrait être réalisée en incluant la qualification opérationnelle et de performance et la validation du procédé aseptique.

5.4. Protocole pour la qualification opérationnelle d'une salle d'op

Un protocole d'OQ a été rédigé dans le cadre du projet dans l'attente de la disponibilité d'une de ces salles d'opération (Salle d'op) du bloc opératoire rénové (BOR).

5.5. Protocole pour la qualification de performance d'une salle d'op

Un protocole de PQ a été rédigé dans le cadre du projet dans l'attente de la disponibilité d'une de ces salles d'op du bloc opératoire rénové (BOR).

5.6. Protocole pour la validation du procédé par Mediafill dans une salle d'op

Un protocole de validation de procédé aseptique par Mediafill a été rédigé dans le cadre du projet dans l'attente de la disponibilité d'une de ces salles d'op.

5.7. Validation par Mediafill dans un environnement proche d'une salle d'op

La validation du procédé aseptique a été effectuée dans la salle 570, classée et qualifiée C (voir figure 15). Cette salle contient un plafonnier ISO 5 dans un environnement immédiat de classe C / ISO7. La salle 570 possède des caractéristiques similaires à une salle d'opération rénovée à l'exclusion de la présence de rideaux, de passe-plats, le sas du personnel avec un interverrouillage des portes et de la procédure de nettoyage. Les caractéristiques de la salle d'op du BOR et de la salle 570 sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2: Caractéristiques de la salle d'opération du BOR et de la salle 570.

Caractéristiques similaires à une salle blanche	Salle d'op du BOR	Salle C (570)
Débit d'air (Classe A : 0.30-0.45 m/s)	X (≥ 0.25 m/s)	X
Filtres terminaux H14	X	X
Différentiel de pression	X (max jusqu'à 20-25 Pa)	X
Taux de renouvellement de l'air (> 20/h)	X	X
Sens de l'écoulement d'air (de l'int. à l'ext.)	X	X
Plafonnier ISO 5	X	X
Environnement ISO 7	X	X
Environnement classe C		X
Surfaces lisses, imperméable et sans rupture	X	X
Passe-plats		X
Sas du personnel		X
Interverrouillage des portes		X
Procédure de nettoyage	+/-	X

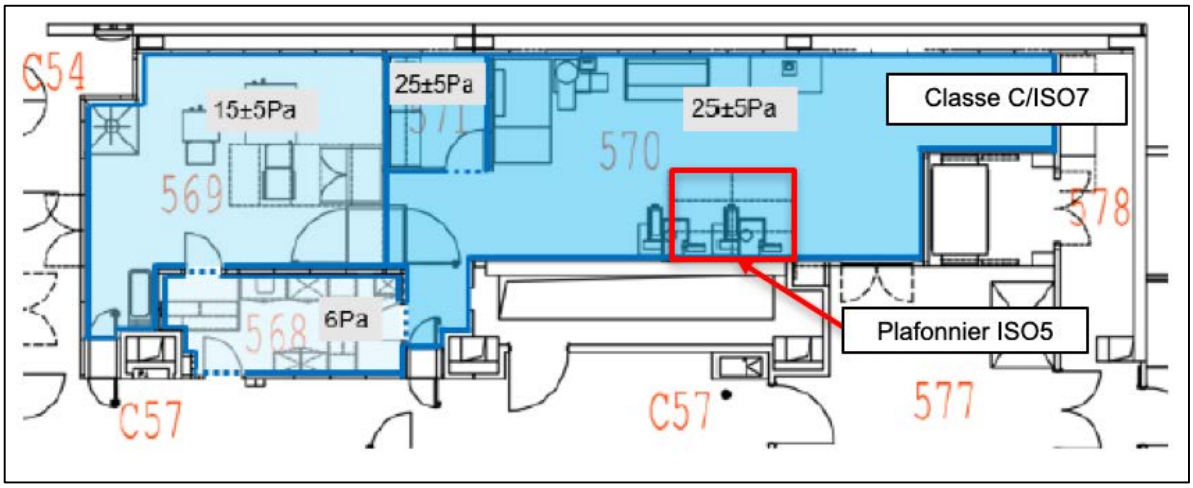


Figure 15: Salle 570 ZAC de classe C

5.7.1. Matériel

Pour valider le procédé de production aseptique par Mediafill avec l'automate Baxter EM2400, deux blocs de production ont été effectués sur une durée de deux fois 5 jours pour simuler deux semaines de production avec une pause le weekend. Pour simuler la routine de production parentérale au CHUV, six poches identiques de nutrition parentérale (poche test) ont été produites par jour, répétées sur une durée de 10 jours (total de 60 poches). Les deux blocs de production ont été réalisés selon le tableau 3.

Tableau 3: La réalisation des deux blocs de production.

Jours de production (Jn)	**Bloc de production 1** [nombre de poches]	**Bloc de production 2** [nombre de poches]
J1	6	6
J2	6	6
J3	6	6
J4	6	6
J5	6	6
Quantité totale de poches par bloc de production	30	30
Quantité totale de poches cumulée	**60**	

Le matériel employé pour la validation Mediafill était le suivant (tableau 4) :

Tableau 4: Le matériel employé pour la validation de procédé avec l'automate Baxter EM2400.

Matériel	Bloc de production 1	Bloc de production 2	Quantité totale
Flacons en verre de TSB 100 mL	8	8	16
Flacons en verre de TSB 1000 mL	3	3	6
NaCl 0.9% Flacons de 250 mL	4	4	8
Marguerite	1	1	2
Tubulures (Ref : H938175)	5	5	10
Tubulures (Ref : H938173)	3	3	6
Géloses	15	15	30
Flex vide EVA TPN 250 mL	30 (+2)	30 (+2)	60 (+ 4)
Champs stériles	5	5	10

Au total, quatre poches supplémentaires ont été servies pour la purge et la calibration de la balance de l'automate Baxter EM2400.

5.7.2. Mode opératoire

Pour la méthode, la réalisation des poches de Mediafill a été effectuée selon l'instruction en vigueur PHA_IT_8370 « PHAD - Qualification aseptique des opérateurs par MEDIA FILL pour l'ensemble des fabrications ». L'habillage pour la validation de procédé est réalisé selon l'instruction en vigueur : "PHA_IT_8227 *PHAD - Comportements à adopter et gestion des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) : lavage - désinfection mains et habillage* ». La tenue complète pour rentrer en zone de production se trouve sous la figure 16 et comporte :

- Une charlotte
- Un masque
- Une combinaison stérile
- Une paire de surchaussures
- Une paire de gants (la deuxième paire de gants est introduite dans la zone de travail sous le plafonnier)

Figure 16: Habillage pour la salle 570 (classe C/ISO 7) tiré de l'instruction PHA_IT_8227.

Les manipulations ont été effectuées en conditions inhabituelles à haut risque de contaminations microbiologiques (worst-case) permettant d'élargir la garantie de stérilité dans ces conditions à risque, tout en représentant la routine de production. Le plan de travail a été recouvert d'un champ stérile. Le matériel emballé stérilement a été pelé sur le champ stérile. Le matériel non stérile introduit sous le flux laminaire a été décontaminé manuellement à l'aide de lingettes alcool à 70% et déposé sur le champ stérile.

Le protocole de production pour les essais Mediafill a été le même que pour la poche test. Ces poches test sont produites en routine, pour valider le montage de l'automate Baxter EM2400. Ces poches sont ensuite chimiquement et microbiologiquement contrôlées au laboratoire de contrôle qualité. Le protocole de la poche test est présenté sous la figure 17.

Type de patient : Enfant
Voie : Intraveineux
Posologie :
Mode de conservation : Conserver entre 2°C et 8°C
Conditions de transport :

Préparation prioritaire
Coefficient de perte: 0 %
Durée de conservation: 8 Heures Jours Mois
DLUAO : 24 Heures Jours Mois

Présentations : Poche TPN 250 mL : Poche TPN 250 mL

	Abrégé	Libellé	Qté	Unité			
Articles de conditionnement	Poche TPN 250 mL	Poche TPN 250 mL	1	u			
Formulation					QSP	M. totale	V. total
	Glucosteril 70%	Glucosteril 70% 500 mL	7.1	mL	NON	8.9169 g	7.1 mL
	Sodium Chlorure 10%	Sodium Chlorure 10% CHUV 500 mL	0.5	mL	NON	0.533 g	0.5 mL
	Potassium chlorure	Potassium chlorure 7.45% CHUV 200 mL	0.3	mL	NON	0.3127 g	0.3 mL
	Calcium glubionate 10	Calcium glubionate 10 % 100 mL	6.3	mL	NON	6.586 g	6.3 mL
	Magnesium sulfate	Magnesium Sulfate 10% CHUV 250 mL	2.5	mL	NON	2.6158 g	2.5 mL
	Eau stérile Bichsel	Eau PPI Bichsel	83.3	mL	NON	83.3 g	83.3 mL
Contrôle poids	Contrôle poids poche	Contrôler le poids de la poche	1	u			
Contrôles	Contrôle production	Contrôler la production	1	u			
Contrôle analyse	Joindre excel	Joindre la grille excel de calcul TPN	1	u			

Figure 17: Protocole de la poche test.

Pour la réalisation des poches Mediafill, les flacons de Glucosteril 70% 500 mL, de Sodium chlorure 10% CHUV 500 mL, de Potassium chlorure 7.45% CHUV 200 mL, de Calcium glubionate 10% 100 mL et de Magnésium sulfate 10% CHUV 250 mL sont remplacés par des flacons de bouillon TSB 100 mL et la poche d'eau PPI Bichsel de 3000 mL est remplacée par un flacon de bouillon TSB de 1000 mL. Les flacons de Glycophos CHUV 100 mL, de Peditrace CHUV 100 mL et de l'Aminoven 10% 1000 mL ont été remplacés par du NaCl 0.9% 250 mL.

La production a été réalisée selon l'instruction PHA_IT_8216 « FAB9 - Réalisation d'une nutrition parentérale ». Le montage est présenté sous la figure 18.

Figure 18: Montage de l'automate Baxter EM2400 sous le plafonnier de la salle 570.

Deux blocs de production ont été réalisés. Un bloc de production correspond à la réalisation de 6 poches dans la même journée et répété sur 5 jours consécutifs avec une pause le weekend. La quantité totale de jours de production est de 10 jours. La quantité totale de poches produites pour les deux blocs de production est de 60 poches.

Les poches et les plaques sont envoyées au laboratoire de contrôle qualité du CHUV pour analyse. Les critères d'acceptation sont les suivants : Après incubation 7 jours à 20-25°C et 7 jours à 30-35°C selon les spécifications d'Eudralex, aucune contamination ne doit être présente dans les poches de Mediafill. Selon les exigences actuelles, il faut : < 1 UFC/plaque et < 1 UFC/gant signifiant < 2 UFC/ paire de gants (25). A noter que selon les exigences d'Eudralex applicable dès août 2023, aucune contamination doit être présente ni sur les plaques de sédimentation, ni sur les empreintes de gants (14).

6. RESULTATS

6.1. Activités essentielles pour la production aseptique et stérile au CHUV

Le tableau 5 ci-dessous illustre toutes les activités essentielles et non essentielles des productions par lot stériles non cytotoxiques et cytotoxiques réalisées dans une ZAC de classe B et C à la pharmacie hospitalière du CHUV. Le recensement des activités essentielles et non essentielles a été établi à l'aide d'un groupe de travail constitué d'un pharmacien de production, du pharmacien responsable de l'unite de production, de la pharmacienne responsable de l'assurance qualité et d'une pharmacienne MAS. Les critères qui ont permis de définir les productions essentielles ou non essentielles sont les suivants :

1) L'urgence du traitement influençant la survie du patient.
2) L'absence d'équivalence ou d'alternative suffisamment proche du médicament produits à la pharmacie du CHUV.
3) La dangerosité du principe actif.
4) Le risque d'erreur de le produire à l'étage.

De manière générale, la quantité de stock minimum à la logistique pharmaceutique doit garantir 3 mois d'approvisionnement car le délai de livraison est de 2-3 mois. Lorsqu'une commande est exécutée et réceptionnée la quantité de stock est d'environ (8-)9 mois (si la date de péremption est de 12 mois).

Tableau 5: Activités essentielles et non essentielles des préparations aseptiques et stériles, cytotoxiques et non cytotoxiques.

Activités des préparations aseptiques et stériles, cytotoxiques et non cytotoxiques – **Production par lot**	Essentielles	Non essentielles	Délai de conservation	Délai de rupture acceptable	Complément d'information et Alternative
Aliped CHUV sol perf 1 flex 100 ml		X	12 mois	2-9 mois	➢ TPN à la carte ➢ **Nutriflex NeoPeri** Bbraun (29)
Bleu de toluidine CHUV - 10 mg/ml - 10 ml		X	12 mois	2-9 mois	Détection cancer sphère ORL (30). Autre alternative de diagnostic ? **Pas une production essentielle** lors de l'activation d'une PCA.
Calcium chlorure CHUV sol inj 88,2 mg/ml 10 amp 5 ml		X	12 mois	2-9 mois	**Calcium Gluconate Braun - solution inj - 10%** (GT-MRF 12.21) (31)
Chlorhexidine aqueuse CHUV sol – 0.05% - 500 mL		X	12 mois	2-9 mois	Désinfection des greffes de kératinocytes et des greffes du visage et désinfection du méat urinaire avant la pose d'une sonde vésicale (32,33) Utilisation de **Chlorhexidine Aqueuse Bichsel - solution - 0.1%** à diluer

Chlorhexidine aqueuse CHUV sol - 2% - 100 mL		X	12 mois	2-9 mois	**Chlorhexidin Lös steril 2% Fl PP 250mL -** Inst. Für Spitalpharmazie, Inselspital Bern (34)
Clonidine Intrathécale CHUV sol inj 1.2 mg/ml 1 amp 5 ml	X		12 mois	2-9 mois	Préparation magistrale
CTAB CHUV sol 0.100% 1 flac 1000 ml		X	12 mois	2-9 mois	Activité scolicide : NaCl hypertonique à 20 % (**Sodium Chlorure Sintetica - conc pour perf - 20 %**) ou Ethanol à 95% (**Ethanol Stérile Bichsel - solution inj -96 %** ou **Alkohol-Konz 95% BBraun amp 20 mL**) (35,36)
Cuivre 0.4 mg/ml 10 amp 5 mL	X		12 mois	2-9 mois	Cuivre pour les grands brûlés. - Possibilité de produire des capsules per os à adapter avec la biodisponibilité et dosage. - Consommation annuelle : 9 ampoules passage en PM sous forme de flacon ?
Eléments traces CHUV - solution perf - 100 mL		X	12 mois	2-9 mois	Pas d'alternative mais pas essentielle et non urgent.
Fentanyl CHUV 500 mcg/mL - 5 mL - 10 amp	X		12 mois	2-9 mois	- Production qu'on sous-traite pour d'autres établissements. - Produire dans un autre contenant ? - Utilisation de nombreuses ampoules de **FENTANYL Sintetica sol inj 0.5 mg/10ml – 10 amp** ? (37)
Glucose CHUV - 12.5% - 250 mL		X	12 mois	2-9 mois	- **Glucose Inf Lös 12.5% Btl PP 250 mL -** Inst. Für Spitalpharmazie, Inselspital Bern (34) - **Glucose Braun - solution perf - 20 %** avec dilution pour 12.5% (38)
Glutaraldehyde stérile CHUV sol 0.6% 1 fio 20 ml	X		12 mois	2-9 mois	Pour les greffes cardiaques.
Glycophos - 100 mL (PDI)		X	12 mois	2-9 mois	**Glycophos - solution perf amp 20 mL (39)**. Pour les TPN : possibilité de remplir des seringues de 50 mL et fixer à l'automate Baxter EM2400
Inuline CHUV 25 mg/mL - 50 mL		X	6 mois	2-3 mois	D'autres analyses existent. Non essentielle.
Lidocaine dans Nu-gel CHUV gel 2% 1 ser 10 ml		X	12 mois	2-9 mois	**Lidocain 2% Gel 10g 1 Stk -** Inst. Für Spitalpharmazie, KS Graubünden (34)
Lidocaine rose CHUV sol 4% 1 flac 20 mL		X	12 mois	2-9 mois	**Lidocain 4% f. Bronchosk. Amp 30 mL 1 Stk -** Inst. Für Spitalpharmazie, KS Graubünden (34)

Magnésium sulfate CHUV sol perf - 40 mg/ml - 100 ml		X	12 mois	2-9 mois	**Magnesiumsulfat 4g/100 mL NaCl 0.9% Btl -** Inst. Für Spitalpharmazie, Inselspital Bern (34)
Magnésium sulfate CHUV sol perf - 48 mg/ml - 500 ml		X	12 mois	2-9 mois	**Magnesiumsulfat 24g/500 mL NaCl 0.9% Btl -** Inst. Für Spitalpharmazie, Inselspital Bern (34)
Magnésium sulfate CHUV sol perf 100 mg/mL (10%) 1 flac perf 250 mL		X	12 mois	2-9 mois	**Magnesium KA 0.4 mmol/mL vial 40 mL -** Kantonsapotheke Zürich (34)
Melphalan CHUV sol inj - 200 mcg/mL - 1 mL	X		3 mois	1-2 mois	Produits cytostatiques centralisés à la pharmacie
Méthylcellulose stérile 0,5% (5mg/ml) 1 flac 1000 ml		X	12 mois	2-9 mois	Solution utilisée lors d'examen radiodiagnostique (entéroclyse) Introduit dans l'estomac au moyen d'une sonde (40). **Non nécessaire d'être stérile en théorie.** La stérilité garantie une date de péremption plus longue car pas de conservateur. Consommation en 2 ans : 6 flacons possibilité passage **PM si nécessaire ou alternative observationnelle** ?
Midazolam (Dormicum) NF CHUV SOL 1 mg 10 Unidoses 0.2 ml	X		12 mois	2-9 mois	- Pour les crises d'épilepsie en application nasale avec embout MAB. Consommation en 1 an : 20 flacons possibilité passage en PM ? - **Midazolam Nasenspray** 4.5 mg/mL 5 mL - Inst. Für Spitalpharmazie, Inselspital Bern? (34)
Peditrace - 100 mL		X	12 mois	2-9 mois	**Peditrace – conc pour perf amp 10 mL (41)**. Pour les TPN : possibilité de remplir des seringues de 50 mL et fixer à l'automate Baxter EM2400
Phényl-mydriaticum CHUV collyre 1 flac 10 ml		X	6 mois	3-4 mois	**Mydriasert - insert ophtalmique** (Chaque insert ophtalmique contient 0,28 mg de tropicamide et 5,4 mg de chlorhydrate de phényléphrine. (42) **Tropicamide SDU** collyre 0.500% 20 Unidose(s) 0.400 mL (GT-MRF 10.2022) (43)
Potassium chlorure CHUV sol 7.45% 1 flac 200 ml		X	12 mois	2-9 mois	**Kaliumchlorid 7.5% Lös o.Z. 100 mL 1 Stk -** Inst. Für Spitalpharmazie, KS Graubünden (34)
Sodium benzoate CHUV sol perf 100 mg/mL 1 flac 100 mL		X	12 mois	2-9 mois	Maladie métabolique : Hyperammoniémie (44). - Consommation en 1 an : 30 flacons possibilité passage PM ?

					- **Natriumbenzoat 100 mg/mL injection KA 50 mL** – Kantonsapotheke Zürich (34)
Sodium chlorure 0.9% sol inj 24 mL		X	12 mois	2-9 mois	Utilisation dans les kits pour l'endoscopie (estomac): injection 1 mL d'adrénaline dans le flacon contenant 24 mL NaCl 0.9% **Sodium chlorure 0.9% sol inj** avec un volume supérieur à 24 mL
Sodium chlorure CHUV sol perf - 7.5% - 100 ml		X	12 mois	2-9 mois	**NaCl inf Lös 7.5% Hyperton Btl PP 250 mL -** Inst. Für Spitalpharmazie, Inselspital Bern (34)
Sodium chlorure CHUV sol perf 10% 1 flac 500 ml		X	12 mois	2-9 mois	**Sodium Chlorure Sintetica - conc pour perf - 20 % amp 10 mL** à diluer à l'étage ? (45)
Sodium chlorure CHUV sol perf 3% 1 fio 250 ml		X	12 mois	2-9 mois	Notamment essentielle pour les productions de cytostatiques (ex : Melphalan) - **NaCl KA InfLös 3% Fl 150 mL** Kantonsapotheke Zürich (34)
Sodium lactate 1283 mmol/l 240 mOsmol/L sol inj 100 mL		X	12 mois	2-9 mois	Indication : Traitement de l'hypertension intracrânienne chez le traumatisés crâniens sèvères (46). - **NaCl 7.5% CHUV sol. Perf.** 100 mL (voir sodium chlorure CHUV – 7.5% - 100 mL) (46,47)
Sodium thiosulfate sol perf 150 mg/ml 1 flac perf 100 ml	X		12 mois	2-9 mois	Antidote employé pur - Selon Toxzentrum : **Thiosulfate de sodium 10 % - 10 g/100 mL Köhler** (48)
Tampon PBS KCL stérile avec rouge phénol - 500 mL	X		12 mois	-	Nécessaire pour le centre de production cellulaire pour les grands brûlés.
Tham 0,3 M PH 8,6 Néonat CHUV - 50 mL	X		12 mois	2-9 mois	- Acidose métabolique sévère chez un patient instable sous ventilation mécanique en Néonatologie. - **Tham-Köhler 3M - solution perf - 3 mmol/mL** à diluer dans le service ? (49)
Vaseline blanche stérile ong pot 50g		X	12 mois	2-9 mois	**VASELINE STERILISEE COOPER tube de 20 g** (FR) (50)
Vaseline blanche stérilisée CHUV ong - 5g		X	12 mois	2-9 mois	**VASELINE STERILISEE COOPER tube de 20 g** (FR) (50)

Le tableau 6 ci-dessous illustre toutes les activités essentielles et non essentielles des préparations aseptiques non cytotoxiques et cytotoxiques réalisées dans une ZAC de classe B et C.

Tableau 6: Activités essentielles et non essentielles des préparations aseptiques cytotoxiques et non cytotoxiques

Activités des préparations aseptiques non cytotoxiques – **Préparations magistrales**	Essentielles	Non essentielles	Alternative
Nutritions parentérales de néonatologie et de pédiatrie	X		
Nutritions parentérales grands brûlés à la carte	X		
Dilution et reconditionnement Clexane® (Enoxaparine) pour la néonatologie		X	Dilution à l'étage
Cassettes d'antibiotiques (céftazidime, méropénem, pipéracilline/tazobactam)		X	Poche de perfusion à l'étage
Solution Clagett (gentamicine, polymyxine et néomycine)	X		
Anticorps monoclonaux non employés en chimiothérapie (sotrovimab, eculizumab, etc.)		X	Réalisation des anticorps non associés à un protocole chimio thérapeutique possibles à l'étage
Etudes cliniques aseptiques non cytotoxiques et cytotoxiques		X	Pas une priorité lors d'un PCA
Pompe de ropivacaïne		X	Production dans le bloc opératoire
Préparations pour les maladies métaboliques (alpha alglucosidase, cuivre histidine)	X		
Aliquots allergisants (PEG, produits de contraste, vaccins, etc)		X	Pas une priorité lors d'un PCA
Intratéchale de baclofène	X		
Mafénide (Sulfamylon®)	X		
Cassettes et poches d'opioïde pour les soins palliatifs		X	Poche de perfusion à l'étage
Situations exceptionnelles (Patient avec besoins particuliers, rupture d'approvisionnement de médicaments, etc.)	X		
Préparations magistrales de cytostatiques	X		

6.2. Tests Mediafill dans des environnements différents

Des tests Mediafill de production manuelle de nutrition parentérale ont été effectués dans 3 différents lieux, les résultats obtenus sont présentés sous le tableau 7. Les germes identifiés sont des germes de la flore cutanée sauf un germe qui est pathogène : *Aspergillus fumigatus gr.*

Tableau 7: Résultats des contamination des tests Mediafill dans les environnements différents.

Mediafill	**Spécifications**	**Jn**	Hotte chimique **dans un environnement non classé**		Hotte à flux laminaire vertical **dans un environnement non classé**		Cytobox **dans un environnement non classé**	
			Pharmacien	**Préparateur**	**Pharmacien**	**Préparateur**	**Pharmacien**	**Préparateur**
Poches **Mediafill [nombre de poches contaminées]**	0	J1	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
		J2	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
		J3	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Plaques de sédimentation **[contamination en UFC]**	0	J1	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
		J2	0 UFC	**1 UFC** *Micrococcus luteus*	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
		J3	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
Plaques de gants **[contamination en UFC]**	0	J1	0 UFC	0 UFC	0 UFC	**1 UFC** *Staphyloccocuse warneri*	0 UFC	**1 UFC** ***Aspergillus fumigatus gr.***
		J2	0 UFC	**1 UFC** *Micrococcus luteus*	0 UFC	0 UFC	0 UFC	**1 UFC** *Aspergillus fischeri*
		J3	0 UFC	**3 UFC** *Micrococcus luteus*	0 UFC	0 UFC	0 UFC	**1 UFC** *Bacillus pumilus*

6.3. Etude de faisabilité

Le cahier des charges global de l'utilisateur se trouve en annexe 1. Le tableau de synthèse des solutions proposées pour la mise en place d'un PCA des salles blanches est présenté sous le tableau 8.

Tableau 8: Tableau de synthèse des solutions proposées pour la mise en place d'un PCA des salles blanches.

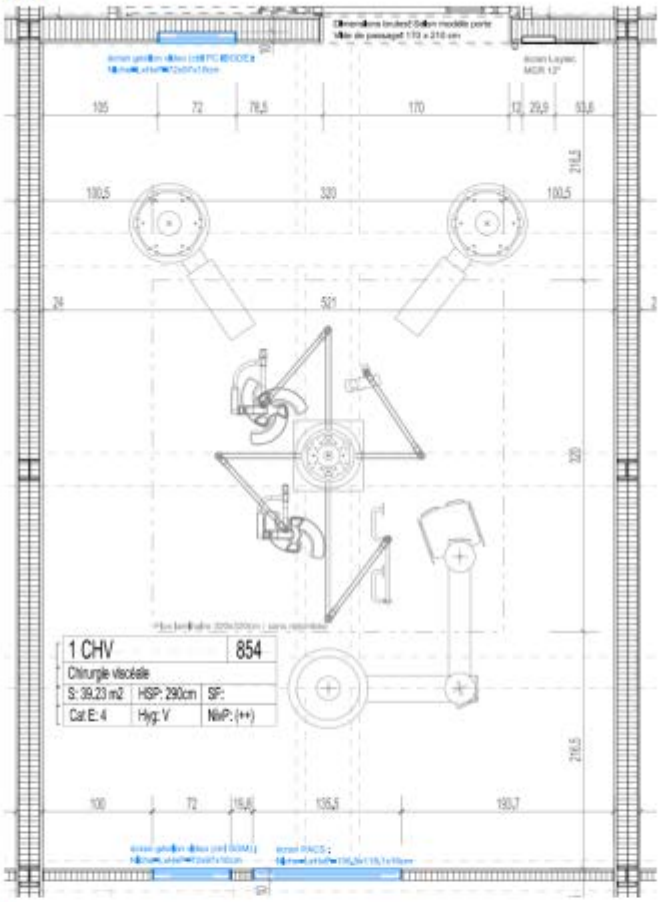
Solutions proposées	Caractéristiques principales	Délai de déploiement	Coût	Solution abandonnée ?	Cause de l'abandon et/ou information complémentaire
Bloc opératoire du CHUV	**Similaires à une salle blanche de classe C** à l'exception du contrôle microbiologique, du nettoyage et de la désinfection	Selon disponibilité et qualification environ 1-2 semaines	NA	Non	Si disponibilité : essais de qualifications et de validation à réaliser
Containers salles blanches (LSB®)	Containers de salles blanches de **classe C en location**.	Selon disponibilité container en location environ 1 mois	> 25k CHF	Non	Contraintes logistiques et de coût à prendre en considération
Salles blanches industrielles inutilisées (Sincopharm®)	Salles blanches de **classe C à Moudon** qui ne sont plus utilisées car ne correspondent plus aux exigences réglementaires. Les essais de surveillance particulaires et microbiologiques sont conformes.	Selon disponibilité et qualification environ 2-3 semaines	Pas encore chiffré	Non	Contraintes de la livraison, les coûts de location pas encore chiffré et de la qualification à effectuer
Container autonome (Swssteamleader®)	Système complètement **autonome** en électricité et en eau utilisant des **technologies innovantes**.	-	> 1 million	Oui	Technologie très puissante et coûteuse pour un PCA de salles blanches
Armée suisse	Possède une **centrale de stérilisation mobile de classe D**. et des salles blanches de classe C dans les locaux à Berne.	-	NA	Non	Disponibilité uniquement dès 2023
Aspida®	Dispositif aseptique **déployable** ISO7 même ISO5 au repos garanti	Délai de construction 4-6 mois et délai de déploiement 24h	> 90k CHF	Non	Prototype au CHUV prévu pour premier trimestre 2023
Airinspace®	Dispositif aseptique **à demeure** ISO7 au repos garanti	Délai de construction 10 semaines et délai de déploiement 4-5 jours	> 60k CHF	Oui	Dispositif à demeure, solide et non démontable.

6.3.1. Bloc opératoire rénové du CHUV

Le bloc opératoire du CHUV est en pleine rénovation comprenant 16 salles d'opération théoriquement équivalentes. Les caractéristiques d'une salle d'opération du bloc opératoire rénové (BOR) et ses dimensions sont présentées sous la figure 19.

6 Caractéristiques de la salle d'opération SOP 1 854

6.1 Plan du local



6.2 Dimensions

Libellés	Valeurs
Longueur	7.53 m
Largeur	5.21 m
Hauteur	2.90 m
Surface	39.23 m²
Volume	113.77 m³
Longueur et largeur du plafond soufflant	3.2 m x 3.2 m
Surface active zone centrale haute vitesse	0.66 m²
Surface active zone médiane moyenne vitesse	1.98 m²
Surface active zone périphérique basse vitesse	5.29 m²
Surface active totale	7.94 m²

Figure 19: Caractéristiques et dimensions de la salle d'opération salle d'op 1 854.

Seize monoblocs assurent le renouvellement d'air des salles d'opération (salle d'op). La diffusion est assurée par un flux laminaire de débit 8'800 m^3/h (avec un débit d'air à ≥ 25 m/s) et équipée de filtres terminaux H14. La reprise est assurée par des grilles avec filtre M5. Le monobloc fonctionne en recyclage et une adjonction de 1'000 m^3/h d'air neuf est réalisée dans la galerie technique. La pulsion d'air du sas est de 800 m^3/h. Un réseau de vapeur alimente

21 humidificateurs de façon à humidifier jusqu'à 30% l'air pulsé en sortie de monobloc. La mesure est faite via une sonde située sur la reprise.

Toutes les salle d'op ont théoriquement la même attente en performance répondant aux essais selon SICC VA-105 plus particulièrement SICC VA-105 CV1a (51). Les essais de ce dernier permettent de répondre à des exigences plus élevées. Ce sont des salles d'opération à haut degré aseptique, avec un flux laminaire vertical assurant une zone de protection. Ces exigences permettent une certaines flexibilités et polyvalences des salles en cas de besoin. Des essais de comptage de particules en suspension sont exigés pour les salles d'opération. L'environnement est classé en ISO 7 en repos et le centre où est situé la table d'opération est classé en ISO 5 en repos. Les deux zones classées sont délimitées au sol.

De manière générale, l'exigence de nettoyage/désinfection d'une salle d'opération est moindre que celle d'une salle blanche. Entre deux opérations, tous les éléments mobiles, toutes les surfaces potentiellement touchées, de même que le sol de la zone sous flux sont nettoyés et désinfectés. Si d'autres surfaces ne sont pas souillées, elles ne seront pas traitées. Cependant en fin de journée, toutes les surfaces, tous les équipements ainsi que les murs sont nettoyés et désinfectés

Les différences principales entre un ISO 7 et une salle blanche de classe C sont le contrôle microbiologique de l'environnement, le nettoyage et la désinfection des locaux.

Le plan technique d'une salle d'op et son traitement de l'air est présenté sous la figure 20.

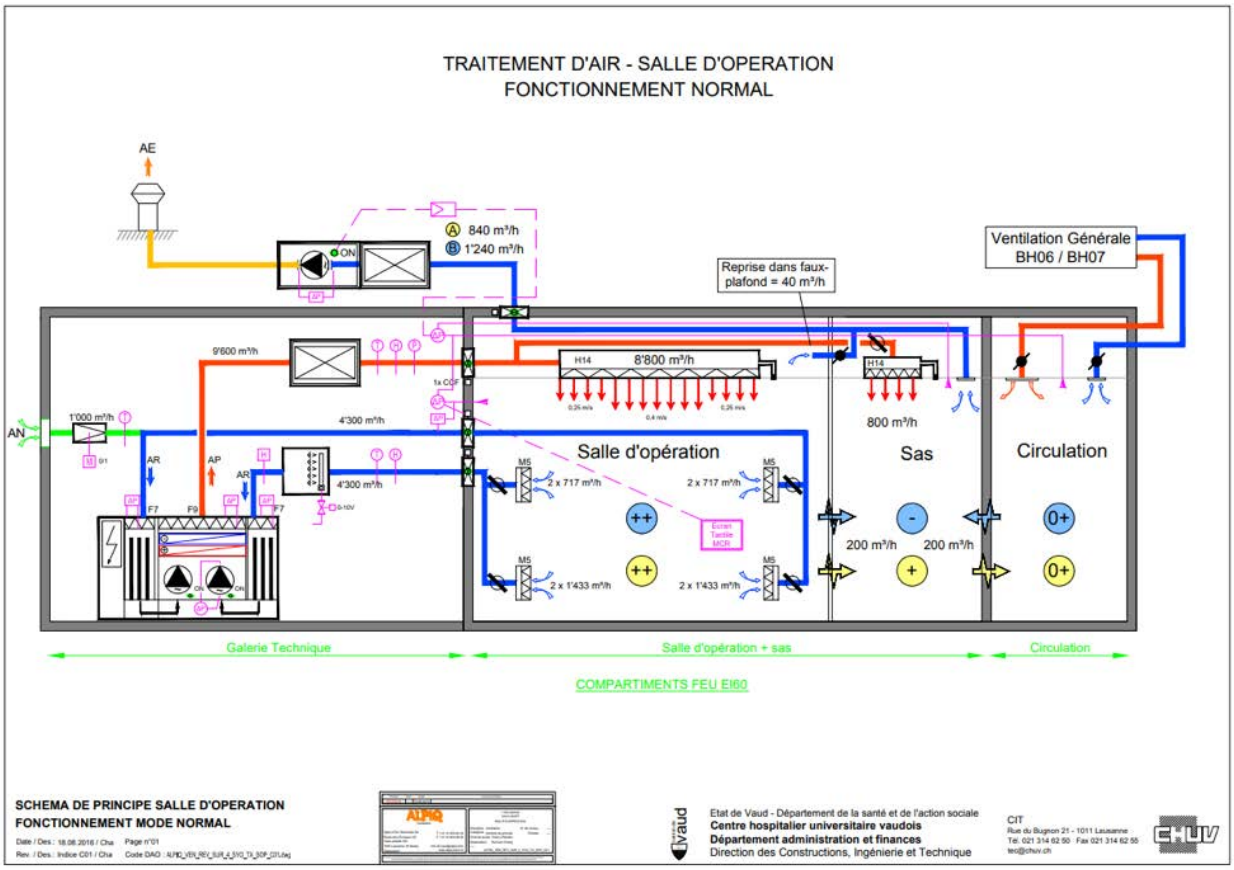


Figure 20: Plan technique et traitement de l'air d'une salle d'opération en fonctionnement normal.

Les spécifications et les statuts de conformité des différents tests de qualification SICC VA-105 pour les salle d'op sont présentés sous la figure 21.

5 Statuts de conformité des différents tests de qualification SICC VA-105

Test ID	Qualifications techniques	Critère de conformité attendu	Valeur de mesure obtenue	Statut de conformité
1	Test d'intégrité des filtres terminaux H14	≤ 0.01 %	0.0093 %	CONFORME
2	Débit d'air neuf	≥ 800 m³/h	1'009 m³/h	CONFORME
3_a	Débit de pulsion	≥ 8'800 m³/h	9'055 m³/h	CONFORME
3_b	Débit de reprise	Pour information	-8'652 m³/h	POUR INFORMATION
4_a	Sens des écoulements d'air SOP -> SAS (Aseptique)	SOP -> SAS	SOP -> SAS	CONFORME
4_b	Différentiel de pression entre SOP -> SAS (Septique)	SOP -> SAS	SOP -> SAS	CONFORME
4_c	Sens des écoulements d'air SAS -> Couloir (Aseptique)	SAS -> Couloir	SAS -> couloir	CONFORME
4_d	Sens des écoulements d'air Couloir -> SAS (Septique)	Couloir -> SAS	Couloir -> SAS	CONFORME
5_a	Différentiel de pression entre SOP et SAS (Aseptique)	≥ +15 Pa	16.7 Pa	CONFORME
5_b	Différentiel de pression entre SAS et Couloir (Aseptique)	≥ +5 Pa	5.9 Pa	CONFORME
5_c	Différentiel de pression entre SOP et SAS (Septique)	≥ +15 Pa	19.8 Pa	CONFORME
5_d	Différentiel de pression entre SAS et Couloir (Septique)	≤ -5 Pa	-5.9 Pa	CONFORME
6	Température de l'air pulsé (96pts de mesure)	Moyenne ≥ 18°C et ≤ 24°C T // Ecart à la moyenne ≥ -1°C et ≤ 1°C T	19.3°C // -0.40 °C	CONFORME
7	Vitesse moyenne d'air pulsé (96pts de mesure)	≥ 0.25 m/s	0.32 m/s	CONFORME
8	Sous température ambiance - pulsion	~ 1 °C	0.82 °C	CONFORME
9	Pression acoustique	≤ 48 dB(A)	47.8 dB(A)	CONFORME
10_a	Classe particulaire sous FFT "au repos"	≤ ISO 5	> ISO 5	CONFORME
10_b	Classe particulaire hors FFT "au repos"	≤ ISO 7	ISO 7	CONFORME
11_a	Effet de protection charges externes avec scialytique (21°C)	≥ 2	3.7	CONFORME
11_b	Effet de protection charges externes sans scialytique (21°C)	≥ 4	4.1	CONFORME
12_a	Effet de protection charges internes avec scialytique (21°C)	≥ 2	2.0	CONFORME
12_b	Effet de protection charges internes sans scialytique (21°C)	≥ 4	4.3	CONFORME

Figure 21: Statuts de conformité des différents tests de qualification SICC VA-105.

Une salle d'op du BOR comprend deux modes de fonctionnement présentés sous la figure 22:

- Un mode occupé représentant le fonctionnement usuel de la salle d'op également appelé le mode septique.
- Un mode inoccupé dans lequel les débits d'air sont réduits de moitié. Ce mode est également appelé le mode aseptique

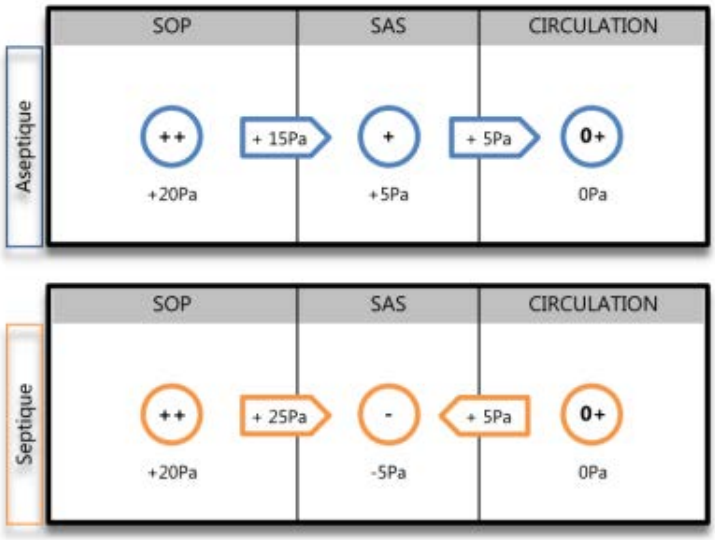


Figure 22: Les 2 modes de ventilation d'une salle d'op du bloc opératoire rénové du CHUV.

La mesure des pressions est assurée par 3 sondes de pression situées dans la galerie technique (figure 20). Le différentiel de pression des salle d'op ne peuvent pas atteindre le différentiel de pression exigé par les Bonnes Pratiques de Fabrication (pour une classe B, différentiel de pression de 45 Pa est visé). Le différentiel de pression dans les salle d'op pourrait être au maximum de 20-25 Pa car, au-delà, la quantité d'air neuf serait limitée. Eventuellement, un dispositif aseptique pourrait être mis en place pour atteindre les objectifs de différentiel de pression d'une salle blanche de classe B.

6.3.2. Containers de salles blanches

Une des solutions modulaires possibles est le container de salle blanche. L'entreprise appelée la salle blanche® (LSB®) proposent des unités modulaires de zones de classe C (ISO 7) en location illustrées sous la figure 23 (52). Elles sont généralement employées pour les productions aseptiques cytotoxiques (en dépression). Il est nécessaire de fournir de l'électricité et de l'eau pour ce genre de container (ils ne sont pas autonomes). Pour la mise en place, il faut compter un délai de 1 mois dès la réservation confirmée du container comprenant également des essais de qualification (notamment comptage des particules en suspension et biocontamination). Il faut compter 1 mois pour planifier le retrait du container sur site.

Un lave main et des vestiaires sont proposés à l'entrée du container. Des flux laminaires peuvent être mise en location avec les unités modulaires mais en général, le client doit déplacer ces propres équipements. Les filtres terminaux H14, le différentiel de pression et le traitement de l'air sont équivalentes aux salles blanches traditionnelles. Ces unités modulaires contiennent : un sas personnel, un passe-plat pour les matières premières, un passe-plat pour les produits finis et un passe-plat pour les déchets. Les flux matières premières, personnel, produits finis et déchet sont complètement séparés. Compte tenu de la formation pour l'emploi de ces containers, le personnel LSB se déplace pour former les opérateurs.

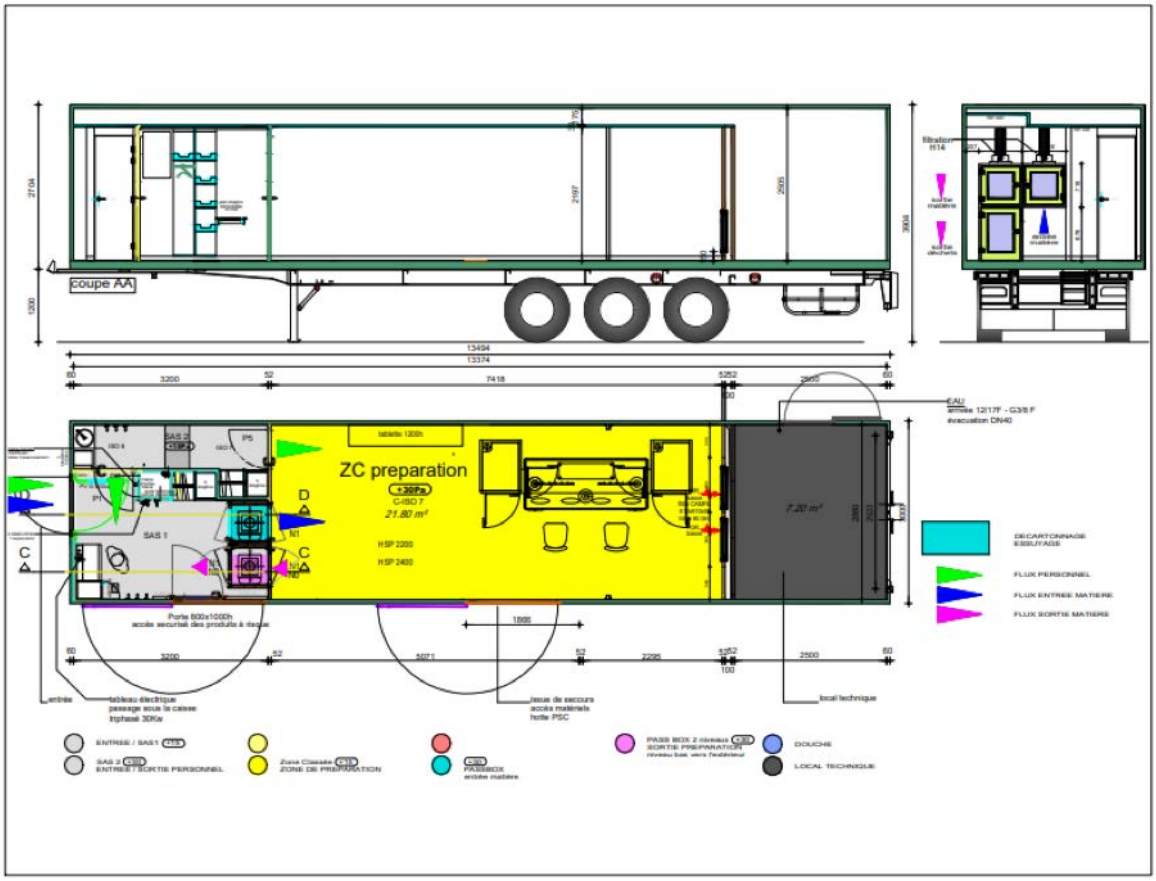
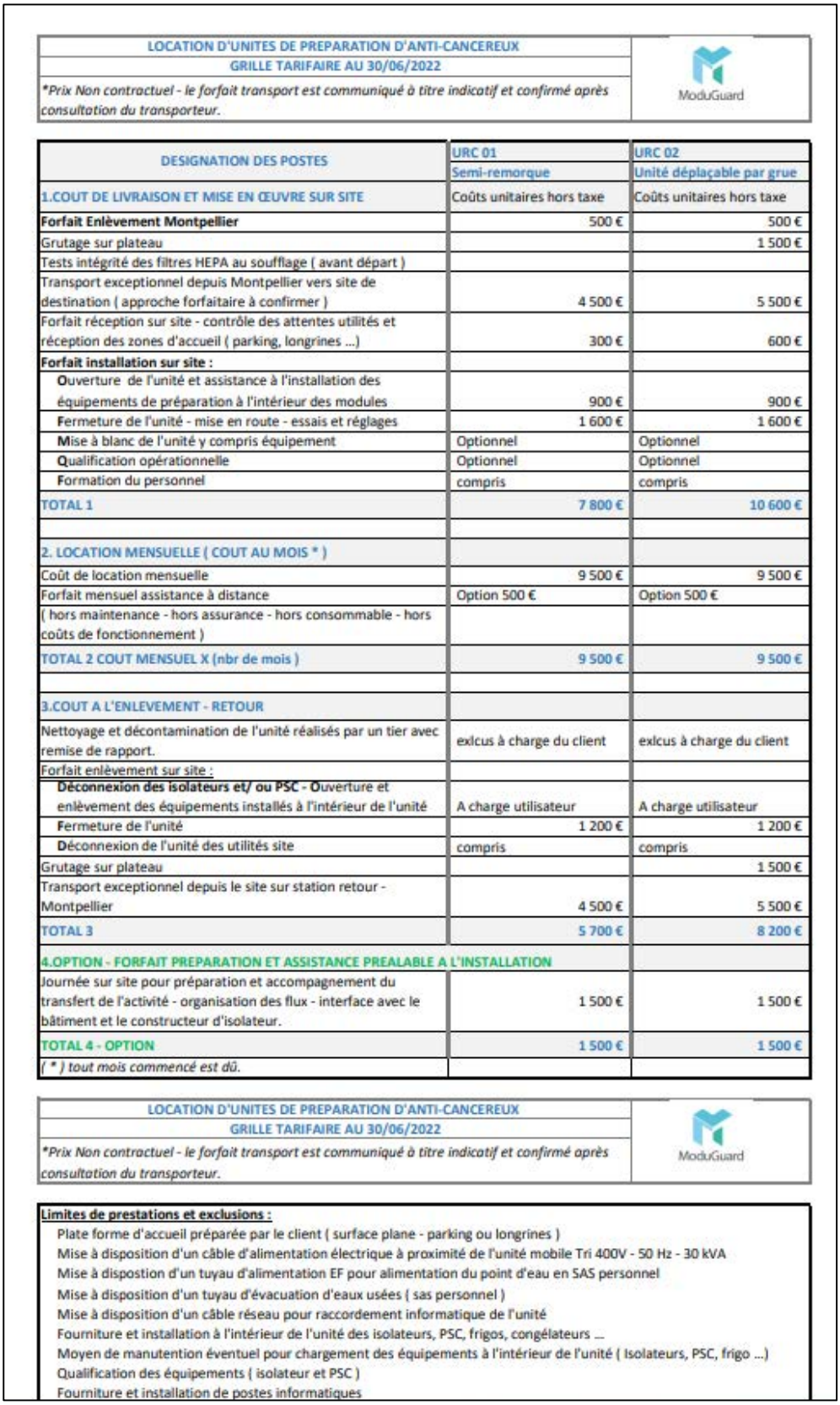


Figure 23: Unité modulaire de salle blanche en semi-remorque.

Le tarif de location des containers LSB est présenté sous la figure 24.



LOCATION D'UNITES DE PREPARATION D'ANTI-CANCEREUX
GRILLE TARIFAIRE AU 30/06/2022
Prix Non contractuel - le forfait transport est communiqué à titre indicatif et confirmé après consultation du transporteur.
ModuGuard

DESIGNATION DES POSTES	URC 01 Semi-remorque	URC 02 Unité déplaçable par grue
1.COUT DE LIVRAISON ET MISE EN ŒUVRE SUR SITE	Coûts unitaires hors taxe	Coûts unitaires hors taxe
Forfait Enlèvement Montpellier	500 €	500 €
Grutage sur plateau		1 500 €
Tests intégrité des filtres HEPA au soufflage (avant départ)		
Transport exceptionnel depuis Montpellier vers site de destination (approche forfaitaire à confirmer)	4 500 €	5 500 €
Forfait réception sur site - contrôle des attentes utilités et réception des zones d'accueil (parking, longrines ...)	300 €	600 €
Forfait installation sur site :		
Ouverture de l'unité et assistance à l'installation des équipements de préparation à l'intérieur des modules	900 €	900 €
Fermeture de l'unité - mise en route - essais et réglages	1 600 €	1 600 €
Mise à blanc de l'unité y compris équipement	Optionnel	Optionnel
Qualification opérationnelle	Optionnel	Optionnel
Formation du personnel	compris	compris
TOTAL 1	7 800 €	10 600 €
2. LOCATION MENSUELLE (COUT AU MOIS *)		
Coût de location mensuelle	9 500 €	9 500 €
Forfait mensuel assistance à distance	Option 500 €	Option 500 €
(hors maintenance - hors assurance - hors consommable - hors coûts de fonctionnement)		
TOTAL 2 COUT MENSUEL X (nbr de mois)	9 500 €	9 500 €
3.COUT A L'ENLEVEMENT - RETOUR		
Nettoyage et décontamination de l'unité réalisés par un tier avec remise de rapport.	exlcus à charge du client	exlcus à charge du client
Forfait enlèvement sur site :		
Déconnexion des isolateurs et/ ou PSC - Ouverture et enlèvement des équipements installés à l'intérieur de l'unité	A charge utilisateur	A charge utilisateur
Fermeture de l'unité	1 200 €	1 200 €
Déconnexion de l'unité des utilités site	compris	compris
Grutage sur plateau		1 500 €
Transport exceptionnel depuis le site sur station retour - Montpellier	4 500 €	5 500 €
TOTAL 3	5 700 €	8 200 €
4.OPTION - FORFAIT PREPARATION ET ASSISTANCE PREALABLE A L'INSTALLATION		
Journée sur site pour préparation et accompagnement du transfert de l'activité - organisation des flux - interface avec le bâtiment et le constructeur d'isolateur.	1 500 €	1 500 €
TOTAL 4 - OPTION	1 500 €	1 500 €
*(*) tout mois commencé est dû.*		

LOCATION D'UNITES DE PREPARATION D'ANTI-CANCEREUX
GRILLE TARIFAIRE AU 30/06/2022
Prix Non contractuel - le forfait transport est communiqué à titre indicatif et confirmé après consultation du transporteur.
ModuGuard

Limites de prestations et exclusions :

- Plate forme d'accueil préparée par le client (surface plane - parking ou longrines)
- Mise à disposition d'un câble d'alimentation électrique à proximité de l'unité mobile Tri 400V - 50 Hz - 30 kVA
- Mise à dispostion d'un tuyau d'alimentation EF pour alimentation du point d'eau en SAS personnel
- Mise à disposition d'un tuyau d'évacuation d'eaux usées (sas personnel)
- Mise à disposition d'un câble réseau pour raccordement informatique de l'unité
- Fourniture et installation à l'intérieur de l'unité des isolateurs, PSC, frigos, congélateurs ...
- Moyen de manutention éventuel pour chargement des équipements à l'intérieur de l'unité (Isolateurs, PSC, frigo ...)
- Qualification des équipements (isolateur et PSC)
- Fourniture et installation de postes informatiques

Figure 24: Listes de prix pour la location d'un container de production chez LSB.

6.3.3. Salles blanches industrielles non utilisables

L'entreprise Sincopharm® est une société anonyme spécialisée dans le savoir-faire cosmétique située à Moudon (53). L'entreprise possède des salles blanches inutilisées de classe C (ISO 7) avec un local aseptique de 30 m^2, 1 sas pour le personnel et 1 sas pour le matériel (voir figure 25).

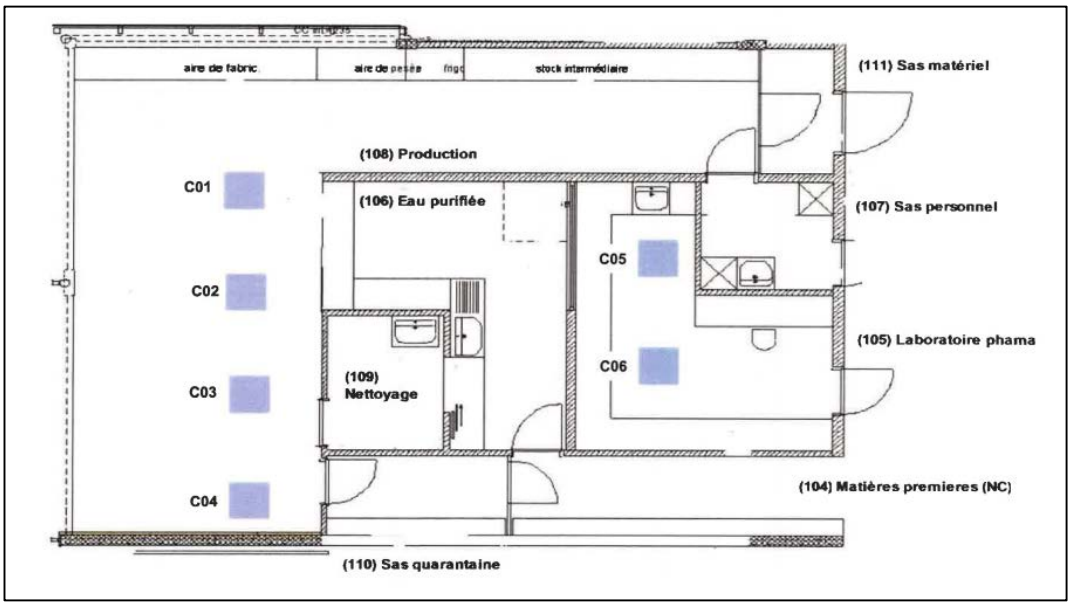


Figure 25: La salle blanche de classe C inutilisée de Sincopharm.

Ces salles blanches ne sont plus utilisées depuis 2 ans car une mise à niveau est nécessaire avec des coûts important allant jusqu'à 100'000 CHF. Cet investissement ne serait pas rentable par rapport aux activités de l'entreprise. Des équipements sont installés dans le local aseptique, il y a notamment 2 hottes à flux laminaires verticaux. Des essais de surveillance de la salle comme le comptage des particules en suspension et la surveillance de la biocontamination s'effectuent régulièrement. Les essais microbiologiques sont toujours conformes, par contre les essais particulaires dans les SAS ne sont pas en toutes circonstances conformes. Pour ce site situé à Moudon, l'organisation des navettes pour livrer les médicaments dans les délais serait compliquée. Le délai de déploiement se compterait sur 2 semaines comprenant une semaine pour la maintenance (remplacement des filtres terminaux) et une semaine pour qualifier les salles blanches de classe C. Le coût de location est inconnu à date car l'occasion de le louer ne s'est jamais présentée. Une formation du personnel dans ces locaux devrait être organisée avant l'exécution du PCA.

6.3.4. Container autonome proposé par Swissteamleader®

Swissteamleader® est une entreprise proposant des solutions innovantes et des applications à usages multiples pour le développement d'écosystèmes durables et résilients sur Terre et dans l'espace (54). Cette entreprise travaille avec différents fournisseurs permettant d'optimiser les besoins et demandes des clients. Elle propose un système autonome modulaire, avec la récupération de l'eau dans l'air grâce à une technologie innovante, produit sa propre électricité à l'aide de panneau captant la chaleur et transforme en électricité grâce à un delta de température de 5°C. Pour des questions de confidentialité, il n'a pas été possible d'obtenir plus d'information sans signer un accord de non divulgation (NDA). Seulement, un financement conséquent est nécessaire pour développer un tel projet.

6.3.5. Armée suisse : Container bloc opératoire, pharmacie, centre de stérilisation

Les systèmes modulaires de bloc opératoire ne sont plus exploités depuis 2019 et la rotation des installations et équipements est prévue prochainement. Il n'est donc pas possible d'aller plus loin dans la démarche.

La pharmacie de l'armée (Armeeapotheke) est centralisée à Berne et contient des ZAC de classe E, D et C mais pas de ZAC de classe B. Le site se situant à Berne, l'organisation des navettes pour livrer les médicaments dans des délais raisonnables serait compliquée.

Le centre de stérilisation de l'armée suisse est un système modulaire contenant une ZAC de classe D. La possibilité de travailler sur le projet avant 2023 n'était pas envisageable car les containers n'étaient disponibles qu'à partir du début 2023. Des essais de validation de procédé dans une ZAC de classe D pourraient être effectués après le début 2023. Ce système modulaire pourrait être une solution intéressante en cas de sinistre.

6.3.6. Aspida®

Aspida® est une société française fondée en 2019 avec pour vision de préparer l'hôpital de demain à accueillir en sécurité des patients infectieux avec des pathogènes dangereux (fièvres hémorragiques, varioles, grippes mutées, etc.) (55). Dans ce contexte, l'entreprise offre des technologies d'isolement pour les patients infectieux. En parallèle, Aspida® propose des technologies dites "déployables" (structures gonflables/rigides, textile divers) d'environnement hautement propres et/ou confiné (arche de Tchernobyl, démantèlement d'armes chimiques, laboratoires de haute sécurité biologique) pour les industries spatiales et pharmaceutiques.

Les intérêts principaux pour cette entreprise sont l'existence de modèles dits « déployables » (voir figure 26) permettant l'utilisation avec un délai de déploiement court et d'avoir la possibilité de partager cet équipement entre différents hôpitaux avec peu de contraintes et d'exigences concernant l'environnement implanté.

Figure 26: Dispositif aseptique, modèle "déployable".

La construction d'un tel dispositif peut varier selon les demandes de l'entreprise. Il faudrait probablement compter entre 4-6 mois pour la fabrication et la qualification des dispositifs Aspida®. Toutes les constructions sont testées dans leurs locaux (FAT). Les systèmes dits « à demeure » ou les systèmes dits « déployable » sont possibles avec un temps d'installation différents : 2 à 3 jours pour un système à demeure, quelques heures pour nos systèmes déployables.

Le système de traitement d'air est constitué de 2 niveaux de filtration F9 et H14. L'air conditionné de la salle est pris et est soufflé après filtration dans la zone de travail. Il est possible d'atteindre un ISO 7 au repos et également un ISO 5 au repos. Pour tous les modèles qu'il propose, la seule exigence en termes de qualité de l'air de l'environnement implanté, est la maîtrise de l'hygrométrie et de la température. Leur système de salle blanche déployable s'appelle ERA. Les caractéristiques du modèle ERA sont présentées sous la figure 27.

Figure 27: Salle blanche déployable "ERA".

En termes de coût, il faudrait compter au moins un budget de 90k € pour un modèle de base sans option.

6.3.6.1. Implantation dans un local de la pharmacie du CHUV

- **Présentation de la salle 573**

Le local 573 est une zone non classée qui se situe au milieu de la zone de production au sein de la pharmacie du CHUV, voir figure 28. C'est un local de 27 m^2 avec une hauteur sous plafond de 2.40 m.

Initialement, cette salle devait se transformer en une salle blanche pour les traitements biologiques. Par manque de financement lors des travaux, le projet a été stoppé. Néanmoins, cette salle relève plusieurs avantages. Premièrement, le revêtement du sol est de qualité salle blanche. Une porte battante sépare le local du couloir et les installations pour la ventilation est semblable à une salle blanche. La salle 573 contient des prises électriques et de réseaux même si elles ne sont pas adaptées pour les salles blanches (pas de clapet pour permettre un bon nettoyage). La pièce est plutôt grande même si un canal électrique en surépaisseur pour les prises entoure la salle ce qui réduit la dimension de la pièce de 10 cm par côté (voir figure 29). Les désavantages principaux de ce local sont l'absence de revêtement lisse et facilement nettoyable des murs et un plafond non étanche avec la présence de feutrine ne correspondant pas aux exigences BPF (voir figure 29).

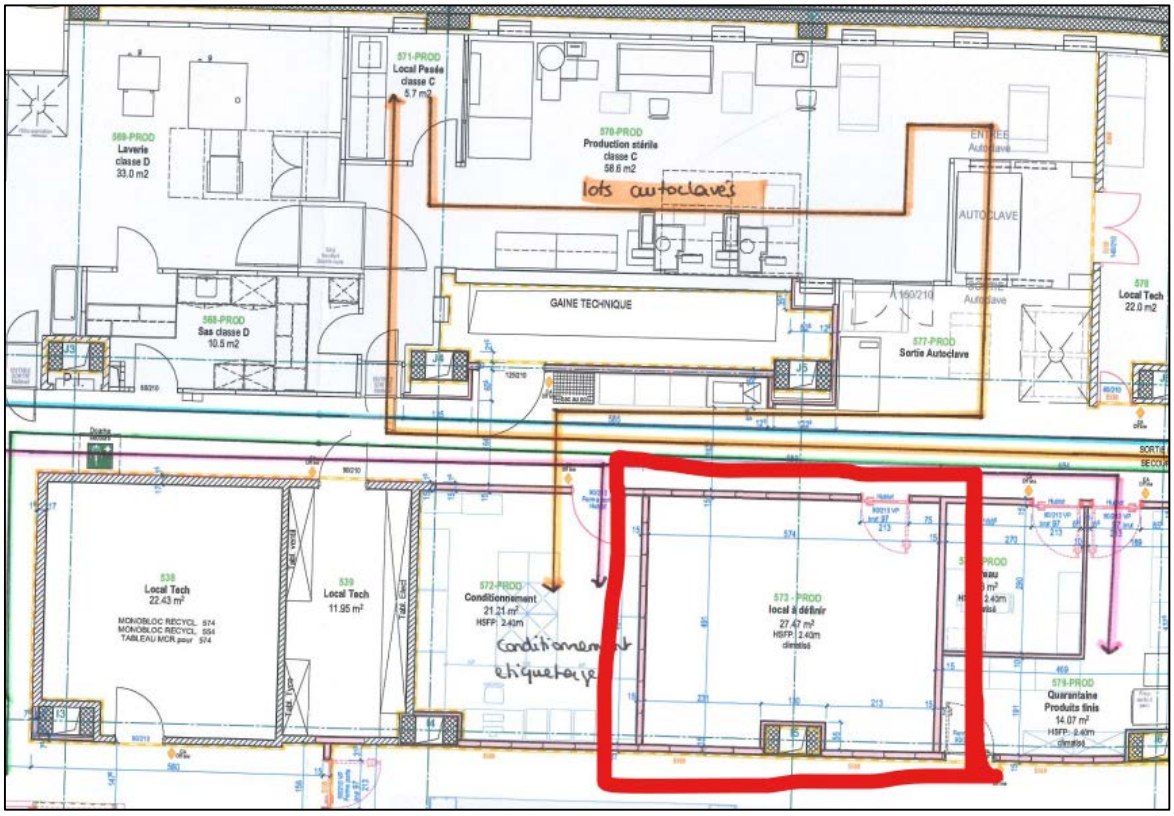


Figure 28: Présentation du local 573.

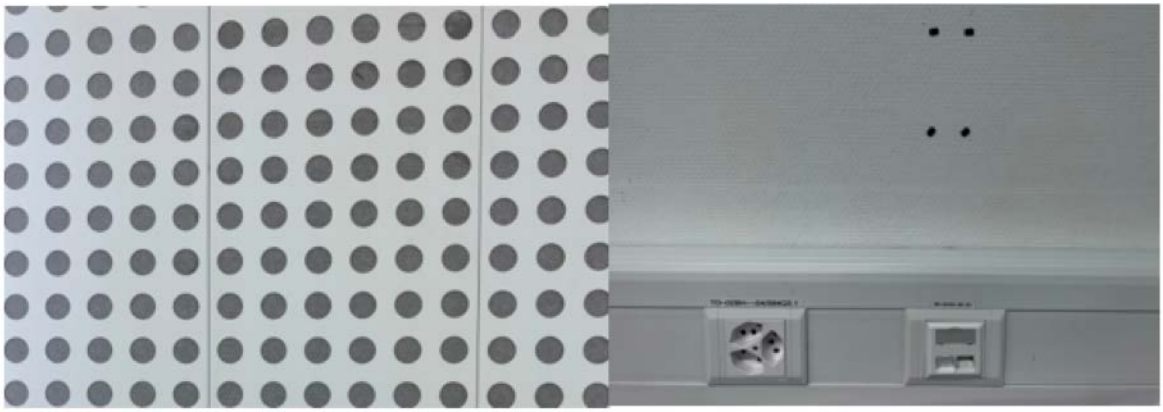


Figure 29: Plafond, revêtement du mur et cage prises électriques et réseaux.

❖ **Première proposition**

La première proposition de la société Aspida® est présentée sous les figures 30 et 31.

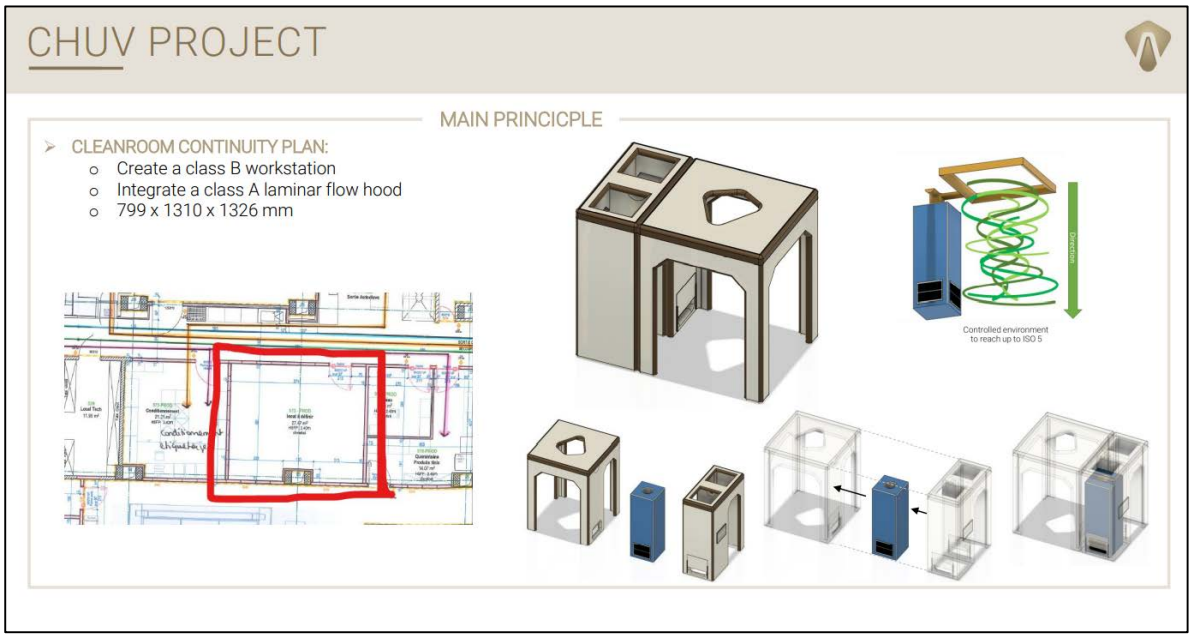


Figure 30: Implantation du projet Aspida au CHUV (1/2).

Figure 31: Implantation du projet Aspida au CHUV (2/2).

L'intérêt de cette solution est de pouvoir déployer un environnement de classe B dans le local 573 et de rendre possible la continuité de production des préparations parentérales en cas d'arrêt technique de la zone de production. Dans ce contexte, Aspida a développé une salle blanche déployable permettant de garantir un environnement ISO 5 en repos dans la zone d'activité appelée ERA.

La solution est basée sur le principe d'une structure souple en textile 3D permettant de créer un volume de travail avec de larges parois transparentes pleines, équipées de systèmes d'ouvertures permettant de faire entrer les équipements volumineux tel qu'un flux laminaire horizontal ou vertical de dimension suivante 1600 x 800 x 2000 mm. L'accès personnel à la zone se fait via un sas ventilé avec cascade de pression contrôlée permettant de garantir le maintien de la qualité de l'air en zone de travail. La diffusion d'air est pré montée sur la structure et permet, grâce au raccordement à une Centrale de Traitement d'Air (CTA), d'assurer un environnement ISO 5 dans l'enceinte de la structure et ISO 7 dans le sas. L'ensemble pèse moins de 150kg au total et la CTA sera munie de roulettes de dimensions suivantes 750 x 750 x 2000 mm, ce qui permettra une manipulation et une installation par 2 opérateurs en une demi-journée. En suivant les procédures de montage recommandées, la classe ISO 5 est atteinte dans le volume de travail en moins de 10 minutes. Cette conception permet d'obtenir un stockage pratique, compact et ultra mobile du système aéraulique. Compte tenu de l'utilisation ponctuelle de l'installation, il est possible de prévoir une boite de rangement pour les éléments de la structure. Cette boite a des dimensions estimées de 3,0 m x 0,5 m x 0,5m et équipée de roulettes. L'ouverture se fait via un capot sur charnière et la boite peut se stocker à la verticale.

La centrale de traitement d'air (CTA) est équipée d'un étage de filtration H14. Un système de contrôle de débit et de monitoring de la perte de charge des filtres est intégré. Les filtres se changent facilement et se situe à hauteur d'homme. L'alimentation est en 220V/16A. La diffusion de l'air est assurée par des diffuseurs textiles micro-perforés favorisant le contrôle de la direction et le débit de l'air. Grâce à l'air fournit par la CTA (filtration H14), sa diffusion s'effectue de façon homogène dans la pièce pour assurer un environnement ISO 5 avec un taux de renouvellement de 42.

La seule exigence en termes de qualité de l'air de l'environnement implanté, est la maîtrise de l'hygrométrie et de la température du local. Autre point, le dispositif aseptique est ouvert au contre bas. Cette ouverture facilite l'évacuation de l'air de la zone de production sur l'extérieur (dans le local 573) sans modifier la qualité de l'air dans la zone de travail.

Différents systèmes pourront être envisagés : Fermeture éclair, fermeture aimantée, porte à lamelles. Le nombre d'ouvertures est à définir en fonction du besoin. De base, un accès est envisagé pour un équipement de type poste de sécurité microbiologique (PSM), et une porte pour l'accès personnel via le sas. Pour la matière première et le produit fini, d'autres ouvertures ou réflexion concernant ces flux sont à considérer.

La maintenance et la qualification en conformité avec les normes ISO 14644-1 et -3 sont également organisées par ASPIDA et s'effectue annuellement. La qualification est réalisée par une entreprise partenaire spécialisée.

Selon les options choisies, le coût d'acquisition d'ASPIDA® est de 105k euros. Le délai de construction et d'obtention du dispositif ERA est d'environ 4 mois. Le planning de développement du projet est présenté sous la figure 32.

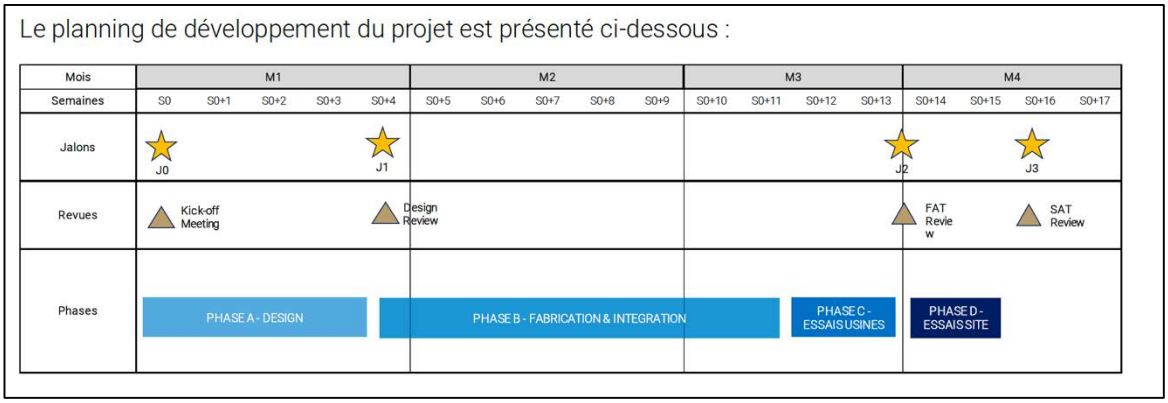


Figure 32: Planning de développement du projet Aspida.

6.3.7. Airinspace®

L'entreprise Airinspace® est une société française spécialisée dans la décontamination de l'air depuis plus de 20 ans (56). Initialement, cette spécialité a été déployée pour les stations spatiales russes et internationales. Par la suite, ils ont développé leur commerce afin de proposer des solutions pour les hôpitaux. En proposant notamment des traitements d'air pour les chambres d'isolement et pour les salles blanches.

Concernant la conception et le traitement de l'air pour les salles blanches, l'entreprise Airinspace® propose des dispositifs aseptiques appelés Biocair®. Ce dispositif est présenté sous la figure 33. Ce dispositif aseptique se présente comme une unité modulaire à pression contrôlée. Le différentiel de pression peut être positive avec une performance ISO 5 au repos ou négative avec une performance ISO 7/8. La qualité de l'air est assurée par l'unité mobile appelée Plasmair guardian®. Pour la rétention particulaire et microbiologique un pré-filtre M6/F7 avec charbon actif, un filtre HEPA 14 et une postfiltration en charbon actif sont intégrées. Le Plasmair guardian® consomme une puissance 600W maximum. Le Biocair® proposé dans leur catalogue contient un panneau de contrôle et de pilotage (Wall-i pilot) permettant de surveiller la pression différentielle, la température et l'humidité relative de la zone de production et également d'enregistrer ces différentes données. La grille de transfert est un autre élément indispensable pour le traitement de l'air afin de garantir le différentiel de pression entre 2 zones (voir figure 34). Différents panneaux de type « salle blanche » sont proposés, incluant une fenêtre et/ou des blocs de prises électriques. Une porte coulissante permet de rentrer en zone de production. A noter que ce dispositif aseptique n'est pas entièrement autonome et requiert de l'électricité, une aire climatisée ainsi une hygrométrie maîtrisée.

La construction jusqu'à l'installation de ce dispositif est garantie sur 10 semaines maximum après réception de la commande. L'installation complète du Biocair® nécessite 4 à 5 jours au maximum. Selon les options choisies, le coût d'acquisition du Biocair® est de 50-60k euros.

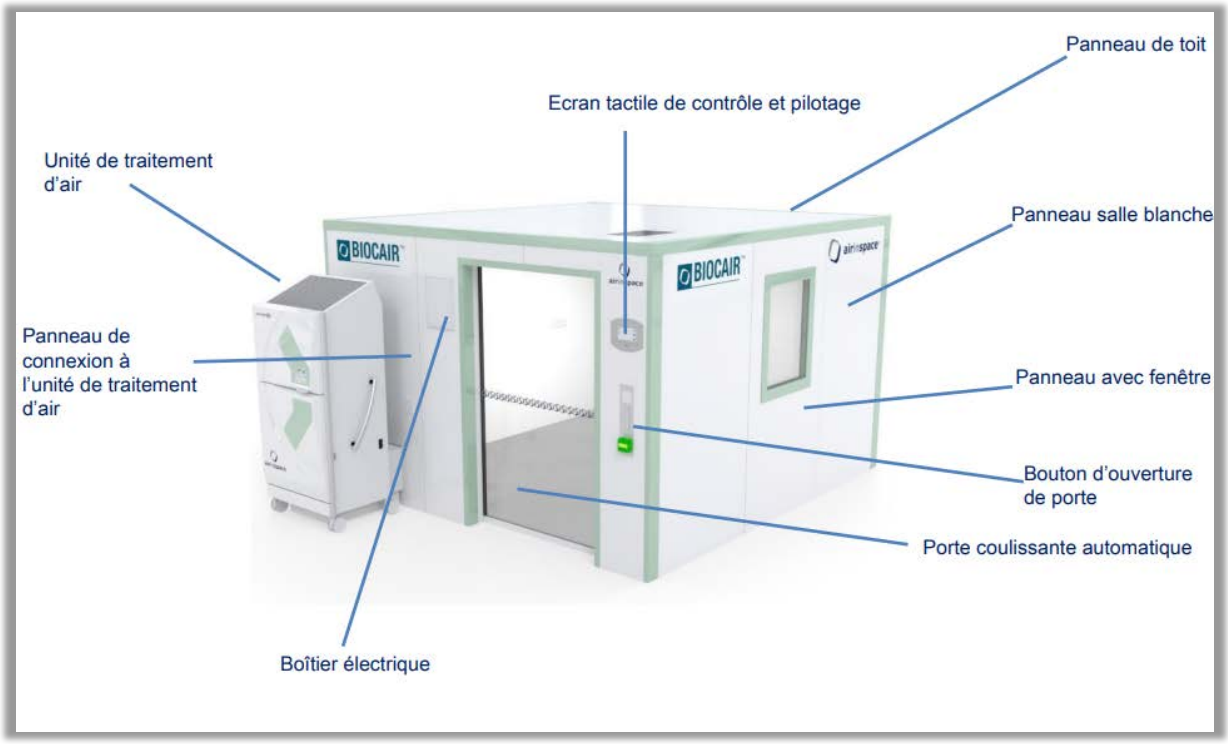


Figure 33: Description du Biocair.

Le fonctionnement du flux et du traitement de l'air du Biocair® dans un environnement immédiat non classé est présenté sous la figure 34. Le différentiel de pression entre la salle et le Biocair® est de 15Pa.

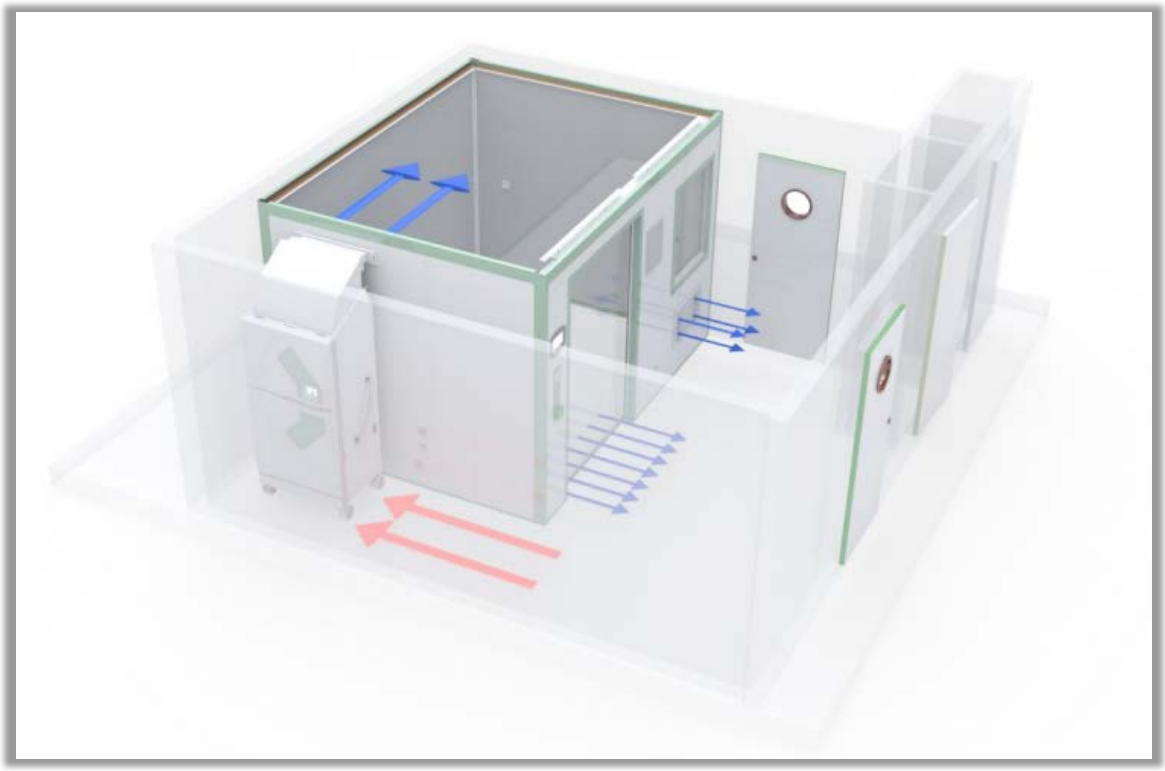


Figure 34: Fonctionnement du flux et du traitement de l'air du Biocair et de son environnement.

6.3.7.1. Implantation dans un local de la pharmacie du CHUV.

- **Première proposition :**

La première proposition était une solution garantissant une surface de production suffisante selon les besoins et les activités de la production avec comme objectif de réaliser une salle blanche avec une suppression en environnement maitrisé pour la continuité des activités critiques. La première proposition de l'implantation du matériel Airinspace® est présentée sous la figure 35.

Selon cette proposition, la zone de production serait un ISO7 au repos. En effet, un débit d'air insufflé dans la salle 573 PROD et le sas d'entrée est estimé à 800 et 1200m3/h correspondrait à environ 20 vol/h et permettrait d'atteindre une ISO7 au repos. Un différentiel de pression serait garanti entre le couloir, le sas de la salle 573 et la zone de production (0 Pa,15 Pa et 30 Pa). Pour garantir ces différentiels de pression, deux points sont indispensables:

1) L'unité de traitement de l'air nommée Plasmair Guardian® récupèrerait l'air du couloir pour la filtrer et la renvoyer dans la zone de production.
2) Deux grilles de transfert seraient fixées, la première sur la porte battante entre le couloir et le sas et la seconde sur un panneau entre la zone de production et le sas. Le transfert du traitement d'air réalisé par le Plasmair Guardian® garantit le différentiel de pression entre les différentes zones.

Une porte battante serait installée au lieu d'une porte coulissante pour satisfaire les exigences réglementaires. La largeur et la hauteur des portes battantes permettraient d'introduire en tout temps, un flux laminaire horizontal ou vertical de dimension 1600 x 800 x 2000 mm.

Les premières contraintes et problématiques résident sur l'absence de recouvrement des murs non lisses difficilement nettoyables et un plafond non étanche de la salle 573 (voir figures 29). Selon ce dernier point, le plafond n'est pas étanche mais l'est suffisamment pour garantir un différentiel de pression de 15-30 Pa au maximum. Une autre contrainte, est la perforation du mur pour installer le traitement d'air permettant ainsi d'obtenir un différentiel de pression de 15 Pa entre le couloir et le « sas » de la salle 573 et de 15 Pa entre le « sas » de la salle 573 et la zone de production 573. De plus, des charnières devraient être fixées au sol pour maintenir le Biocair® en place. Le déploiement de ce dispositif aseptique demanderait des travaux supplémentaires. Il faudrait inclure dans les plans un moyen sécuritaire contre les incendies. Une des limitations est également l'absence d'interverrouillage entre les portes battantes du sas et de la zone de production.

Cependant, aucun recouvrement du sol n'est nécessaire car il est déjà de qualité « salle blanche ». Les prises électriques et câbles réseaux sont déjà fournis par la salle 573.

Le dispositif aseptique est présenté comme étant un système à demeure, avec une structure rigide et non démontable, compte tenu de la présence de colle sur les panneaux les rendant irrécupérables. A noter, seule l'unité de traitement de l'air est mobile.

Le devis de cette première proposition est de 37k euros (sans qualification). Le délai de réalisation et d'installation est de 10 semaines dès la réception de la commande avec 5 jours d'installation estimés.

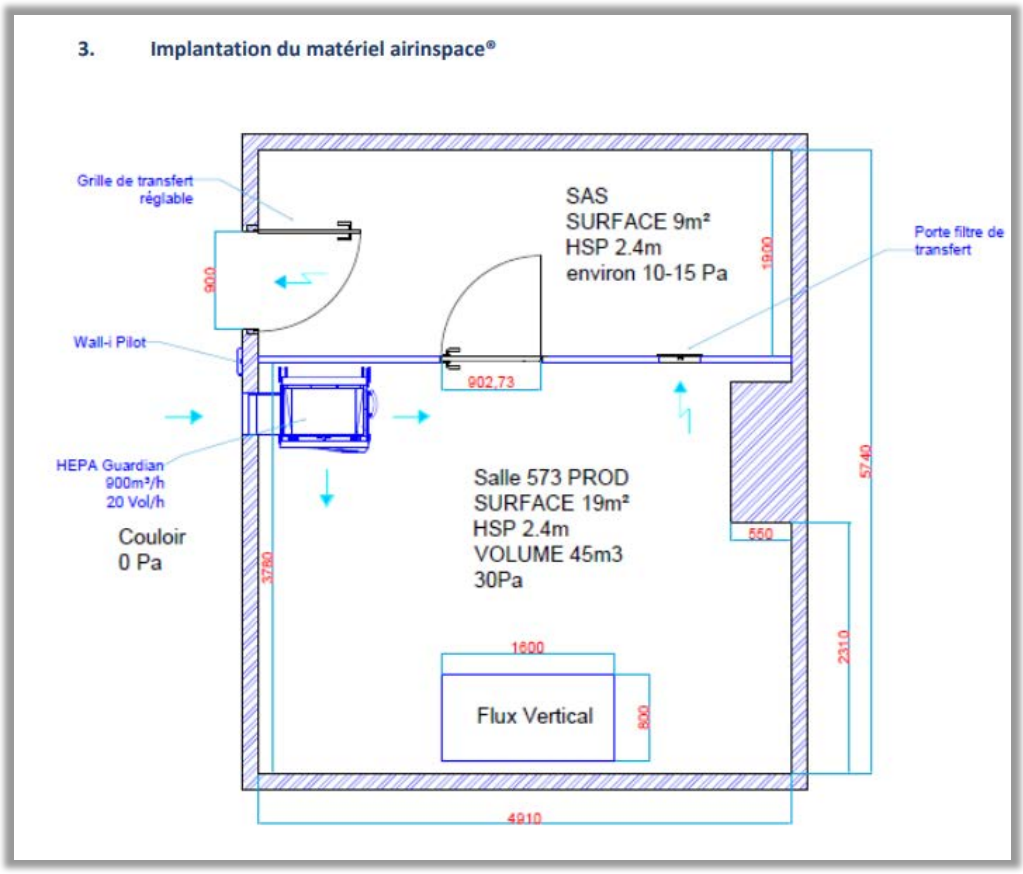


Figure 35: Implantation du matériel Airinspace dans un local de la pharmacie du CHUV.

Suite à cette première proposition un échange avec l'ingénieure biomédical de la pharmacie du CHUV, la pharmacienne MAS et l'ingénieur Airinspace® a été organisé afin de réaliser une seconde proposition demandant moins de travaux supplémentaires.

Au préalable, un schéma de principe de la salle 573 a été réalisé, illustré sous la figure 36, en incluant :

- Les contraintes de la salle 573 : murs non lisses, plafond peu étanche, une cage pour les prises électriques située tout autour du local et l'asymétrie du local (voir figure 29).
- Un local de production de minimum 12 m^2 avec des panneaux tout autour de la zone de production incluant des blocs de prises électriques et des panneaux au plafond pour garantir un plafond étanche.
- Le maintien des dimensions des portes battantes pour inclure à tout moment des flux laminaires. Dans le schéma, deux flux laminaires sont inclus dans la zone de production.
- La disposition du Plasmair guardian® dans le sas de production pour éviter des travaux supplémentaires.
- L'installation d'un système de sécurité contre les incendies.

Selon cette configuration, la contrainte principale est le différentiel de pression entre le couloir et le local 573 qui sera de 0 Pa et entre le local 573 et le Biocair® qui sera uniquement de 15 Pa. Le sas situé dans le local 573 ne sera pas conforme aux exigences réglementaires car les murs et le plafond ne seront pas modifiés.

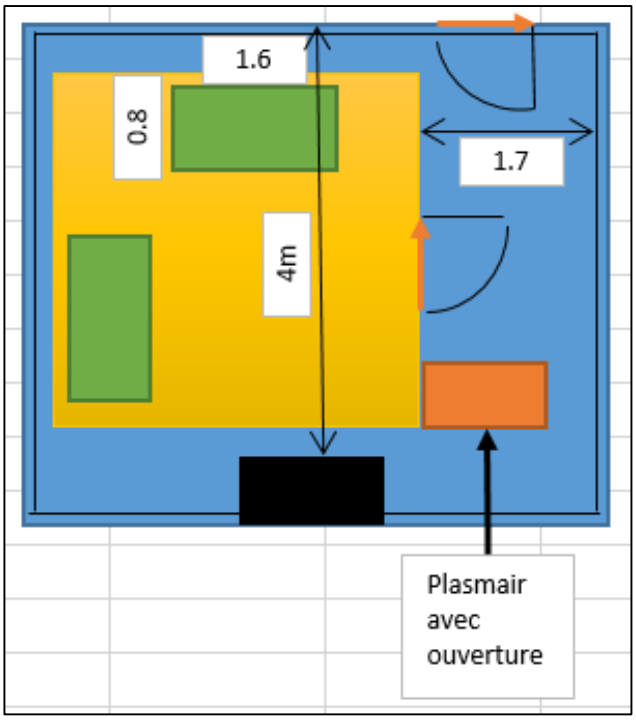


Figure 36: Plan du local avec l'implantation du matériel Airinspace.

❖ **Seconde proposition** :

Pour la seconde proposition, l'objectif est de réaliser une salle blanche avec une surpression en environnement maîtrisé pour la continuité des activités critiques (productions aseptiques non cytotoxiques). Comme pour la première proposition, le local de production est de 19m^2. La deuxième proposition de l'implantation du Biocair® est présentée sous la figure 37.

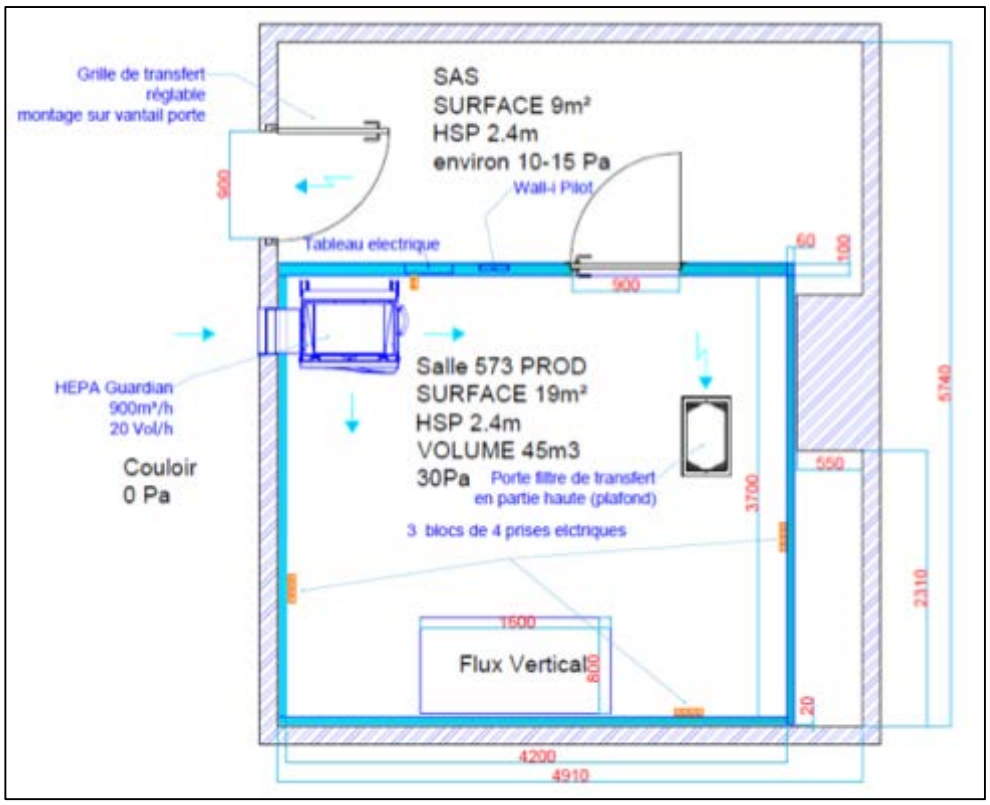


Figure 37: Implantation Biocair à la pharmacie du CHUV.

Les aspects techniques sont identiques à la première proposition. Les points différents sont les suivants : l'inclusion d'un tableau électrique avec des blocs de 4 prises électriques, le revêtement de surface (paroi et plafond) de la salle 573 PROD en panneaux pour salle blanche et le filtre de transfert qui se retrouve au plafond.

Certaines contraintes et problématiques restent identiques à la première proposition comme l'absence de recouvrement des murs non lisses, un plafond non étanche au niveau du sas de la salle 573, la perforation du mur pour installer le traitement d'air, des charnières qui devraient être fixées au sol pour maintenir le Biocair® en place et l'absence d'interverrouillage entre les portes battantes du sas et de la zone de production. Comme pour la première proposition, il faudrait inclure dans les plans un moyen sécuritaire contre les incendies.

Selon cette configuration, une contrainte supplémentaire est la non considération de la cage électrique entourant toute la salle 573, qui pourrait engendrer des travaux supplémentaires.

Le dispositif aseptique est présenté comme étant un système à demeure, dur et non démontable et seule l'unité de traitement de l'air est mobile.

Le devis de cette seconde proposition est de 55k euros (sans qualification). Le délai de réalisation et d'installation est de 10 semaines dès la réception de la commande avec 5 jours d'installation estimés.

6.4. Protocole pour la qualification opérationnelle d'une salle d'op

Le protocole complet de la qualification opérationnelle se trouve en annexe 2.

Pour contrôler l'environnement de production dans les salles d'opération, deux essais indispensables doivent être réalisés :

- La contamination microbiologique des surfaces et de l'air
- Le comptage des particules en suspension dans l'air

Le monitoring des températures, de l'humidité relative et le différentiel de pression entre le couloir, le sas et la zone opératoire doivent également être observés.

La qualification opérationnelle de la salle d'opération est établie dans les conditions environnementales « au repos ». Les conditions environnementales « au repos » sont définies avec l'absence d'opérateur (sauf lors de la prise de mesure) dans les lieux de production avec tous les équipements en fonction sans être employés.

6.4.1. Prérequis

Certains prérequis sont nécessaires pour l'application du protocole. Les prérequis sont les suivants :

- Rédaction et validation du protocole de qualification opérationnelle.
- Rédaction du protocole de validation de procédé aseptique avec la Baxter EM2400.
- Déménagement du flux laminaire vertical et de l'automate Baxter EM2400 de la pharmacie au bloc opératoire à l'aide des déménageurs.
- Qualification du flux laminaire et de l'automate Baxter EM2400.
- Mise à blanc de la salle d'op avec nettoyage complet des équipements réalisés avant la qualification opérationnelle
- Mise à jour de toutes les procédures et instructions avant l'application du protocole
- Formation des collaborateurs avant la mise en place du PCA.
- Tous les instruments de mesures doivent être calibrés et leur calibration doit être documentée.

6.4.2. Contamination microbiologique des surfaces et de l'air

Le plan d'échantillonnage, la méthode et le matériel employés pour la surveillance de contamination microbiologique de la surface et de l'air doivent être réalisés selon la norme ISO 14698-1 :2003, les directives de la Ph.Hélv. 11.3 et selon l'instruction interne de la pharmacie du CHUV en vigueur PHA_IT_8143 « PHA8 - BIOCONT Méthodes de prélèvement: air (particulaires + biocontamination) - surfaces - empreintes de gants des opérateurs de production pour les contrôle de la biocontamination dans les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ». Les valeurs limites sont présentées sous la figure 6 présentée sous le chapitre « *3.3.4. Conditions environnementales* ». Le plan de prélèvement pour la biocontamination est présenté sous la figure 38.

Les points de prélèvement ont été établis selon une analyse des risques illustrée dans le tableau 9. L'analyse des risques a été réalisée selon 3 critères : 1) Fréquence, 2) Impact et 3) Détectabilité. Chaque critère a été évalué de 1 à 5 points : 1 point signifiant que le risque est bas et 5 points signifiant que le risque est élevé. Le score final a été calculé selon la multiplication des trois critères.

Tableau 9: Analyse des risques des points de prélèvement pour la biocontamination.

Classe	Risque	Fréquence	Impact	Détectabilité	Score
ISO7 proche du sas	Contamination microbiologique surfaces sol	4	1	5	20
ISO7 proche du sas	Contamination microbiologique particulaire	4	1	5	20
ISO7 (coin de la salle)	Contamination microbiologique surfaces sol	4	1	5	20
ISO5 proche de la zone ISO7	Contamination microbiologique surfaces sol	3	5	5	75
ISO5 proche de la zone ISO7	Contamination microbiologique particulaire	3	5	5	75
ISO5 au centre	Contamination microbiologique particulaire	3	5	5	75
ISO7 proche de la zone ISO5	Contamination microbiologique surfaces sol	4	1	5	20
ISO7 au centre	Contamination microbiologique surfaces sol	4	1	5	20

Score	
Elevé	> 140
Moyen	entre 70 et 139
Bas	< 70

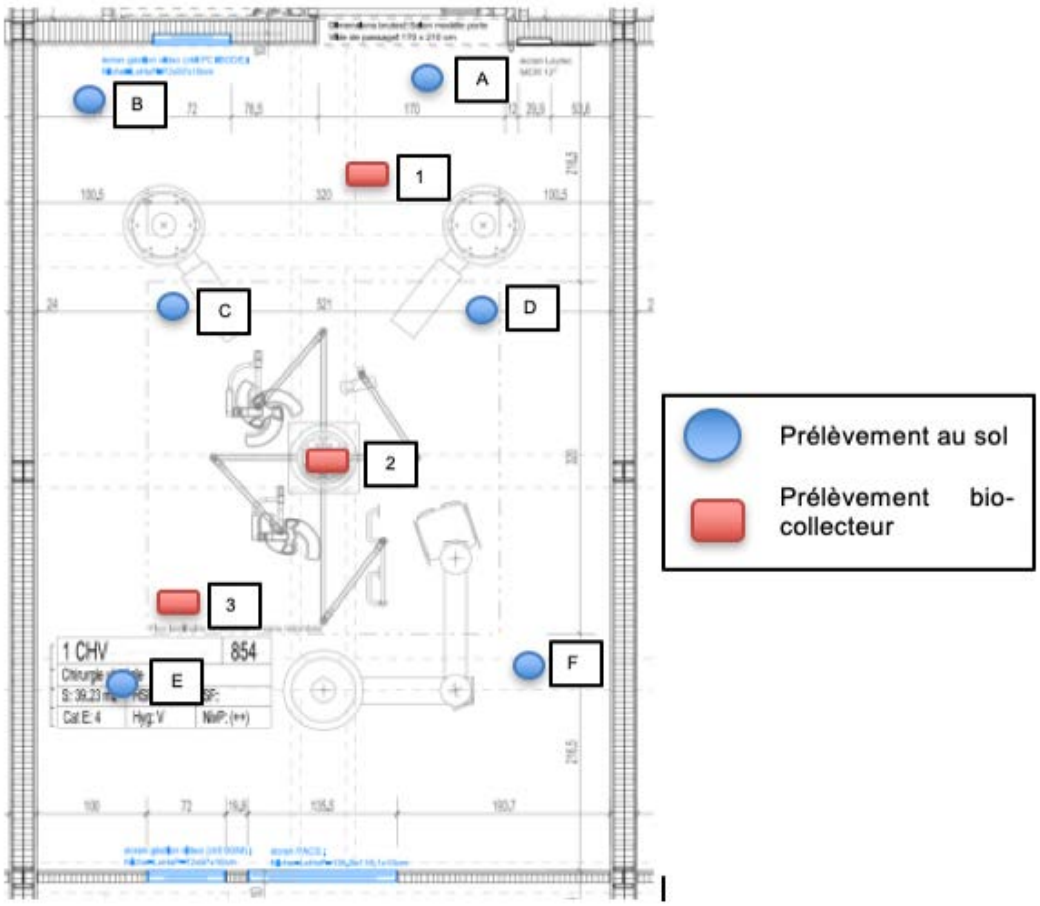


Figure 38: Le plan de prélèvement pour la biocontamination

6.4.3. Comptage des particules en suspension dans l'air

La méthode du comptage des particules en suspension dans l'air devrait être réalisée selon l'ISO 14644-3:2005 - Annexe B1 « Comptage des particules en suspension dans l'air pour la classification » et selon l'instruction interne de la pharmacie du CHUV en vigueur PHA_IT_8143 « PHA8 - BIOCONT Méthodes de prélèvement : air (particulaires + biocontamination) - surfaces - empreintes de gants des opérateurs de production pour les contrôle de la biocontamination dans les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ». Des mesures sont effectuées « au repos » avec toutes les portes fermées. Les points clés de la méthode sont décrits ci-dessous :

1) Des prélèvements d'air sont réalisés à l'aide d'un compteur de particules étalonné. Le nombre d'emplacements de mesures est défini par la norme ISO 14644-1:2015. Pour une surface de salle propre égale ou inférieure à 52 m^2, il faut un minimum de 10 points de prélèvement. L'aire de la salle d'opération est 39.23 m^2 équivalent à un minimum de 10 points de prélèvement à effectuer. Des points critiques ont été ajoutés, un total de 12 points de prélèvement est à mesurer. Le plan de prélèvement est présenté sous la figure 39.

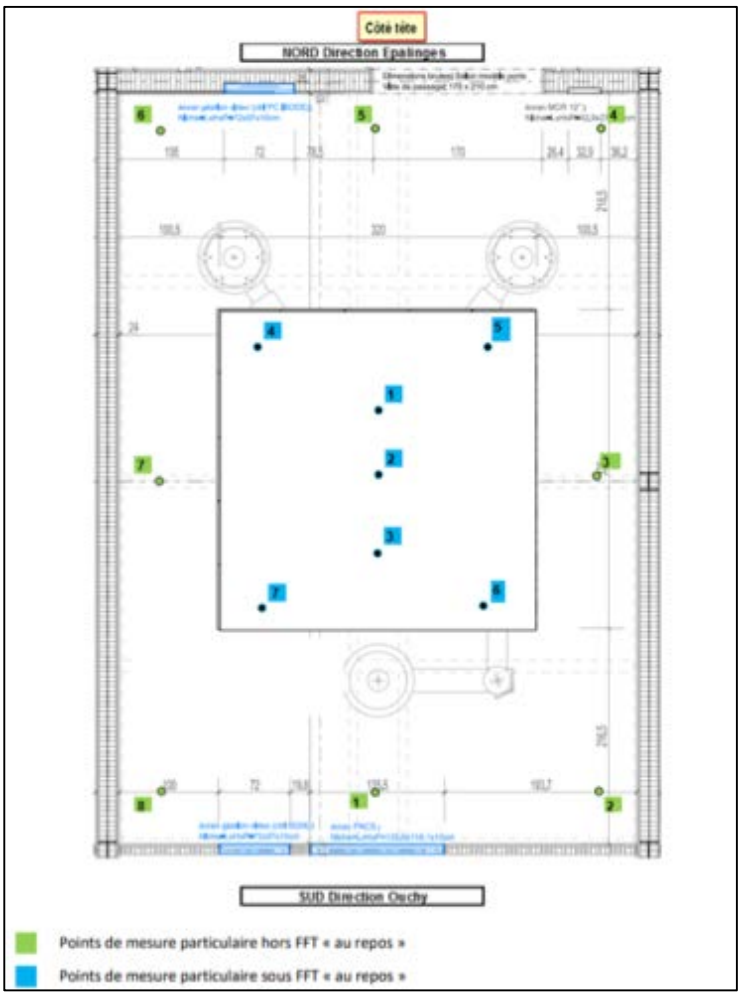


Figure 39: Le plan de prélèvement d'air pour les salles d'opération du CHUV.

2) La détection des particules est réalisée par la mesure de la diffusion de la lumière provoquée par le passage des particules contenues dans un volume défini d'air à travers un faisceau lumineux. Le compteur de particules est installé à l'emplacement spécifié pour l'échantillonnage, le débit du compteur est réglé et les tailles limites inférieures de classe (taille des particules 0.5 et 5.0 µm) sont fixées selon la figure 39 présentée ci-dessus; diriger la sonde en position verticale.

3) La zone classée est opérationnelle et au repos, toutes les portes sont fermées. Faire des prélèvements d'air à l'aide d'un compteur de particules étalonné. Le nombre d'emplacements de mesures est défini par la norme ISO 14644-1:2015 et indiqué dans le plan ci-dessous.

A noter que chaque point de mesure comprend 1 prélèvement de 1 minute de volume d'air à 28.3 litres (capacité du compteur à particules). Les données brutes ont été signées, datées et annexées à ce protocole.

6.5. Protocole de qualification de performance d'une salle d'op

Le protocole complet de la qualification de performance se trouve en annexe 3.

Pour contrôler l'environnement de production dans les salles d'opération, deux essais indispensables doivent être réalisés :

- La contamination microbiologique des surfaces et de l'air
- Le comptage des particules en suspension dans l'air

Le monitoring des températures, de l'humidité relative et le différentiel de pression entre le couloir, le sas et la zone opératoire doivent également être observés.

La qualification de performance de la salle d'opération est établie dans les conditions environnementales « en activité ». Les conditions environnementales « en activité » ont été définies avec la présence de 2 opérateurs dans les lieux de production avec tous les équipements en fonction et employés.

6.5.1. Prérequis

Certains prérequis sont nécessaires pour l'application du protocole. Les prérequis sont les suivants :

- Qualification opérationnelle effectuée, tracée et validée
- Rédaction et validation du protocole de performance.
- Mise à jour de toutes les procédures et instructions avant l'application du protocole
- Formation des collaborateurs avant la mise en place du PCA.
- Tous les instruments de mesures doivent être calibrés et leur calibration doit être documentée.

6.5.2. Contamination microbiologique des surfaces et de l'air

Le plan d'échantillonnage, la méthode et le matériel employés pour la contamination microbiologique de la surface et de l'air devraient être réalisés selon la norme ISO 14698-1 :2003, les directives de la Ph.Hélv. 11.3 et l'instruction interne de la pharmacie du CHUV en

vigueur PHA_IT_8143 « PHA8 - BIOCONT Méthodes de prélèvement : air (particulaires + biocontamination) - surfaces - empreintes de gants des opérateurs de production pour les contrôle de la biocontamination dans les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ». Les valeurs limites sont présentées sous la figure 6 présentée sous le chapitre « *3.3.4. Conditions environnementales* ». Le plan de prélèvement pour la biocontamination est présenté sous la figure 38. Les points de prélèvement ont été établis selon une analyse des risques présentée sous le tableau 9.

6.5.3. Comptage des particules en suspension dans l'air

La méthode du comptage des particules en suspension dans l'air doit être réalisée selon l'ISO 14644-3:2005 - Annexe B1 « Comptage des particules en suspension dans l'air pour la classification » et selon l'instruction interne de la pharmacie du CHUV en vigueur PHA_IT_8143 « PHA8 - BIOCONT Méthodes de prélèvement : air (particulaires + biocontamination) - surfaces - empreintes de gants des opérateurs de production pour les contrôle de la biocontamination dans les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ». Des mesures ont été effectuées « en activité » avec toutes les portes fermées. Les points clés de la méthode sont décrits ci-dessous :

1) Des prélèvements d'air sont réalisés à l'aide d'un compteur de particules étalonné. Le nombre d'emplacements de mesures est défini par la norme ISO 14644-1:2015. Pour une surface de salle propre égale ou inférieure à 52 m^2, il faut un minimum de 10 points de prélèvement. L'aire de la salle d'opération est 39.23 m^2 équivalent à un minimum de 10 points de prélèvement à effectuer. Des points critiques ont été ajoutés, un total de 12 points de prélèvement est à mesurer. Le plan de prélèvement est présenté sous la figure 39.

2) La détection des particules est réalisée par la mesure de la diffusion de la lumière provoquée par le passage des particules contenues dans un volume défini d'air à travers un faisceau lumineux. Le compteur de particules est installé à l'emplacement spécifié pour l'échantillonnage, le débit du compteur est réglé et les tailles limites inférieures de classe (taille des particules 0.5 et 5.0 µm) sont fixées selon la figure 39 présentée ci-dessus; diriger la sonde en position verticale.

3) La zone classée est opérationnelle et en activité, toutes les portes sont fermées. Faire des prélèvements d'air à l'aide d'un compteur de particules étalonné. Le nombre d'emplacements de mesures est défini par la norme ISO 14644-1:2015 et indiqué dans le plan ci-dessous.

A noter que chaque point de mesure comprend 1 prélèvement de minimum 1 minute de volume d'air à 28.3 litres. Les données brutes ont été signées, datées et annexées à ce protocole

6.6. Protocole pour la validation du procédé aseptique par Mediafill dans une salle d'op

Le protocole complet de la validation du procédé aseptique par Mediafill dans une salle d'op se trouve en annexe 4.

6.6.1. Prérequis

Certains prérequis sont nécessaires pour l'application du protocole. Les prérequis sont les suivants :

- Qualification opérationnelle et de performance du BOR effectuées, tracées et validées.
- Rédaction et validation du protocole de validation de procédé aseptique avec la Baxter EM2400.
- Mise à jour de toutes les procédures et instructions avant l'application du protocole
- Formation des collaborateurs avant la mise en place du PCA.
- Tous les instruments de mesures doivent être calibrés et leur calibration doit être documentée.

6.6.2. Matériel

Pour valider le procédé de production aseptique avec l'automate Baxter EM2400. Deux blocs de production sont effectués sur une durée de 5 jours pour simuler une semaine de production avec une pause le weekend. Les deux blocs de production sont réalisés selon le tableau 10.

Tableau 10: La réalisation des deux blocs de production.

Jours de production (Jn)	Bloc de production 1	Bloc de production 2	Quantité totale de poches
J1	6 Media fill	6 Media fill	12 Media fill
J2	6 Media fill	6 Media fill	12 Media fill
J3	6 Media fill	6 Media fill	12 Media fill
J4	6 Media fill	6 Media fill	12 Media fill
J5	6 Media fill	6 Media fill	12 Media fill
Quantité totale de poches cumulée			**60** Poches Media fill

Le matériel employé pour la validation chimique et Mediafill est le suivant (tableau 11) :

Tableau 11: Le matériel employé pour la validation de procédé avec l'automate Baxter EM2400.

Matériel	**Bloc de production 1**	**Bloc de production 2**	**Quantité totale**
Flacons en verre de TSB 100 mL	8	8	16
Flacons en verre de TSB 1000 mL	3	3	6
NaCl 0.9% Flacons de 250 mL	4	4	8
Marguerite	1	1	2
Tubulures (Ref : H938175)	5	5	10
Tubulures (Ref : H938173)	3	3	6
Géloses	15	15	30
Flex vide EVA TPN 250 mL	30 (+2)	31 (+2)	60 (+ 4)
Champs stériles	5	5	10

6.6.3. Mode opératoire

Pour la méthode, la réalisation des poches de Mediafill est effectuée selon l'instruction en vigueur PHA_IT_8370 « PHAD - Qualification aseptique des opérateurs par MEDIA FILL pour l'ensemble des fabrications ».

Les manipulations sont effectuées en conditions inhabituelles à haut risque de contaminations microbiologiques (worst-case) permettant d'élargir la garantie de stérilité dans ces conditions à risque, néanmoins tout en représentant la routine de production.

Le plan de travail est recouvert d'un champ stérile. Le matériel emballé stérilement est pelé sur le champ stérile. Le matériel non stérile introduit sous le flux laminaire est décontaminé manuellement à l'aide de lingettes alcool à 70% et déposé sur le champ stérile.

Le protocole de production est le même que pour la poche test (voir figure 17). Les flacons Glucosteril 70% 500 mL, Sodium chlorure 10% CHUV 500 mL, Potassium chlorure 7.45% CHUV 200 mL, Calcium glubionate 10% 100 mL et Magnésium sulfate 10% CHUV 250 mL sont remplacés par des flacons de bouillon TSB 100 mL et la poche d'eau PPI Bichsel de 3000 mL est remplacée par un flacon de bouillon TSB de 1000 mL. Les flacons de Glycophos CHUV 100 mL, de Peditrace CHUV 100 mL et de l'Aminoven 10% 1000 mL sont remplacés par des flacons de NaCl 0.9% 250 mL Bbraun.

L'habillage pour la validation de procédé est effectué selon l'instruction en vigueur : "PHA_IT_8227 *PHAD - Comportements à adopter et gestion des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) : lavage - désinfection mains et habillage* ». Les modalités de l'habillage correspondent à l'entrée de la zone de fabrication de classe B.

Lors de l'entrée en sas, les habits CHUV et les chaussettes ZAC sont retirés pour ensuite mettre un pyjama bleu, une nouvelle paire de chaussette ZAC, changement de chaussons/chaussures, une cagoule, un masque stérile et une paire de gants stériles. Après l'entrée en ISO 7 et juste avant d'entrée en ISO 5 dans le bloc opératoire, la tenue stérile complète l'habillage avec une combinaison stérile et des surchaussures stériles. La deuxième paire de gants est ensuite introduit sous le flux laminaire vertical contenant l'automate de la nutrition parentérale Baxter EM2400.

Deux blocs de production sont à réaliser. Un bloc de production correspond à la réalisation de 6 poches dans la même journée et répété sur 5 jours consécutifs avec une pause le weekend. La quantité totale de jours de production est de 10 jours. La quantité totale de poches produites pour les deux blocs de production est de 60 poches. La production s'est réalisée selon l'instruction PHA_IT_8216 « FAB9 - Réalisation d'une nutrition parentérale » retrouvée en annexe 5.

Les poches sont envoyées au laboratoire de contrôle qualité du CHUV pour analyse. Les critères d'acceptation sont les suivants : Après incubation 7 jours à 20-25°C et 7 jours à 30-35°C selon les nouvelles spécifications d'Eudralex applicables en août 2023, aucune contamination ne doit être présente dans les poches de Media-fill, ni sur les géloses de sédimentation et ni sur les empreintes de gants (14).

6.7. Validation par Mediafill dans un environnement proche d'une salle d'op

Les résultats obtenus pour le test Mediafill sont présentés sous le tableau 12.

Tableau 12: Résultats des contamination des poches de Mediafill, plaques de sédimentation et de gants dans un environnement proche de la salle d'op.

Media fill	Spécifications	Jn	**Bloc 1** de production (J1-5)	**Bloc 2** de production (J8-12)	**Conformité**
Poches Media fill [nb de poches contaminées]	0	J1	0/6 poches	0/6 poches	**CONFORME** / ~~NON CONFORME~~
		J2	0/6 poches	0/6 poches	
		J3	0/6 poches	0/6 poches	
		J4	0/6 poches	0/6 poches	
		J5	0/6 poches	0/6 poches	
Plaques de sédimentation [contamination en UFC]	< 1 UFC/4h	J1	0 UFC	0 UFC	**CONFORME** / ~~NON CONFORME~~
		J2	0 UFC	0 UFC	
		J3	0 UFC	0 UFC	
		J4	0 UFC	0 UFC	
		J5	0 UFC	0 UFC	
Plaques de gants [contamination en UFC]	< 1 UFC/gant < 2 UFC/ paire de gants	J1	0 UFC	0 UFC	**CONFORME** / ~~NON CONFORME~~
		J2	0 UFC	0 UFC	
		J3	0 UFC	0 UFC	
		J4	0 UFC	**1 UFC** *Metabacillus halosaccharovans*	
		J5	0 UFC	**1 UFC** *Staphylococcus shominis*	

Une colonie a été identifiée sur 2 plaques de gant. La première au J11 et la seconde au J12. Les germes identifiés sur les plaques de gants sont : *Metabacillus halosaccharovorans* et Staphylocoque à coagulase négative (*S. shominis*). Aucun de ces germes n'est considéré comme pathogène.

7. DISCUSSION

7.1. Activités essentielles pour la production aseptique et stérile au CHUV

Le processus de fabrication englobe les grands axes de ce processus avec les flux de fabrication et les procédures de soutien. De manière générale, la production d'un médicament se réalise suite à une demande du client et implique:

- La réception et gestion de la demande de fabrication : les médicaments fabriqués doivent être référencés dans le catalogue de prestations du référentiel du médicament de l'hôpital (REFMED).
- La production du médicament selon son procédé de fabrication : préparation magistrale de produit ou fabrication par lot de médicament.
- La livraison, la documentation, l'archivage et la facturation du produit.

Le processus de production repose sur des procédures de soutien et implique:

- La gestion des flux de matières premières, des articles de conditionnement et du matériel de fabrication
- La gestion des activités de production
- La validation des procédés de production

Pour déterminer les activités essentielles et les besoins associés, il est nécessaire de visualiser toutes les activités de la pharmacie mais plus particulièrement dans ce cadre, la production. Le processus de production possède les activités essentielles suivantes :

- Les préparations cytotoxiques aseptiques et non stériles.
- Les préparations non cytotoxiques aseptiques, stériles et non stériles.
- Les productions par lot aseptiques, stériles et non stériles.

Dans le cas de la réalisation du plan de continuité d'activité des salles blanches de classe C et B, les différentes productions par lot et préparations magistrales essentielles et non essentielles sont présentées dans le tableau 5 et 6. Ces productions essentielles à l'activité de production devront être inclues dans la conception du plan de continuité d'activité. Les activités essentielles sont basées sur différents aspects comme l'absence d'équivalence, l'urgence d'utilisation du médicament pour le patient, la complexité de la réalisation de la préparation dans l'unité de soins et la toxicité intrinsèque au produit nécessitant une production centralisée à la pharmacie.

Des alternatives existent pour certaines productions. Cependant il est important de noter que les alternatives doivent être proposées si le délai de rupture acceptable risque d'être dépassé. Ce délai de rupture acceptable est basé sur : la date de péremption du produit, la consommation du service, la dispersion de la consommation, le stock de sécurité et le délai entre la commande et la réception du produit.

Les alternatives proposées pour les productions considérées comme non essentielles peuvent être évolutives. En effet, la problématique des ruptures des médicaments est un sujet d'actualité qui s'est considérablement péjorée depuis 2019 (57). Dans certaines circonstances, la capacité de s'approvisionner en médicaments devient limitée. Ces situations sont également appelées « goulet d'étranglement » (58). Lors du goulet d'étranglement, H. Plagge et M. Salder de l'université de Bâle proposent une gestion standardisée dans la transmission de l'information dans tout l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement (allant

du fournisseur jusqu'aux unités des soins) et de prendre les mesures nécessaires (59). Le rôle du pharmacien hospitalier face à ces défis est indispensable. C'est pourquoi, dans le contexte de la liste de productions essentielles proposées dans ce projet, une mise à jour régulière de cette liste semble indispensable pour garantir une préparation efficace lors de l'activation du PCA.

La liste de productions essentielles proposée est la suivante :

- **Productions par lot stériles ou aseptiques**:
    - Clonidine intrathécale sol. Inj. 1.2 mg/mL 1 amp 5 mL,
    - Cuivre injectable 0.4 mg/mL 10 amp 5 mL,
    - Fentanyl 500 mcg/mL 10 amp 5 mL,
    - Glutaraldéhyde stérile 0.6% 1 fio 20 mL,
    - Melphalan 200 mcg/mL sol. Inj. Ser 1 mL,
    - Midazolam 1 mg 10 unidoses 0.2 mL,
    - Sodium thiosulfate 150 mg/mL 1 flac perf,
    - Tampon PBS KCl stérile avec rouge phénol 500 mL,
    - Tham 0.3 M Néonat 50 mL.

- **Productions magistrales aseptiques** :
    - Nutritions parentérales à la carte (TPN),
    - Solution Clagett,
    - Préparations pour les maladies métaboliques,
    - Baclofène intrathécale,
    - Maféníde,
    - Préparations cytotoxiques et,
    - Situations exceptionnelles.

Dans les productions essentielles citées ci-dessus, des équipements comme la machine à ampoules, l'automate BAXA repeater et l'automate Bxater EM2400 sont utilisés. La solution sélectionnée pour le PCA devrait, idéalement, inclure les équipements qui sont fondamentaux à ces productions pour garantir une continuité de ces activités. Dans l'impossibilité d'inclure la machine à ampoules, une réflexion est à mener sur la modification du conditionnement. Sur ce point, la contrainte principale est de réaliser en amont du PCA, des études de stabilité des médicaments produits dans ces nouveaux conditionnements. En cas d'incident des salles blanches, l'utilisation de l'autoclave pour les produits finis stériles ne serait pas impactée. Concernant la production du Melphalan et les préparations magistrales cytotoxiques, des mesures de protection des opérateurs doivent être inclues dans le PCA.

Les choix des productions essentielles peuvent être débattus. La liste de productions essentielles et non essentielles est une proposition de liste qui peut être modifiée et améliorée. Il pourrait même être intéressant d'élargir la réflexion avec les infirmiers et médecins répondants des unités de soins en réalisant par exemple, des groupes de travail en impliquant également un pharmacien clinicien et un pharmacien de production.

Toutes les productions et activités, annexes aux productions, essentielles nécessitent une planification de capacité. Lors de l'élaboration du PCA, il est indispensable de planifier les ressources humaines minimales pour accomplir les productions et activités essentielles. La

durée de la crise et le recensement des activités essentielles complet permettront d'élaborer un nombre prédéfini de personnel, de déléguer les tâches et d'établir les éventuels remplaçants de ces tâches.

D'autres aspects logistiques et financiers constituant également des activités essentielles doivent être pris en considération dans la mise en place d'un PCA. Ces activités qui nécessitent une réflexion sont la livraison des médicaments auprès des services, la facturation, la documentation, l'archivage ou encore la gestion des flux de matières premières.

7.2. Tests Mediafill dans des environnements différents

Pour évaluer les risques de contamination microbiologique des poches de médicaments produites au sein de la production hospitalière des tests Mediafill dans des environnements différents ont été réalisés. Les lieux choisis ont permis d'évaluer l'équipement minimal nécessaire pour garantir une stérilité du produit et ainsi évaluer les besoins et exigences minimaux lors de l'application du PCA. L'environnement immédiat était non classé afin de préserver le mode dégradé. Des équipements différents ont été employés :

1) Hotte chimique (SKAN - Workstation WS 150) : La ventilation de la hotte chimique (non classée) se présente sous la figure 40. Ce n'est pas une enceinte à flux laminaire vertical de classe A mais la hotte chimique contient un filtre terminal de type H14 retenant considérablement les particules viables et non viables.

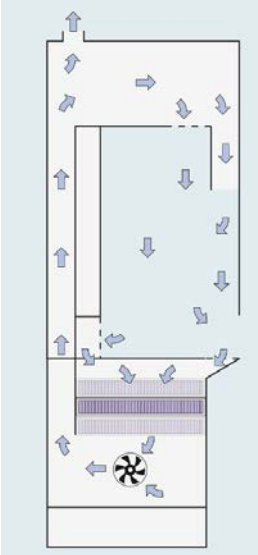


Figure 40: Ventilation de la hotte chimique SKAN - Workstation WS 150 (26).

2) Hotte à flux laminaire vertical de classe A.
3) Cytobox de classe A à pression négative habituellement employé pour les préparations de chimiothérapies. Compte tenue de la pression négative, le risque de contamination microbiologique de l'environnement et des préparations est amplifié.

L'habillage et le mode opératoire étaient identiques dans ces différents lieux. Le but étant d'analyser l'influence de l'environnement dégradé par le même opérateur et dans un deuxième temps, d'observer une éventuelle influence de la méthode aseptique de l'opérateur. Un système clos a été préconisé pour ces essais afin de simuler au mieux la méthode de production quotidienne (poches de nutrition parentérale mais également la production

aseptique cytotoxique) et compte tenu du mode dégradé, il semblait nécessaire de garantir une méthodologie de travail plus restrictive en termes de risque de contamination microbiologique. Selon les PIC/s pour les établissements de santé publié en 2014, un système clos permet de travailler dans un environnement moins exigeant qu'un système ouvert (voir figure 41) (60).

	Open workstation	Closed (isolator)
Preparation method		
Open aseptic	B *Note	D
Closed aseptic	C	D
Open terminally sterilised	D	D
Closed terminally sterilised	D	D

* Note: Immediate administration may allow a C grade area to be used, subject to a risk assessment.

Figure 41: Environnement immédiat lors d'une production aseptique en système ouvert ou clos (60).

Selon la Ph. Hélv. 11.3, sans justification mentionnée, l'environnement immédiat d'une hotte à flux laminaire horizontal ou d'un PSB II doit remplir les conditions de la classe B et pour un isolateur, la classe D (15). Par contre, il est également décrit, qu'il est possible avec justification de ne pas atteindre les conditions environnementales d'une classe B uniquement en s'appuyant sur une analyse des risques prenant compte des éléments suivants:

- L'intervalle entre la production et l'utilisation
- L'utilisation d'un procédé fermé
- Le type de composition du produit
- La voie d'administration du produit
- La durée d'utilisation du produit
- Le risque inhérent au produit pour la santé du personnel prenant part à sa fabrication

Un système clos permettrait de réduire le risque de contamination microbienne d'un médicament stérile. Selon la revue de Soubieux et al., la production aseptique en système clos dans un environnement ISO 5 présente une faible fréquence de contamination microbienne. En revanche, il mentionne également qu'aucune étude démontre une différence sur la fréquence de contamination microbienne entre une méthode conventionnelle (système ouvert) et un système clos (61).

Dans les essais effectués pour la mise en place d'un PCA des salles blanches, aucune poche n'a été contaminée ni par le pharmacien et ni par le préparateur en pharmacie. De plus, aucune plaque de sédimentation et aucune plaque de gants n'ont été contaminées pour le pharmacien. Néanmoins, de nombreuses contaminations (1 UFC retrouvée sur une plaque de sédimentation et 8 UFC retrouvées sur 5 plaques de gants) des plaques de gants et de sédimentation se sont révélées pour le préparateur en pharmacie expérimenté. Un germe pathogène *l'Aspergillus fumiagtus* a notamment été observé. Ce champignon se trouve généralement sur le sol ou dans la décomposition de matière organique (62). Le germe *Micrococcus luteus* a été identifié 3 fois. C'est une bactérie que l'on retrouve dans la flore cutanée et buccale. Lors d'une contamination de l'environnement, ce germe est souvent identifié et montre une défaillance de la technique aseptique de l'opérateur (63). L'environnement de production présentant la plus faible contamination était la hotte à flux laminaire vertical dans un environnement non classé avec la présence d'1 UFC sur une empreinte de gants.

Pour représenter au mieux la routine de production des nutritions parentérales, 6 poches par jour ont été produites manuellement sur une durée de 3 jours. La production de 6 poches par jour permettait de mesurer la répétabilité et l'étendu des essais sur 3 jours permettait d'évaluer la fidélité intermédiaire (64).

Des études ont pu mettre en avant l'importance de la technique aseptique et de l'environnement de travail. Selon l'étude de Stucki et al., des essais ont été réalisés dans des lieux différents en produisant des seringues pour l'anesthésie. Le premier lieu était la paillasse, le deuxième les salles blanches et finalement, la salle d'opération. Leurs résultats ont révélé qu'une contamination microbiologique se manifestait uniquement lorsque les manipulations à haut risque avaient lieu en dehors d'une hotte à flux laminaire de classe ISO 5. Les manipulations à haut risque produisant le plus de contaminations étaient dues au contact entre l'embout stérile de la seringue et un objet souillé ou des doigts non gantés. Ils ont constaté que 6 % des médicaments stériles préparés dans la salle d'opération et 16 % des médicaments stériles préparés dans un service hospitalier étaient contaminés, alors qu'aucune préparation n'était contaminée dans une salle blanche hospitalière (65).

Selon l'étude de Sigward et al., des essais Mediafill ont été réalisés en contaminant les septa des flacons de bouillons de culture TSB par *Enterococcus faecalis*, sensible à la désinfection à l'alcool. Dans cette étude, une technique aseptique inappropriée a donné lieu à une contamination de taux de 2,3 %. A noter que toutes les préparations ont été préparées dans un environnement ne possédant pas de filtres terminaux H14 mais avec une faible contamination microbienne de l'air. (66)

En contraste direct avec ces résultats, Trissel et al. ont démontré, au travers de 2 études indépendantes, des taux de contamination microbiologique plus élevés pour les préparations aseptiques préparées dans une salle blanche (5,2%) que pour celles préparées dans un environnement immédiat non classé sous flux laminaire ISO 5 (< 0,1%) (67,68).

Finalement, selon deux autres études, la variable la plus importante affectant la contamination microbienne dans une production aseptique est la technique aseptique du personnel, et non l'environnement dans lequel les médicaments ont été préparés (69,70).

Pour la mise en place d'un PCA, l'environnement de production a, en effet, une influence sur la contamination microbienne dans les préparations aseptiques. Dans les études référencées ci-dessus et dans ce projet, on constate que la technique aseptique est un facteur considérable sur l'absence de contamination dans une zone de production. La mise en œuvre d'une formation initiale et continue semble indispensable pour l'instauration d'un PCA.

7.3. Etude de faisabilité

L'étude de faisabilité a été réalisée en évaluant 7 solutions différentes : le bloc opératoire rénové du CHUV ISO 7 avec un plafonnier ISO 5, les containers de salles blanches de classe C de l'entreprise LSB®, les salles blanches inutilisables des industries (Sincopharm®), le container autonome proposé par Swissteamleader®, le container de stérilisation centrale de l'armée suisse de classe D, le dispositif aseptique proposé par l'entreprise Aspida®, le dispositif aseptique proposé par l'entreprise Airinspace®.

L'évaluation de ces différentes solutions s'était appuyée sur différents facteurs : les exigences réglementaires, sécuritaires, de l'infrastructure et des installations, la localisation, la simplicité de la mise en place, le délai de déploiement, les ressources humaines (notamment la formation) et les ressources financières.

Lors de l'évaluation, les points s'avérant les plus critiques sur la prise de décision des solutions retenues étaient les risques associés aux exigences réglementaires et les coûts.

Toutes les solutions proposées sont des systèmes dégradés par rapport aux préparations aseptiques qui requièrent un environnement immédiat de classe B dans une zone de travail de classe A. Cependant, il y a des solutions qui respectent davantage le cadre réglementaire que d'autres. C'est le cas pour les containers LSB® de classe C, la centrale de stérilisation mobile de l'armée suisse de classe D et les salles blanches inutilisées de Sincopharm® de classe C. Malgré leur classification inférieure à une ZAC de classe B, ce sont néanmoins des ZAC respectant les BPF, c'est-à-dire que le revêtement des murs, du sol, le cache des prises, le système de traitement de l'air, le mobilier et les équipements sont conformes aux exigences réglementaires. Les salles blanches inutilisées de Sincopharm® doivent subir une mise à niveau (revamping) car leur infrastructure devient vieillissante. De plus, les problèmes principaux par rapport aux autres solutions proposées, sont la mobilisation de ressources humaines en dehors des locaux de la pharmacie et la localisation des salles blanches. En effet, situées à Moudon, des navettes de livraisons de produits finis devraient être organisées entre Moudon et le CHUV localisé à Lausanne. Néanmoins cette solution pourrait être intéressante pour des productions par lot aseptiques ou stériles.

D'autres solutions innovantes pourraient convenir aux exigences BPF. Par exemple, Swissteamleaders® peut proposer un container de type « salle blanche » complètement autonome en électricité et en eau avec un système de traitement de l'air équivalent au système conçu pour les salles blanches. Cette solution demande un investissement financier conséquent. C'est pourquoi cette solution a été vite abandonnée. Une autre solution innovante qui pourrait globalement convenir aux exigences réglementaires sont l'utilisation des salles d'opérations du bloc opératoire rénové du CHUV. Toutes les salles d'opération du bloc opératoire rénové du CHUV, sont soumis aux exigences SICC-VA105 CV1a avec comme obligation d'obtenir la classification ISO 7 autour de la zone de travail avec un plafonnier ISO 5 pour réaliser les opérations (51). Le revêtement du sol, des murs, le mobilier sont conçus pour réduire le risque iatrogène chez le patient comme au final les salles blanches de production pharmaceutique. Les premières problématiques rencontrées, sont l'absence de sas personnel avec les portes interverrouillables, de passe-plat et la pression différentielle qui est inférieure aux exigences des BPF pour une ZAC de classe B. Les deux derniers exemples concernent les dispositifs aseptiques proposées par Airinspace®. Airinspace® propose un équipement à demeure qui requière des travaux supplémentaires à l'interne de la pharmacie. De plus, au départ ce qui était désiré pour les dispositifs aseptiques, c'est que leur système

soit déployable avec une installation et une désinstallation simple et rapide. Ce n'est malheureusement pas le cas pour l'équipement proposé par Airinspace®. Aspida®, compte à lui, propose un équipement gonflable et déployable. L'avantage de ce dernier, c'est qu'il peut être installé et désinstallé dans un délai raisonnable et stocké dans un coin, à l'intérieur d'une valise.

Un autre point contraignant pour les solutions proposées implique les coûts financiers. Selon les solutions proposées, les coûts peuvent être plus ou moins importants. Comme mentionné, l'entreprise Swissteamleaders® propose une solution trop onéreuse par rapport aux besoins demandés pour l'élaboration du PCA. Le dispositif aseptique d'Airinspace® était intéressant au niveau du prix surtout avec la garantie de réaliser une salle blanche pour environ 60k euros. Sauf que des travaux supplémentaires à l'interne étaient exigés. De plus, par rapport au dispositif aseptique proposé par Aspida®, leur système est à demeure et donc non démontable et non transportable. C'est pourquoi, cette solution n'a pas été retenue. Aspida® propose également un dispositif aseptique mais avec un coût plus considérable (> 90k euros). Ce dispositif, étant transportable et facilement stockable, est particulièrement intéressant car l'objectif est de pouvoir partager cet équipement avec les autres hôpitaux dans le besoin, en cas de sinistre de leurs salles blanches. Dans ce sens, l'investissement financier demandé pourrait être commun entre les hôpitaux suisses.

Certaines solutions n'ont pas pu être entièrement étudiées car les équipements ou les locaux n'étaient pas disponibles. C'est le cas pour la salle d'op du CHUV : son exploitation pour réaliser des essais de qualification et de validation de procédé était possible au début du projet. Malheureusement, les accès nous ont été finalement refusés par des soucis techniques rencontrés dans leur bloc opératoire rénové. Le même cas de figure s'est présenté avec le container de l'armée suisse. Dans ce contexte, la centrale de stérilisation mobile est indisponible pour toute l'année 2022 mais serait disponible dès 2023 pour réaliser des essais de validation de procédé. Une étude plus approfondie de cette solution pourrait être intéressante pour l'élaboration du PCA. Des essais de qualification et de validation auraient pu être réalisés fin novembre 2022 avec le prototype proposé par l'entreprise Aspida®. Cependant du retard a été rencontré pour sa construction et finalement il serait prêt pour être testé qu'à partir du premier trimestre 2023.

Comme mentionné précédemment, toutes les solutions proposées sont des solutions dégradées par rapport aux préparations aseptiques qui exigent un environnement immédiat de classe B avec une zone de travail de classe A. Dans ce sens, il est nécessaire de réaliser une analyse des risques.

Dans l'étude réalisée par F A Boom et al., un outil d'évaluation des risques lors du remplissage aseptique a été développé. Dans l'élaboration de cet outil, ils se sont basés sur les différentes sources responsables d'une contamination microbiologique (71). Les sources de contamination sont :

1) La qualité de l'air
2) Le plan de travail du flux laminaire/isolateur
3) Les surfaces annexes au plan de travail (murs et plafond) de la hotte à flux laminaire/isolateur
4) Le matériel utilisé avec une surface stérile (dispositifs stériles, poches de perfusion),
5) Les zones critiques de ces surfaces stériles (aiguilles, septa des poches de perfusion),

6) Le matériel et équipement utilisés n'ayant pas une surface stérile (ampoules, vials, bouteilles),
7) Les zones critiques de ces surfaces non stériles (bouchons),
8) Les mains de l'opérateur,
9) Les avant-bras de l'opérateur et ;
10) La méthode de travail

Cet outil est axé sur les sources de contamination microbiologique liées à la zone de production et de son opérateur. Pour l'élaboration du PCA, cet outil d'analyse des risques peut s'avérer utile pour la/les solution(s) retenue(s) permettant d'identifier les différents risques mais également de les maîtriser. De plus, d'autres aspects doivent être inclus dans cette analyse des risques notamment les flux matériel, personnel, déchets et produits finis pour éviter le mélange de ces flux.

Au final, les solutions retenues sont les suivantes :

1) Le dispositif aseptique proposé par l'entreprise Aspida®
2) Le bloc opératoire rénové du CHUV ISO 7 avec un plafonnier ISO 5
3) Les containers de salles blanches de classe C de l'entreprise LSB®
4) Le container de stérilisation centrale de l'armée suisse de classe D
5) Les salles blanches inutilisées de Sincopharm®

Ces solutions sont retenues mais nécessitent une étude plus approfondie en réalisant notamment la qualification complète et la validation du procédé aseptique.

7.4. Protocole pour la qualification opérationnelle et de performance d'une salle d'op

L'objectif était d'étudier la possibilité de produire des poches de nutrition parentérale dans un environnement proche d'une salle blanche telle qu'une salle d'opération du CHUV. Dans le cadre de ce projet, il y avait la possibilité d'effectuer la qualification opérationnelle et de performance d'une salle d'opération. Cet environnement a été analysé lors de l'étude de faisabilité avec la possibilité de réaliser des essais dans une de ces nouvelles salles d'opération. Compte tenu de la similitude de ces environnements et l'accès au plan d'une des salle d'op, des protocoles de qualification opérationnelle et de performance ont été rédigés. Malheureusement, l'accès à la salle d'opération a finalement été refusé. Dans le cadre de ce travail de MAS, les essais de qualification n'ont pas pu être réalisés.

Les essais qui semblaient obligatoires d'introduire dans ces protocoles de qualification sont les suivants : le comptage de particules en suspension dans l'air et le contrôle microbiologique de l'environnement. Le comptage de particules dans l'air est un essai obligatoire pour classer une zone à atmosphère contrôlée (14,18,20). Le contrôle microbiologique de l'environnement n'est pas un essai exigé pour la classification mais fortement recommandé pour la qualification. D'autres essais recommandés auraient pu être introduits dans les protocoles comme le taux de renouvellement de l'air et la direction du flux d'air (24). Cependant, certains de ces essais comme le taux de renouvellement de l'air, le sens d'écoulement de l'air et le test d'intégrité des filtres H14 sont déjà réalisés pour la qualification annuelle des salles d'op (voir figure 21). Il ne serait donc pas nécessaire de répéter ces essais. De plus, l'objectif étant le déploiement rapide d'un plan de continuité d'activité, seuls les essais les plus décisifs ont été inclus dans les protocoles. Dans le cas de la disponibilité de la salle d'op, les protocoles complets de qualification opérationnelle et de performance se trouvent en annexe 2 et 3.

7.5. Protocole pour la validation du procédé aseptique par Mediafill dans une salle d'op

Après la qualification complète de la salle d'opération, il est impératif de valider le procédé aseptique par Mediafill. L'objectif était d'étudier la possibilité de produire des poches de nutrition parentérale dans un environnement proche d'une salle blanche de classe C avec un plafonnier ISO 5 en utilisant l'automate Baxter EM2400. Le protocole de validation a été rédigé en incluant deux blocs de production de 5 jours réalisés sur 2 semaines en simulant une coupure le weekend semblable à la production de routine. Six poches ont été produites par jour représentant la production moyenne journalière de poches de nutrition parentérale. Malgré la rédaction du protocole, les essais n'ont pas pu être réalisés à cause de l'indisponibilité de la salle d'opération du CHUV. Dans le cas de la disponibilité de la salle d'op, un protocole de validation du procédé aseptique par Mediafill clé en main est présenté en annexe 4.

7.6. Validation par Mediafill dans un environnement proche d'une salle d'op

Dans le cadre du projet, l'indisponibilité des salles d'opération a été compensée en réalisant une validation du procédé aseptique par Mediafill dans un environnement proche d'une salle d'op en produisant dans une salle blanche de classe C avec un plafonnier ISO 5.

Les salle d'op du CHUV sont des environnements immédiats ISO 7 avec un plafonnier ISO 5. Ce sont des salles d'opération à haut degré aseptique, avec un flux laminaire vertical assurant une zone de protection similaire à une zone de production de salle C contenant un plafonnier ISO 5. Les blocs opératoire du CHUV suivent les exigences du SICC-VA105 plus particulièrement la CV1a qui sont des directives similaires aux exigences BPF pour les salles blanches (51). Le comptage des particules en suspension dans l'air est un essai obligatoire à réaliser annuellement pour la classification des salle d'op (51,72).

Cependant, des dissemblances considérables existent entre une salle blanche de salle C et une salle d'op. La première différence concerne la méthode de nettoyage et les produits utilisés. Elle se solutionne en adaptant la méthode de nettoyage des salle d'op selon la méthode de nettoyage pour les salles blanches. Pour cette solution, une validation de nettoyage devrait avoir lieu.

La deuxième différence se porte sur le différentiel de pression. La cascade de pression dans une salle d'op (max 20 Pa) n'est pas aussi importante que celle de salle blanche et il serait techniquement impossible d'atteindre ces exigences (30-45 Pa) (14,60).

La dernière disparité concerne le contrôle microbiologique de l'environnement. Aucun contrôle n'est exigé pour les salle d'op exceptés lors de la suspicion d'une infection iatrogène chez un patient liée à chirurgie réalisée au bloc opératoire. Une solution serait de mettre en place un contrôle microbiologique régulier de l'environnement avec des zones de contrôle fondées sur une analyse des risques.

Le protocole de validation est identique au protocole de validation du procédé aseptique par Mediafill dans une salle d'op. Deux blocs de production de 5 jours ont été réalisés sur 2 semaines en simulant une coupure le weekend semblable à la production de routine. Six poches ont été produites par jour représentant la production moyenne journalière de poches de nutrition parentérale.

Dans l'étude réalisée par Stucki et al., 6% des seringues produites dans une salle d'opération ont été contaminées signifiant qu'entre 3-4 poches auraient pu être contaminées lors de cette validation, étant donné de la similitude de ces environnements (65). Pour augmenter la puissance statistique de cette validation, la taille de l'échantillon aurait pu être plus importante comme discutée dans le sous chapitre « 7.2. Tests Mediafill dans des environnements différents ». De plus, selon ce projet et les données de la littérature, ces essais auraient également pu être réalisés par un second opérateur compte tenu de l'influence de la méthode aseptique dans les contaminations (69,70).

La validation est conforme selon les exigences réglementaires en vigueur. D'après les nouvelles directives d'Eudralex mises en application dès août 2023, la validation ne serait pas conforme étant donnée la présence d'une colonie sur la paire de gants du J11 et du J12 (14). Les résultats obtenus sont prometteurs. Toutefois, il faut noter que l'emploi d'une salle d'opération en guise de zone de production reste un système dégradé. Il est important dans ce contexte, d'analyser les risques et de les diminuer au maximum. Tous les points mentionnés ci-dessous doivent être réfléchis, en amont, à l'aide d'une analyse des risques.

Le premier aspect est en lien avec les différents flux, c'est-à-dire les flux matières premières, personnel, produits finis et déchets. Concernant ces flux, l'absence de passe-plats dans une salle d'opération engendre le risque que les flux soient mélangés. Dans ce contexte, il est important de mettre en place des mesures permettant de séparer clairement ces flux. Par exemple, en disposant d'un mobilier n'acceptant que les matières premières et le second n'acceptant que les produits finis.

Un autre angle est celui du flux personnel. Le flux personnel avec la gestion de l'habillage, la désinfection des mains et du matériel et le nettoyage de la zone de production peut être fastidieux compte tenu de l'absence d'une délimitation physique entre la zone de production et la zone environnante et l'absence de sas personnels équivalent à une salle blanche. A noter que le sas personnel d'une salle blanche garantit un certain niveau de propreté particulaire et microbiologique grâce notamment au différentiel de pression positive. Pour limiter le risque de contamination, il est primordial de réfléchir en amont sur la méthode complète de production aseptique, pour ensuite former et qualifier le personnel pour cette situation dégradée.

Le dernier point concerne la salle d'op ne répondant pas aux BPF pour les produits aseptiques exigeants une zone environnante ou immédiate de classe B avec une zone de travail de classe A (25). Dans ce sens, il semblerait nécessaire de prendre des mesures préventives à la contamination du produit fini, comme produire en utilisant un système clos, réduire la durée d'utilisation du produit fini et ne pas produire avec des substances nocives pour la santé des opérateurs (ex : cytotoxiques). Dans tous les cas, les analyses microbiologiques réalisées par le laboratoire de contrôle qualité permettront de confirmer l'asepsie, soit de manière directe avec la libération des productions par lot soit de manière indirecte avec le contrôle microbiologique de l'environnement effectué lors des préparations magistrales aseptiques.

Les résultats de la validation du procédé aseptique par Mediafill dans un environnement proche d'une salle d'op montre qu'il serait possible de valider ce procédé dans une salle d'op. Si cette solution est retenue pour la mise en place du PCA, une qualification opérationnelle et de performance ainsi que la validation du procédé aseptique doivent être réalisées. De plus, une analyse des risques devrait être établie en incluant les différents flux et les différentes sources de contamination discutées dans l'étude de F A Boom et al. (71).

8. LIMITATIONS

Le recensement des productions essentielles est une proposition de liste qui peut être modifiée et améliorée. Il pourrait même être intéressant d'élargir la réflexion avec les infirmiers et médecins répondants des unités de soins en réalisant par exemple, des groupes de travail en impliquant également un pharmacien clinicien et un pharmacien de production.

A cause des éventuelles ruptures d'approvisionnement, les alternatives proposées pour les productions considérées comme non essentielles doivent être constamment mise à jour.

Concernant les tests Mediafill réalisés dans ce projet (tests Mediafill dans les environnements non classés et validation par Mediafill dans un environnement proche d'une salle d'op), le nombre d'échantillons préparés est insuffisant pour détecter une poche contaminée. Il faudrait au moins 3000 produits préparés pour détecter, avec un niveau de confiance de 95%, un taux de contamination microbienne de 0.1% (1 :1000) (62,63). Etant donné le modeste volume de production de nutrition parentérale réalisée en routine et les environnements de production testés dégradés, il a été convenu de produire les poches Mediafill selon la représentation de la pratique quotidienne en production. De plus, la salle 570 utilisée pour les productions de lot stériles étaient indisponibles pour réaliser des essais Mediafill sur une plus longue durée avec un équipement encombrant (Baxter EM2400).

L'indisponibilité des salles d'opération n'a pas permis de réaliser la qualification et la validation de procédé aseptique par Mediafill. Cet inconvénient a été compensé en réalisant une validation du procédé aseptique par Mediafill dans un environnement proche d'une salle d'op en produisant dans une salle blanche de classe C avec un plafonnier ISO 5. Malgré les résultats prometteurs obtenus, une qualification opérationnelle et de performance ainsi que la validation du procédé aseptique doivent être réalisées dans une salle d'op.

9. CONCLUSION

Ce travail avait pour but de réaliser un état des lieux des activités essentielles ou non essentielles des productions aseptiques ou stériles au CHUV, d'évaluer différentes solutions pour l'élaboration d'un plan de continuité d'activité des salles blanches, de réaliser des essais Mediafill dans des environnements dégradés afin d'estimer les besoins minimaux pour le PCA, de rédiger des protocoles de qualification opérationnelle, de performance et de validation de procédé aseptique pour une salle d'opération et finalement de valider le procédé aseptique par Mediafill avec l'automate Baxter EM2400 dans un environnement proche d'une salle d'opération.

Les activités essentielles et non essentielles ont pu être identifiées. La proposition des productions essentielles est la suivante : Clonidine intrathécale sol. Inj. 1.2 mg/mL 1 amp 5 mL, Cuivre injectable 0.4 mg/mL 10 amp 5 mL, Fentanyl 500 mcg/mL 10 amp 5 mL, Glutaraldéhyde stérile 0.6% 1 fio 20 mL, Melphalan 200 mcg/mL sol. Inj. Ser 1 mL, Midazolam 1 mg 10 unidoses 0.2 mL, Sodium thiosulfate 150 mg/mL 1 flac perf, Tampon PBS KCl stérile avec rouge phénol 500 mL, Tham 0.3 M Néonat 50 mL, Nutritions parentérales à la carte (TPN), Solution Clagett, Préparations pour les maladies métaboliques, Baclofène intrathécale, Maféníde, Préparations cytotoxiques et, Situations exceptionnelles. Lors de l'activation du PCA, seules les productions essentielles seront maintenues.

Selon les essais Médiafill réalisés dans des environnements de production non classés, aucune contamination des poches n'a été observée pour le premier opérateur et pour le second opérateur. Cependant, uniquement pour le second opérateur, des contaminations microbiologiques de l'environnement ont été détectées. Ces essais Mediafill ont permis de mettre en évidence que l'environnement de production mais également la méthode de travail de l'opérateur ont une influence sur la contamination des préparations. Lors de la mise en œuvre du PCA, la formation initiale et continue doivent être fortement considérées.

Concernant les différentes solutions initialement proposées, certaines ont été abandonnées à cause du cadre réglementaire ou du coût. Les solutions retenues sont :

1) Le dispositif aseptique par l'entreprise Aspida® est transportable, rapidement déployable et pourrait être intéressant dans le cadre d'un développement de PCA des salles blanches régional malgré les contraintes de coût.

2) Le bloc opératoire rénové du CHUV pour une installation technique proche d'une salle blanche.

3) Le container ISO 7/classe C de LSB®, c'est un environnement classé C et qui est mobilisable malgré les contraintes logistiques et de coûts qui y sont associés.

4) Le container de l'armée suisse contenant la centrale de stérilisation de classe D, c'est un environnement classé D et qui est mobilisable malgré les contraintes de logistiques qui y sont associées

5) Les salles blanches inutilisées de Sincopharm®, c'est un environnement de classe C contenant des équipements qualifiés à l'intérieur. Des contraintes de coût et de livraison mériteront réflexion.

Toutes les solutions retenues nécessitent une étude plus approfondie avec la réalisation de qualification et validation du procédé aseptique.

L'indisponibilité des salles d'opération, a empêché la réalisation de la qualification opérationnelle et de performance ainsi que la validation du procédé aseptique par Mediafill. Cependant la rédaction des différents protocoles a été réalisée. Ces protocoles clé en main permettront de réaliser les essais le cas échéant.

Finalement, la validation du procédé aseptique par Mediafill d'un environnement proche d'une salle d'opération suggérerait la possibilité de valider ce procédé dans une salle d'op. La validation dans une salle d'opération permettrait de confirmer qu'une production aseptique avec l'automate Baxter EM2400 serait possible.

10. PERSPECTIVES

Pour finaliser cette étude de faisabilité, il faudrait réaliser les essais de qualification et de validation dans une salle d'opération du CHUV. Au préalable, une validation du nettoyage devrait avoir lieu, similaire aux nettoyages réalisés dans une salle blanche. Il faudrait également rédiger les protocoles de qualification, de validation et réaliser ces essais pour le dispositif aseptique Aspida®, la centrale de stérilisation mobile de l'armée suisse et les salles blanches inutilisées de Sincopharm®.

Après la réalisation des essais de qualification et de validation, l'établissement d'une grille d'évaluation de ces différentes solutions permettrait de mettre en avant leurs avantages et désavantages et ainsi choisir la solution la plus adéquate pour le PCA.

La solution pourrait, éventuellement, être adaptée pour la mise en place d'un PCA des salles blanches centralisé au niveau cantonal ou régional. L'installation d'un ou de plusieurs dispositifs aseptiques commun(s) (Aspida® ou Airinspace®) dans un local prédéfini permettrait de garantir la continuité des activités des hôpitaux régionaux et ainsi, limiter les coûts d'une catastrophe. La rédaction de ces protocoles de qualification et de validation pourrait également être commune afin d'exprimer, dans la mesure du possible, tous les besoins des hôpitaux cantonaux ou régionaux. En dehors d'une catastrophe, ce local pourrait servir à la formation initiale et continue du PCA et également à contribuer à la formation des préparateurs en pharmacie, aux étudiants en pharmacie ou encore participer à la formation initiale ou continue des pharmaciens.

Après la finalisation de l'évaluation des différentes solutions proposées, une procédure ou une instruction sur la mise en place d'un plan de continuité d'activité des salles blanches devrait être rédigée en incluant toutes les réflexions en amont et en aval de toutes les activités essentielles associées à la production des médicaments essentiels maintenus lors de l'activation du PCA. Ces activités essentielles englobent notamment, le volume à disposition pour le stockage de matériel et de matières première, le volume de la zone de production à disposition afin d'optimiser au maximum la production des médicaments essentiels et, encore, la réflexion concernant les flux matières premières, personnels, déchets et produits finis.

Après la rédaction et validation de cette procédure, le personnel devrait être formé afin de simuler l'activation du PCA. Les résultats de la simulation permettront d'améliorer le PCA.

Afin de gagner en préparation lors de l'activation du PCA, la liste des productions essentielles doit être régulièrement mise à jour et une formation continue sous forme de simulation par exemple, devrait être organisée avec une fréquence régulière (ex : annuelle).

Pour aller plus loin, la création d'un groupe de travail entre les pharmacies hospitalières romandes pourrait être intéressante, afin d'élaborer un PCA régional ou romand en appliquant la démarche simplifiée ou complète d'une pharmacie hospitalière. Dans ce PCA, une cellule de crise devrait être définie, assurant sa bonne mise en application.

11. BIBLIOGRAPHIE

1. Bennasar M. Plan de continuité d'activité et système d'information. 2ème. Dunod; 2010.

2. Pourquoi et comment élaborer un plan de continuité d'activité ? [Internet]. Guide Carrières d'Indeed. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: https://fr.indeed.com/conseils-carrieres/developpement-personnel/plan-continuite-activite

3. Coursaget A, Haas L. Le plan de continuité d'activité (PCA) : Approche méthodologique. Sécurité et stratégie. 2015;18(1):13-20.

4. Gouvernement français. Guide pour réaliser un plan de continuité d'activité. Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale - SGDSN [Internet]. 2013; Disponible sur: http://www.sgdsn.gouv.fr/uploads/2016/10/guide-pca-sgdsn-110613-normal.pdf

5. Humphreys P, Spratt B, Tariverdi M, Burdett RL, Cook D, Yarlagadda PKDV, et al. An Overview of Hospital Capacity Planning and Optimisation. Healthcare (Basel). 29 avr 2022;10(5):826.

6. Yi P, George SK, Paul JA, Lin L. Hospital capacity planning for disaster emergency management. Socio-Economic Planning Sciences. 1 sept 2010;44(3):151-60.

7. Fayad N. Organisation de la réponse pharmaceutique aux situations sanitaires exceptionnelles. :309.

8. Annual Disaster Statistical Review 2016: The numbers and trends - World | ReliefWeb [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://reliefweb.int/report/world/annual-disaster-statistical-review-2016-numbers-and-trends

9. Klein MG, Cheng CJ, Lii E, Mao K, Mesbahi H, Zhu T, et al. COVID-19 Models for Hospital Surge Capacity Planning: A Systematic Review. Disaster Med Public Health Prep. févr 2022;16(1):390-7.

10. Laurence S. Préparation et réponse des pharmacies hospitalières aux situations d'urgence et de catastrophe. 2021 [cité 30 juin 2022]; Disponible sur: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:160072

11. RS 812.21 - Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh) [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/fr

12. RS 812.212.1 - Ordonnance du 14 novembre 2018 sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd) [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2018/786/fr

13. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ich.org/page/quality-guidelines

14. EudraLex - Volume 4 [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

15. Pharmacopoea helvetica [Internet]. 11.3. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: http://www.phhelv.ch/changeLangFr

16. European Pharmacopoeia 10.8 [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://pheur.edqm.eu/app/10-8/search/

17. 14:00-17:00. ISO 11138-7:2019 [Internet]. ISO. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: https://www.iso.org/fr/standard/74113.html

18. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain

19. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: https://picscheme.org/en/publications#selSection_PIC/S%20GMP%20Guide

20. 14:00-17:00. ISO 14644-1:2015 [Internet]. ISO. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/05/33/53394.html

21. Cappelle C. Maîtrise de la contamination dans un secteur de remplissage aseptique. :109.

22. K.R. Zones, traitement de l'air et comportement au bloc opératoire ⋆ Mon bloc opératoire [Internet]. Mon bloc opératoire. 2020 [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: http://www.monblocoperatoire.com/index.php/2020/05/09/zones-traitement-de-lair-et-comportement-au-bloc-operatoire/

23. Id H. La qualification des locaux en industrie pharmaceutique. Application à une salle de production de classe mixte. 2021;99.

24. Marie-Christine M, Olivia N, Véronique P, Arsène Z. Qualification d'une zone à atmosphère contrôlée. :65.

25. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. In: GMP/ISO Quality Audit Manual for Healthcare Manufacturers and Their Suppliers, (Volume 2 - Regulations, Standards, and Guidelines) [Internet]. 0 éd. CRC Press; 2004 [cité 15 nov 2022]. p. 257-316. Disponible sur: https://www.taylorfrancis.com/books/9780203026656/chapters/10.3109/9780203026656-14

26. Laborabzug Workstationevo [Internet]. SKAN. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://skan.com/de/produkt/laborprodukte/laborabzug-workstation-evo/

27. Scanlaf Mars Class II with 2 Filters - Vitaris - Your Swiss specialist for life science and medical laboratory products [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: https://www.vitaris.com/shop/en/clean-room/safety-cabinets-class-ii-2-filters/scanlaf-mars-class-ii-with-2-filters.html?&

28. CDC F - Isolateur à pression négative by Envair | MedicalExpo [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: https://www.medicalexpo.fr/prod/envair/product-114055-760760.html

29. Sommer I. The Development of a Standardized and Industrialized Pediatric Parenteral Nutrition for the First Days of Life of Newborn Term and Preterm Infants and its Implementation as Standard of Care. 2020 [cité 28 nov 2022]; Disponible sur: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:159802

30. Monnier Ph, Savary M, Pasche R. Apport du Bleu de Toluidine en cancérologie bucco-pharyngo-œsophagienne. Acta Endosc. 1 juill 1981;11(4):299-315.

31. Calcium-Gluconat [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://www.bbraun.ch/fr/produkte-und-therapien/infusionstherapie/calcium-gluconat.html

32. Abdel-Sayed P, Tornay D, Hirt-Burri N, de Buys Roessingh A, Raffoul W, Applegate LA. Implications of chlorhexidine use in burn units for wound healing. Burns. 1 août 2020;46(5):1150-6.

33. Choix d'antiseptiques et désinfectants au CHUV | HPCi [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://www.hpci.ch/prevention/affiches-prospectus-et-autres-documents/contenu/choix-dantiseptique-et-d%C3%A9sinfectant-au

34. GSASA - Médicaments fabriqués à la pharmacie d'hôpital [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://www.gsasa.ch/fr/activites-de-la-gsasa/fabrication/medicaments-fabriques-pharmacie/?oid=10141&lang=fr

35. Klotz F, Nicolas X, Debonne J, Garcia J, Andreu J. Kystes hydatiques du foie. :16.

36. Médicaments en rupture de stock - Actualités - Pharmacie Interhospitalière de la Côte [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://pharmpic.ch/Actualites/Medicaments-en-rupture-de-stock.html

37. compendium.ch [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://compendium.ch/fr/product/1259907-fentanyl-sintetica-sol-inj-0-5-mg-10ml

38. compendium.ch [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://compendium.ch/fr/product/83775-gluc-braun-sol-perf-20-500ml-ecofl-pl

39. compendium.ch [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://compendium.ch/fr/product/121105-glycophos-sol-perf

40. CT-entéroclyse [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-73/ct-enteroclyse

41. compendium.ch [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://compendium.ch/fr/product/42232-peditrace-conc-perf

42. compendium.ch [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://compendium.ch/fr/product/1152659-mydriasert-insert-ophtalmique

43. compendium.ch [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://compendium.ch/fr/product/73588-tropicamide-gtt-opht-0-5

44. Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds

45. compendium.ch [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://compendium.ch/fr/product/126531-nacl-sintetica-conc-perf-20-10ml-amp

46. Ichai C, Armando G, Orban JC, Berthier F, Rami L, Samat-Long C, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. Intensive Care Med. mars 2009;35(3):471-9.

47. Carteron L, Solari D, Patet C, Quintard H, Miroz JP, Bloch J, et al. Hypertonic Lactate to Improve Cerebral Perfusion and Glucose Availability After Acute Brain Injury*. Critical Care Medicine. oct 2018;46(10):1649-55.

48. Antidotes - Notfallnummer 145: Hilfe bei Vergiftungen. Kostenlose Auskunft. [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://toxinfo.ch/antidot_fr

49. Online GL. Fachinformation THAM-KÖHLER 3 M Infusionslösungskonzentrat | Gelbe Liste [Internet]. Gelbe Liste Online. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://www.gelbe-liste.de/produkte/THAM-KOeHLER-3-M-Infusionsloesungskonzentrat_481617/fachinformation

50. VASELINE COOPER [Internet]. VIDAL. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/vaseline-cooper-10976.html

51. Sturny P. Installations de ventilation et climatisation pour les locaux utilisés à des fins médicales. 2015;42.

52. Fabricant designer de salles blanches et de mobilier [Internet]. La Salle Blanche. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: https://www.lasalleblanche.com/

53. Sincopharm - Think Of Swiss Quality [Internet]. Sincopharm. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: https://sincopharm.ch/fr/

54. SWISSTEAMLEADERS [Internet]. SWISSTEAMLEADERS. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: https://swissteamleaders.wixsite.com/website

55. kanuguy. Aspida, Environnements contrôlés déployables pour le médical & l'industrie [Internet]. Aspida. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: https://aspida.global/

56. airinspace - Purification de l'air - Maîtrise de la contamination environnementale [Internet]. airinspace. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: https://www.airinspace.com/

57. GSASA - Ruptures d'approvisionnement de médicaments [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://www.gsasa.ch/fr/activites-de-la-gsasa/gt-economie-approvisionnement/ruptures-approvisionnement-medicaments/?oid=10143&lang=fr

58. Plagge H, Desax C, Egger R. Ruptures de stock de médicaments: un véritable défi pour le pharmacien d'hôpital. :3.

59. Plagge DH, Stalder M. Supply-Chain-Management bei Lieferengpässen von Medikamenten. Pharm Ind. 2020;8.

60. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practices of preparation of medicinal products in healthcare establishments (PIC/S PE 010-4) - ECA Academy [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/pic-s-guide-to-good-manufacturing-practices-of-preparation-of-medicinal-products-in-healthcare-establishments-pic-s-pe-010-4

61. Soubieux A, Tanguay C, Bussières JF. Review of studies examining microbial contamination of vials used for preparations done with closed-system drug transfer devices. Eur J Hosp Pharm. mars 2021;28(2):65-70.

62. O'Gorman CM, Fuller HT, Dyer PS. Discovery of a sexual cycle in the opportunistic fungal pathogen Aspergillus fumigatus. Nature. janv 2009;457(7228):471-4.

63. Kundrat L. Environmental Isolate Case Files: Micrococcus luteus [Internet]. Microbiologics Blog. 2015 [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: https://blog.microbiologics.com/environmental-isolate-case-files-micrococcus-luteus/

64. Guide de validation des méthodes d'analyses des laboratoires de référence [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2018 [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/guide-de-validation-des-m%C3%A9thodes-danalyses-des-laboratoires-de-r%C3%A9f%C3%A9rence

65. Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P. Microbial contamination of syringes during preparation: The direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. American Journal of Health-System Pharmacy. 15 nov 2009;66(22):2032-6.

66. Sigward E, Fourgeaud M, Vazquez R, Guerrault-Moro MN, Brossard D, Crauste-Manciet S. Aseptic simulation test challenged with microorganisms for validation of pharmacy operators. American Journal of Health-System Pharmacy. 15 juill 2012;69(14):1218-24.

67. Trissel LA, Ogundele AB, Ingram DS, Saenz CA, Gentempo JA. Using medium-fill simulation to establish a benchmark microbiological contamination rate for low-risk-level compounding. American Journal of Health-System Pharmacy. 15 sept 2003;60(18):1853-5.

68. Trissel LA, Gentempo JA, Anderson RW, Lajeunesse JD. Using a medium-fill simulation to evaluate the microbial contamination rate for USP medium-risk-level compounding. American Journal of Health-System Pharmacy. 1 févr 2005;62(3):285-8.

69. Thomas M, Sanborn MD, Couldry R. I.V. admixture contamination rates: Traditional practice site versus a class 1000 cleanroom. American Journal of Health-System Pharmacy. 15 nov 2005;62(22):2386-92.

70. Virtanen S, Kapp K, Rautamo M, Schepel L, Lindén-Lahti C, Cruz CD, et al. Compounding Parenteral Products in Pediatric Wards-Effect of Environment and Aseptic Technique on Product Sterility. Healthcare (Basel). 10 août 2021;9(8):1025.

71. Boom FA, Ris JM, Veenbaas T, Le Brun PPH, Touw D. Reducing the risk of non-sterility of aseptic handling in hospital pharmacies, part A: risk assessment. Eur J Hosp Pharm. mai 2022;29(3):151-6.

72. Qualité de l'air au bloc opératoire et autres secteurs interventionnels [Internet]. No Blog Title Set. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: https://www.sf2h.net/publications/qualite-de-lair-bloc-operatoire-autres-secteurs-interventionnels

12. TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Matériel utilisé pour les essais de Mediafill dans les environnements de production non classés. 23

Tableau 2: Caractéristiques de la salle d'opération du BOR et de la salle 570.....25

Tableau 3: La réalisation des deux blocs de production. 26

Tableau 4: Le matériel employé pour la validation de procédé avec l'automate Baxter EM2400. 27

Tableau 5: Activités essentielles et non essentielles des préparations aseptiques et stériles, cytotoxiques et non cytotoxiques. 30

Tableau 6: Activités essentielles et non essentielles des préparations aseptiques cytotoxiques et non cytotoxiques 34

Tableau 7: Résultats des contamination des tests Mediafill dans les environnements différents. 35

Tableau 8: Tableau de synthèse des solutions proposées pour la mise en place d'un PCA des salles blanches. 36

Tableau 9: Analyse des risques des points de prélèvement pour la biocontamination. 56

Tableau 10: La réalisation des deux blocs de production. 60

Tableau 11: Le matériel employé pour la validation de procédé avec l'automate Baxter EM2400. 61

Tableau 12: Résultats des contamination des poches de Mediafill, plaques de sédimentation et de gants dans un environnement proche de la salle d'op. 63

13. TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Les différentes étapes d'un PCA (1). 3
Figure 2: La démarche de l'élaboration d'un PCA (4). 4
Figure 3: Exemples d'opérations de fabrication de produits stérilisés dans leur récipient final, qui doivent être effectuées dans des classes différentes (15). 8
Figure 4: Exemples d'opérations de fabrication aseptique qui doivent être réalisées dans différentes classes (15). 9
Figure 5: Tableau de valeurs limites pour les particules en suspension dans l'air des zones à atmosphère contrôlée (15). 9
Figure 6: Tableau de valeurs-limites pour la contamination microbienne (15). 10
Figure 7: Nombre de particules de tailles supérieur à 0.5 μm générées par un individu (22). 11
Figure 8: Etapes de qualification sous la forme du cycle V. 13
Figure 9: Différentes étapes d'une qualification d'une zone à atmosphère contrôlée. 15
Figure 10: Etapes de qualification et validation de procédé. 17
Figure 11: Hotte chimique dans un environnement immédiat non classé. 20
Figure 12: Flux vertical dans un environnement immédiat non classé. 21
Figure 13: Cytobox dans un environnement immédiat non classé. 21
Figure 14: Habillage lors de la réalisation des essais Mediafill dans les environnements différents. 22
Figure 15: Salle 570 ZAC de classe C 26
Figure 16: Habillage pour la salle 570 (classe C/ISO 7) tiré de l'instruction PHA_IT_8227. ...28
Figure 17: Protocole de la poche test. 28
Figure 18: Montage de l'automate Baxter EM2400 sous le plafonnier de la salle 570. 29
Figure 19: Caractéristiques et dimensions de la salle d'opération salle d'op 1 854. 37
Figure 20: Plan technique et traitement de l'air d'une salle d'opération en fonctionnement normal. 38
Figure 21: Statuts de conformité des différents tests de qualification SICC VA-105. 39
Figure 22: Les 2 modes de ventilation d'une salle d'op du bloc opératoire rénové du CHUV. 40
Figure 23: Unité modulaire de salle blanche en semi-remorque. 41
Figure 24: Listes de prix pour la location d'un container de production chez LSB. 42
Figure 25: La salle blanche de classe C inutilisée de Sincopharm. 43
Figure 26: Dispositif aseptique, modèle "déployable". 44
Figure 27: Salle blanche déployable "ERA". 45
Figure 28: Présentation du local 573. 46
Figure 29: Plafond, revêtement du mur et cage prises électriques et réseaux. 46
Figure 30: Implantation du projet Aspida au CHUV (1/2). 47

Figure 31: Implantation du projet Aspida au CHUV (2/2). 47
Figure 32: Planning de développement du projet Aspida. 49
Figure 33: Description du Biocair. 50
Figure 34: Fonctionnement du flux et du traitement de l'air du Biocair et de son environnement. 50
Figure 35: Implantation du matériel Airinspace dans un local de la pharmacie du CHUV. 52
Figure 36: Plan du local avec l'implantation du matériel Airinspace. 53
Figure 37: Implantation Biocair à la pharmacie du CHUV. 54
Figure 38: Le plan de prélèvement pour la biocontamination 56
Figure 39: Le plan de prélèvement d'air pour les salles d'opération du CHUV. 57
Figure 40: Ventilation de la hotte chimique SKAN - Workstation WS 150 (26). 66
Figure 41: Environnement immédiat lors d'une production aseptique en système ouvert ou clos (60). 67

14. ANNEXES

Annexe 1 : Cahier des charges de l'utilisateur global 86
Annexe 2 : Protocole de qualification opérationnelle d'une salle d'op 98
Annexe 3 : Protocole de qualification de performance d'une salle d'op.....103
Annexe 4 : Protocole de validation par Mediafill dans une salle d'op 108

Annexe 1 : Cahier des charges de l'utilisateur global

Projet

Plan de continuité d'activité des salles blanches

URS

Version : 1

Rédigé le 11/05/2021 par : Estel Engeler – Pharmacienne MAS

Approuvé par :

Dr Laurent CARREZ Pharmacien responsable de la production	Prof. Farshid SADEGHIPOUR Directeur Pharmacie	Dre Susanna GERBER Pharmacienne responsable de l'assurance qualité
Date et signature :	Date et signature :	Date et signature :

Table des matières

1 INTRODUCTION 4

2 OBJECTIFS 5

3 DESCRIPTION DU PROJET 5

4 RÉFÉRENCES INTERNES/EXTERNES 6

5 ASPECTS FINANCIERS 6

6 EXIGENCE SUR LE BÂTIMENT ET LES ZONES TECHNIQUES 6

6.1 STRUCTURE 6

6.2 SALLES BLANCHES DE REMPLACEMENT : DISPOSITION GÉNÉRALE 6

6.2.1 Cloisons 6

6.2.2 Portes 7

6.2.3 Sol 7

6.2.4 Plafond 7

6.2.5 Meubles 8

6.2.6 Sas 8

6.2.7 Éclairage 8

6.2.8 Nettoyabilité 9

6.3 ÉLECTRICITÉ ET CONNECTIVITÉ 9

7 EXIGENCE GÉNÉRALE SUR LE MODE DÉGRADÉ 10

8 EXIGENCES ENGINEERING ET EXPLOITATION 11

8.1 REPÉRAGE ET NUMÉROTATION ÉQUIPEMENTS 11

8.2 EAU DE VILLE ET EAU CHAUDE SANITAIRE 11

9 EXIGENCES VALIDATION / FOURNISSEUR QUALITÉ 11

10 EXIGENCES DES UTILISATEURS 11

11 EXIGENCES SÉCURITAIRES DES SALLES BLANCHES 12

11.1 CONTRÔLE ACCÈS 12

11.2 SYSTÈME DE GESTION TECHNIQUE BÂTIMENT ET INCENDIE 12

12 PLANS 13

12.1.1 Plan Bloc opératoire 13

12.1.2 Plan du dispositif aseptique 13

12.1.3 Plan du local BH04-573 13

13 PROTOCOLE NETTOYAGE SALLES BLANCHES 13

14 HISTORIQUE DES MODIFICATIONS 13

1 Introduction

L'objectif du projet est de mettre en place un plan de continuité pour les activités critiques effectuées dans les zones à atmosphères contrôlées. Ces zones à l'atmosphère contrôlé sont particulièrement vulnérables et l'absence de plan de continuité est un vrai danger pour nos activités de production en cas d'atteintes de l'intégrité de cette infrastructure (p ex. coupure de courant et de ventilation, risque de contamination microbiologiques…).

Elles concernent les productions aseptiques non cytotoxiques en particulier les nutritions parentérales pour les nouveaux-nés et grands brûlés. Ces préparations nécessitent un flux laminaire A/ISO 5 dans un environnement immédiat B/ISO 5-7.

Le présent projet cherche alors de trouver des solutions de production en cas d'indisponibilité des salles blanches Classe B de la pharmacie du CHUV. Ces salles ont les caractéristiques suivantes :

Une vue d'ensemble de tous les locaux touchés par le présent URS est donnée dans le Tableau 1.

Tableau 1: Vue d'ensemble des locaux touchés par le présent URS

No.	Local	EU GMP Classe	Surface (m^2)	Δp (Pa)	Taux de renouvellement de l'air cible (x/h)	Température °C ± K	Humidité relative %
PROD SAS	550	D	11	+6	>15	21 ± 3	30 à 60
PROD SAS	551	C	8	+15±5	>20	21 ± 3	30 à 60
PROD SAS	552	C	7	+30±5	>20	21 ± 3	30 à 60
PROD Cyto	553	C	11	+15±5	>20	21 ± 3	30 à 60
PROD Cyto	554	C	19	+15±5	>20	21 ± 3	30 à 60
PROD SAS	556	D	8	+6	>15	21 ± 3	30 à 60
PROD SAS	557	B	8	+20±5	>80	21 ± 3	30 à 60
PROD SAS	560	B	9	+35±5	>80	21 ± 3	30 à 60
PROD Aseptique	561	B	10	+52±5	>80	21 ± 3	30 à 60
PROD Aseptique	562	B	22	+52±5	>45	21 ± 3	30 à 60
SAS Décontaminateur	564		N/A	N/A	>15	21 ± 3	30 à 60

Dans le cadre des travaux d'extinction de la pharmacie (2019-2023), un arrêt des installations doit être prévue pour une durée de 1-3 mois (troisième trimestre 2022). Les activités dans ces salles sont jugées critiques et essentielles pour les services et ne peuvent être interrompues pour plus de 24/48h. Aussi des alternatives pour suppléer à l'absence de disponibilité de ces infrastructures sont souhaitées à court et moyen terme. L'indisponibilité des salles classe B est considérée comme un worst case scénario.

Les solutions trouvées devront être également applicable en cas de indisponibilité des salles de classe C.

2 Objectifs

Ce projet a l'objectif de proposer et d'évaluer différentes alternatives d'infrastructures selon les 5 critères:

- faisabilité
- simplicité de mise en place

- temps de mise en place
- qualité et conformité de l'environnement à la réglementation
- coût.

3 Description du projet

Le présent projet a pour but :

- De mettre en place un plan de continuité d'activité des salles blanches pour les productions aseptiques non cytotoxiques :
  - En évaluant les différentes possibilités/solutions possibles en remplacement des salles blanches actuelles : Les possibilités retenue sont les suivantes :
    1. Transformation d'un local ou une chambre de patient en salle blanche (ex: au BH, Biopôle ou Agora) à l'aide d'un dispositif aseptique proposé par des entreprises (ex: Airinspace®, Aspida®).
    2. Transformation d'un bloc opératoire en salle blanche au sein du CHUV (BH06 ou BH07)
    3. Aménagement et utilisation des containers de bloc opératoire ou de production de l'armée Suisse
    4. Partenariat avec industries pour la la location/prêt de salles blanchesinutilisées (Voir avec AC2Q)
  - Qualification installation, opérationnelle et de performance pour les salles blanches de remplacement
  - « Qualification de performance » de la BAXA (recherche des endotoxines et Médiafill)
  - Validation Médiafill (Pour la BAXA et pour le mode manuel)

Tableau 2 résumant la description du projet :

Tableau 1:2: description du projet

	BLOC OPÉRATOIRE	TRANSFORMATION CHAMBRE PATIENT OU UN LOCAL (AIRINSPACE®, ASPIDA®)	CONTAINER DE L'ARMÉE CH	PARTENARIAT INDUSTRIE
FAISABILITÉ	X	X	X	X
COÛTS	X	X	X	X
PLAN DE PRÉLÈVEMENT	X	(X)	(X)	(X)
IQ/OQ/PQ DES SALLES BLANCHES DE REMPLACEMENT	X	(X)	(X)	(X)
PQ BAXA	X	X	X	(X)
VALIDATIONS MÉDIAFILL ET NETTOYAGE	X	X	X	(X)

X = à faire, (X) = à faire si possible sauf si documentation complète

4 Références internes/externes

Les documents de référence sont de deux ordres : premièrement les documents de référence pharmaceutiques et deuxièmement les documents de référence techniques.

Sur le plan pharmaceutique sont d'application :

- cGMP – Eudralex – Bonnes pratiques de fabrication de l'industrie pharmaceutique Européenne
- Swissmedic – Bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités – Pharmacopée Helvétique
- Référentiel Qualité pour la Pharmacie Hospitalière (RQPH 1.2)
- Normes ICH
- Normes ISO

D'autres documents plus spécifiques sont d'application, voir la liste exhaustive dans – liste des loi, règlements et textes de références est sur Qualipharm.

Le CHUV a des procédures internes, notamment un manuel de gestion de projet.

Le CIT-S a établi des directives pour les constructions, elles sont en accès public sur le site internet du CHUV dont voici le lien : CIT-S Directives professionnelles pour les constructions http ://www.chuv.ch/cits/cits_home/cits-directives-professionnelles/cits-directives_pour_les_constructions.htm
Les prescriptions applicables en matière de protection incendie sont celles de l'AEAI 2015.

5 Aspects financiers

A clarifier selon proposition

6 Exigence sur le bâtiment et les zones techniques

Ci-dessous sont listées toutes les exigences légales – pour les environnements alternatifs dans le cadre d'un plan de continuité des déviations de ces exigences pourront être acceptables s'ils sont soutenus par une analyse de risque.

6.1 Structure

6.1.1.1.1.1 Les locaux seront aménagés au BH06 ou BH07 dans un des blocs opératoires et/ou dans le local 573 ou 572 au BH04 au sein de la pharmacie.

6.2 Salles blanches de remplacement : disposition générale

6.2.1 Cloisons

6.2.1.1.1.1 Cloisons modulaires et amovibles.

6.2.1.1.1.2 Les joints doivent être scellés hermétiquement avec du silicone et lisses. Joint silicone blanc antifongique.

6.2.1.1.1.3 Les surfaces doivent résister à l'abrasion, à la sollicitation mécanique et aux agents de nettoyage, de désinfection.

6.2.1.1.1.4 Les parois doivent être adaptées pour des applications de salle blanche et doivent être installées de façon coplanaire, fournissant une surface lisse, imperméable et sans fissures.

6.2.1.1.1.5 Il ne doit pas y avoir des recoins favorisant l'accumulation de poussières ou de microorganismes.

6.2.1.1.1.6 La finition au sol permettra une remontée de plinthe arrondie avec le revêtement de sol.

6.2.1.1.1.7 Les panneaux sandwichs intégreront des goulottes ou des fourreaux pour le passage des câbles en préservant l'hygiène et l'étanchéité du local.

6.2.1.1.1.8 Avant la pose des panneaux, l'équipe en charge de la coordination du projet fournira des vues en élévation de chaque face des pièces classées. Ces plans seront validés avec l'utilisateur avant la pose (au plus tard) et plus tôt si le fabricant des panneaux doit intégrer des découpes ou réservations en usine.

6.2.1.1.1.9 Les locaux terminés feront l'objet d'un test d'étanchéité (en calfeutrant les portes).

6.2.2 Portes

6.2.2.1.1.1 Les portes doivent remplir les mêmes exigences que les cloisons de la salle blanche.

6.2.2.1.1.2 Les portes donnant accès aux zones de fabrication ne doivent pas être coulissantes et présenter un minimum id'anfractuosités.

6.2.2.1.1.3 Hauteur de portes : min. 2100 mm

6.2.2.1.1.4 Largeur portes personnel : avec un min. de 900 mm.

6.2.2.1.1.5 Les portes doivent pouvoir maintenir les différentiels de pression entre les différentes salles.

6.2.3 Sol

6.2.3.1.1.1 Surface lisse, étanche, anti-glissante et facile à nettoyer.

6.2.3.1.1.2 Le collage et la soudure du revêtement doivent être parfaitement étanches afin d'éviter les infiltrations d'eau et l'accumulation des microorganismes.

6.2.3.1.1.3 Le revêtement doit résister à l'abrasion, à la sollicitation mécanique et aux agents nettoyage, de désinfection.

6.2.3.1.1.4 Absence de recoins et d'angles droits. Les angles auront un rayon d'au moins 5 mm.

6.2.3.1.1.5 Absence de grilles de sols et d'écoulements. Si évacuation nécessaire, fermé de façon étanche.

6.2.4 Plafond

6.2.4.1.1.1 Les plafonds doivent être scellés (luminaires y compris), capables de résister à la pression des chambres.

6.2.4.1.1.2 Les luminaires doivent être coplanaires au plafond et accessibles par le dessous pour en faire la maintenance sans compromettre l'intégrité de la salle. La vitre sera munie d'un joint d'étanchéité.

6.2.4.1.1.3 Surfaces lisses, étanches et faciles à nettoyer. Sans fissures de façon à éviter l'accumulation de microorganismes. Absence de recoins.

6.2.5 Meubles

6.2.5.1.1.1 Le nombre de meubles en salles blanches sera le plus limité possible. Ils seront en inox ou en stratifié compact pour limiter la génération de particules.

6.2.5.1.1.2 Munis de pieds vérins et facilement déplaçables.

6.2.5.1.1.3 Le dessus des armoires sera incliné (système coiffe) pour éviter l'accumulation de poussières et faciliter le nettoyage.

6.2.5.1.1.4 En fonction de la demande des utilisateurs, des chaises ergonomiques ou classiques seront installées.

6.2.6 Sas

6.2.6.1 Sas personnel (entrée en pré-bloc opératoire et sas)

6.2.6.1.1.1 Les opérateurs doivent pouvoir se laver les mains avant toute activité de fabrication. Les lave-mains sont disposés en amont du sas.

6.2.6.1.1.2 Des distributeurs de gel désinfectant doivent pouvoir être apposés sur les cloisons des sas et des zones de fabrication. Ces distributeurs seront placés de façon à être actionnés avec le coude.

6.2.6.1.1.3 Si possible, un miroir devrait être installé dans le sas pour que l'opérateur puisse contrôler son propre habillage.

6.2.6.1.1.4 Les opérateurs doivent changer de tenue lors du passage par le sas personnel.

6.2.6.1.1.5 Les bancs de séparation des zones classifiées seront amovibles. Dans les cas où un banc n'est pas requis ou possible, un ruban adhésif (ou peinture au sol) pourra délimiter les zones de différentes classes de propreté.

6.2.6.2 Interverrouillage des portes

6.2.6.2.1.1 Dans la mesure du possible et selon les exigences réglementaires, les portes des sas et de la zone de fabrication devront être sécurisées avec un système d'interverrouillage et/ou par un système d'alarme.

6.2.6.3 Passe-plats (entrée du matériel, sortie des déchets, sortie des produits finis)

6.2.6.3.1.1 Dans la mesure du possible et selon les exigences réglementaires, le flux matière, le flux des produits finis et le flux personnel doivent séparés.

6.2.7 Éclairage

6.2.7.1.1.1 Les installations doivent répondre aux exigences suivantes concernant la luminosité :

- En général : au moins 300 Lux
- Postes de travail : au moins 500 Lux

6.2.8 Nettoyabilité

6.2.8.1.1.1 L'ensemble des surfaces doit être facilement nettoyable.

6.2.8.1.1.2 Agents nettoyants et désinfectants utilisés actuellement par la Pharmacie :

- Produit de nettoyage : TASKI Sprint R20 décapant, Johnson Diversey Suisse, 7513918 (rafa 148076) dilué entre 1 et 3%
- Produit de désinfection : Perform poudre 60 sachet 40 g (Pharmed D000198), dilué dans 5 litres d'eau purifiée
- Alcool 70%
- Peroxyde d'hydrogène (H2O2)
- Détergent neutre : Klerclean-CR
- Décontaminant / désinfectant chlore actif : Klercid CR Biocide E

6.2.8.1.1.3 Les opérations de nettoyage ne doivent pas générer de contamination.

6.2.8.1.1.4 Les zones de fabrication doivent être entretenues selon un plan de nettoyage :

- Nettoyage quotidien
  - Désinfection des sols par balayage humide
  - Désinfection des cloisons par balayage humide

6.2.8.1.1.5 Les opérations détaillées de nettoyage sont décrites en annexe.

6.3 Électricité et connectivité

6.3.1.1.1.1 Des prises électriques doivent être disponibles pour alimenter le flux laminaire horizontal, une balance, un téléphone, un ordinateur, un écran et la BAXA.

6.3.1.1.1.2 Une connexion au réseau internet devrait être accessible afin de connecter les appareils électroniques au système informatique de la pharmacie du CHUV.

6.3.1.2 Valeurs guides

6.3.1.2.1.1 Toutes les installations et les équipements doivent être réalisés afin d'être conforme aux limites de la contamination microbiologique et particulaire exigées par EU GMP pour chaque classe de propreté :

Tableau 2. Nombre maximal autorisé de particules par m3 de taille égale ou supérieure aux tailles précisées

Classe	Au repos		En activité	
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau 3. Valeurs-limites pour la surveillance microbiologique de l'environnement de zones de fabrication « en activité ».[1]

Classe	Échantillon d'air UFC/m³	Boîtes de Pétri (diam. 90 mm), UFC/4 h[2]	Géloses de contact (diam. 55 mm), UFC/plaque	Empreinte de gants (5 doigts) UFC/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	n/a
D	200	100	50	n/a

6.3.1.2.2 Filtration de l'air

6.3.1.2.2.1 Le tableau 4 indique les conditions à tenir dans les locaux classés pour garantir la contamination particulaire sous contrôle :

Tableau 4. Recommandations filtration

Classe	Temps épuration (min)	Position bouches reprise	Filtration pulsion recommandée	Filtration reprise recommandée
CNC[3]	N/A	Plafond	F9	-
D	15 à 20	Basse	H14	-
C	< 15	Basse	H14	H13
B	< 15	Basse	H14	H13
Sas NC	1 à 3	Plafond	F9	-
Sas D	1 à 3	Basse	H14	-
Sas C	1 à 3	Basse	H14	H13
Sas B	1 à 3	Basse	H14	H13
Passe-plat C/NC	1 à 3	Basse	H14	-

6.3.1.2.2.2 Idéalement, les volumes morts dans les locaux de production doivent être minimisés.

6.3.1.2.2.3 Si possible, les caissons des filtres HEPA H13/H14 doivent être équipés de ports de connexions permettant d'effectuer le test d'intégrité.

7 Exigence générale sur le mode dégradé

7.1.1.1.1.1 Lors de l'activation du plan de continuité des salles blanches, un délai de déploiement de **24h-72h** est demandé.

7.1.1.1.1.2 L'installation et la mise en place de la salle blanche remplaçante sont organisées et exécutées par tous les intervenants internes et externes du CHUV.

7.1.1.1.1.3 Une quantité minimale d'équipements est recommandé dans les salles blanches remplaçantes et à proximité des salles.

7.1.1.1.1.4 Le matériel minimal nécessaire dans la zone de production: flux horizontal, armoire, matières premières, matériels de fabrication, table, chaise, balance,

[1] Il s'agit là de valeurs moyennes.
[2] Certaines plaques de sédimentation peuvent être exposées pendant moins de 4 heures. Dans ce cas, des valeurs-limites inférieures doivent être fixées.
[3] CNC = propres, non-classées

BAXA, ordinateur, téléphone, désinfectant, gants, combinaison, sur-chaussure, lunettes, stylo, ciseaux, gaines, champs stériles, géloses, poubelles (sacs et bacs).

7.1.1.1.1.5 Le déménagement du matériel est organisé par la production de la pharmacie et l'équipe de déménagement du CHUV.

7.1.1.1.1.6 L'organisation et la mise en place de transport des produits finis au sein de l'hôpital est effectuées par la production de la pharmacie du CHUV conjointement avec le transport Theo

7.1.1.1.1.7 Les différentes solutions et leur mise en œuvre fera l'objet d'une instruction.

8 Exigences Engineering et exploitation

8.1 Repérage et numérotation équipements

8.1.1.1.1.1 Les locaux sont numérotés de façon unique sur les plans projets. La numérotation des différents équipements doit respecter les directives techniques du CHUV de façon à garantir l'unicité et la cohérence de l'ensemble des plans, schémas et documents.

8.1.1.1.1.2 Les équipements actuels sont à identifier par leur numéro de référencement interne GMAO. Les nouveaux équipements doivent suivre pour leur intégration la procédure de gestion du changement (PHA_PRO_4831) et doivent être référencés également avec leur numéro GMAO).

8.2 Eau de ville et eau chaude sanitaire

8.2.1.1.1.1 Les lave-mains et un miroir doivent être disposés en amont de la zone de production.

9 Exigences Validation / Fournisseur qualité

9.1.1.1.1.1 Éléments à qualifier : IQ/OQ/PQ salle blanche par l'entreprise AC2Q et le LCQ pour la partie microbiologique. « PQ » BAXA par la pharmacie.

9.1.1.1.1.2 Les zones d'atmosphère contrôlée remplaçant les salles blanches actuelles seront qualifiées selon les exigences pharmaceutiques.

9.1.1.1.1.3 Une analyse de risque sera conduite avec les équipes du CHUV pour déterminer les tests à faire en qualification, en validation initiale et pour la surveillance en activité.

9.1.1.1.1.4 Les protocoles de qualification et de validation seront validés par le responsable technique.

9.1.1.1.1.5 De plus, toutes interventions de qualification et de validation seront documentées.

10 Exigences des utilisateurs

10.1.1.1.1.1 Les flux de personnel dans les sas des salles blanches, 1 personne peut entrer à la fois. Il peut y avoir une à deux personnes en même temps dans une salle blanche de production (hors sas).

10.1.1.1.1.2 L'ensemble des déchets des salles blanches des produits aseptiques non cytotoxiques est sorti en sacs ou dans les bacs colorés prévus à cet effet.

11 Exigences sécuritaires des salles blanches

Ci-dessous sont listées toutes les exigences légales – pour les environnements alternatives dans le cadre d'un plan de continuité des déviations de ces exigences pourront être acceptables s'ils sont soutenus par une analyse de risque.

11.1 Contrôle accès

11.1.1.1.1.1 Dans la mesure du possible, l'accès à la zone de production de la pharmacie est protégé par une porte avec lecteur de badge. Dans le cas où un lecteur de badge ne pourrait pas être mis en place, un panneau d'interdiction de passage devrait être installé par mesure de sécurité.

11.2 Système de Gestion Technique Bâtiment et incendie

11.2.1.1.1.1 Dans la mesure du possible, des surveillances de pression, de température et de l'hygrométrie devront être effectués. Ces surveillances doivent être documentées (ex. dans un logbook) de manière régulière est définies selon l'analyse de risque effectuée au préalable.

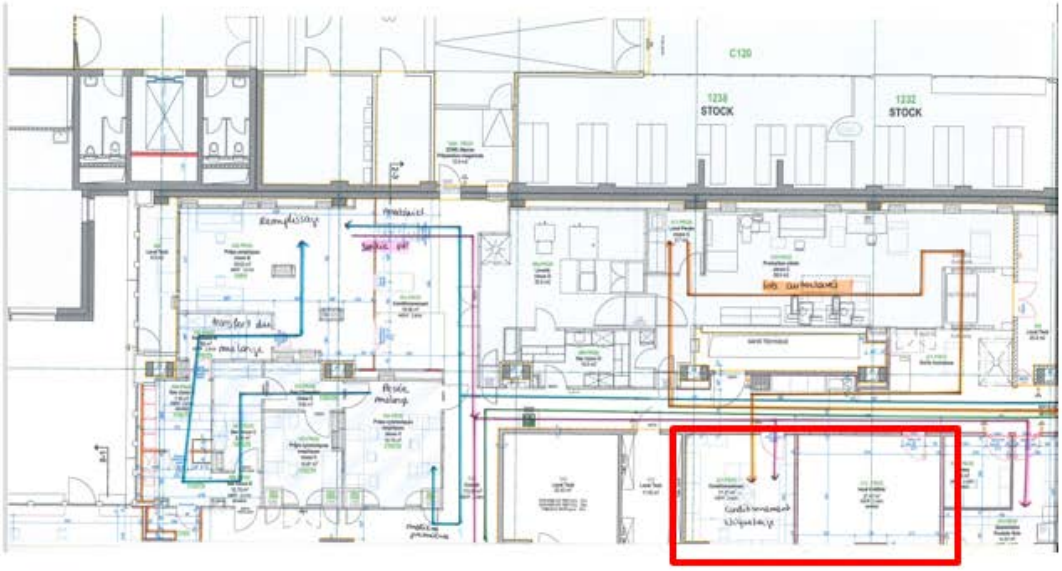
11.2.1.1.1.2 Les prescriptions applicables en matière de protection incendie sont celles de l'AEAI 2015 (Association des Établissements cantonaux d'Assurance Incendie).

12 Plans

12.1.1 Plan Bloc opératoire

12.1.2 Plan du dispositif aseptique

12.1.3 Plan du local BH04-573 et 572



13 Protocole nettoyage salles blanches

Selon instruction *PHA_IT_8310 : PHAD - Nettoyage des locaux de la pharmacie (pour nettoyeurs)*
Produits actuellement utilisés :

Produit de nettoyage : TASKI Sprint R20 décapant bidon 10L, JohnsonDiverseySuisse, 7513918 (rafa 148076)
Produit de désinfection : Perform poudre 60 sachet 40 g (Pharmed D000198), dilué dans 5 litres d'eau purifiée

14 Historique des modifications

Version	Date	Modifications
A1	10/05/2022	Version initiale

Annexe 2 : Protocole de qualification opérationnelle d'une salle d'op

Protocole : Qualification opérationnelle d'une salle d'op

La qualification opérationnelle de la salle d'opération est établie dans les conditions environnementales « au repos ». Les conditions environnementales « au repos » sont définies avec l'absence d'opérateur (sauf lors de la prise de mesure) dans les lieux de production avec tous les équipements en fonction sans être employés.

I. Prérequis

Certains prérequis sont nécessaires pour l'application du protocole. Les prérequis sont les suivants :

- Rédaction et validation du protocole de qualification opérationnelle.
- Rédaction du protocole de validation de procédé aseptique avec la Baxter EM 2400.
- Déménagement du flux laminaire vertical et de l'automate Baxter EM2400 de la pharmacie au bloc opératoire à l'aide des déménageurs.
- Qualification du flux laminaire et de l'automate Baxter EM2400.
- Mise à blanc de la salle d'op avec nettoyage complet des équipements réalisés avant la qualification opérationnelle
- Mise à jour de toutes les procédures et instructions avant l'application du protocole
- Formation des collaborateurs avant la mise en place du PCA.
- Tous les instruments de mesures doivent être calibrés et leur calibration doit être documentée.

II. Contamination microbiologique des surfaces et de l'air

- Mode opératoire

Le plan d'échantillonnage, la méthode et le matériel employés pour la contamination microbiologique de la surface et de l'air sont réalisés selon la norme ISO 14698-1 :2003, les directives de la Ph.Hélv. 11.3 et l'instruction interne de la pharmacie du CHUV en vigueur PHA_IT_8143 « PHA8 - BIOCONT Méthodes de prélèvement : air (particulaires + biocontamination) - surfaces - empreintes de gants des opérateurs de production pour les contrôle de la biocontamination dans les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ». Les valeurs limites sont présentées sous la figure 1.

Tableau 20.2.10.2-3 Valeurs-limites pour la surveillance microbiologique de l'environnement de zones de fabrication «en activité»

	Valeurs-limites pour la contamination microbienne (a)			
Classe	Echantillon d'air (ufc par m^3)	Boîtes de pétri Ø 90 mm (ufc par 4 h) (b)	Géloses de contact Ø 55 mm (ufc par plaque)	Empreintes des gants 5 doigts (ufc par gant)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Non défini
D	200	100	50	Non défini

Figure 1: Tableau de valeurs-limites pour la contamination microbienne.

Le plan de prélèvement pour la biocontamination est présenté sous la figure 2.

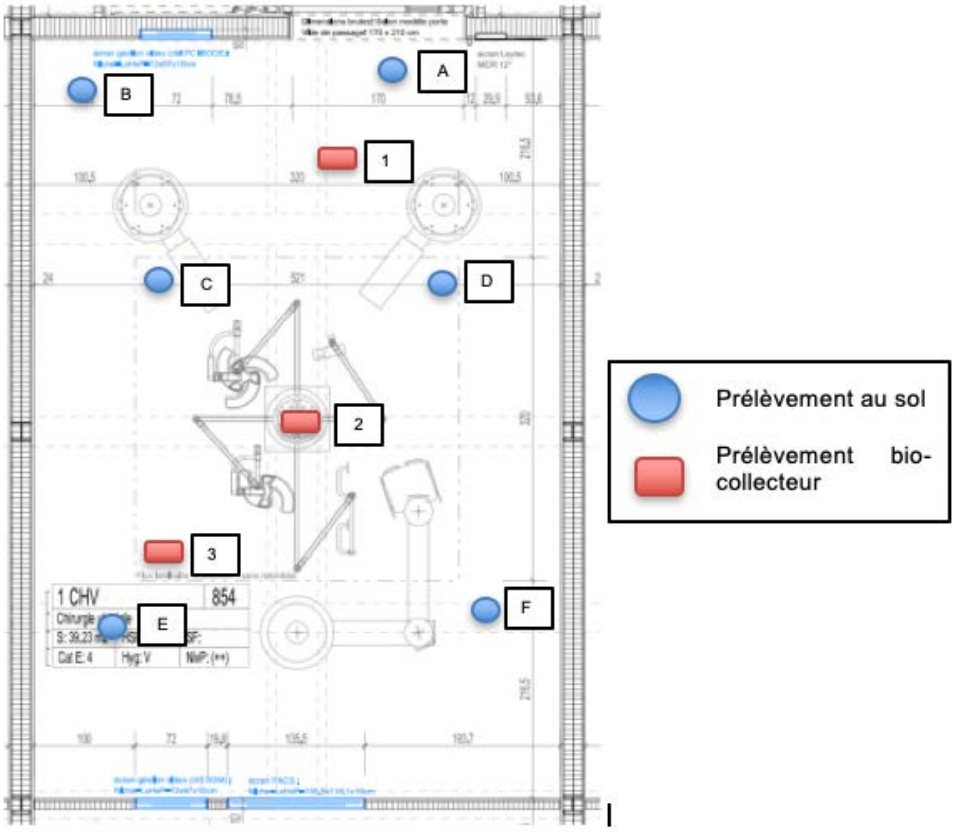


Figure 2: Le plan de prélèvement pour la biocontamination

- Résultats

Les résultats obtenus pour la biocontamination pour la qualification opérationnelle sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1: Résultats obtenus pour la biocontamination de la salle d'opération (OQ/PQ).

	Spécification	Zone de prélèvement	Qualification opérationnelle	Conformité
Prélèvement d'air (Bio-collecteur)	< 100 UFC/m^3	1		CONFORME / NON CONFORME
	< 1 UFC/m^3	2		
	< 1 UFC/m^3	3		
Gélose de surface	< 25 UFC/plaque	A		
	< 25 UFC/plaque	B		
	< 1 UFC/plaque	C		
	< 1 UFC/plaque	D		
	< 25 UFC/plaque	E		
	< 25 UFC/plaque	F		

III. Comptage des particules en suspension dans l'air

- Mode opératoire

La méthode du comptage des particules en suspension dans l'air est réalisée selon l'ISO 14644-3:2005 - Annexe B1 « Comptage des particules en suspension dans l'air pour la classification » et selon l'instruction interne de la pharmacie du CHUV en vigueur PHA_IT_8143 « PHA8 - BIOCONT Méthodes de prélèvement : air (particulaires + biocontamination) - surfaces - empreintes de gants des opérateurs de production pour les contrôle de la biocontamination dans les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ». Des mesures sont effectuées « au repos » avec toutes les portes fermées. Les points clés de la méthode sont décrits ci-dessous :

1) Des prélèvements d'air sont réalisés à l'aide d'un compteur de particules étalonné. Le nombre d'emplacements de mesures est défini par la norme ISO 14644-1:2015. Pour une surface de salle propre égale ou inférieure à 52 m^2, il faut un minimum de 10 points de prélèvement. L'aire de la salle d'opération est 39.23 m^2 équivalent à un minimum de 10 points de prélèvement à effectuer. Des points critiques ont été ajoutés, un total de 12 points de prélèvement est à mesurer. Le plan de prélèvement est présenté sous la figure 3.

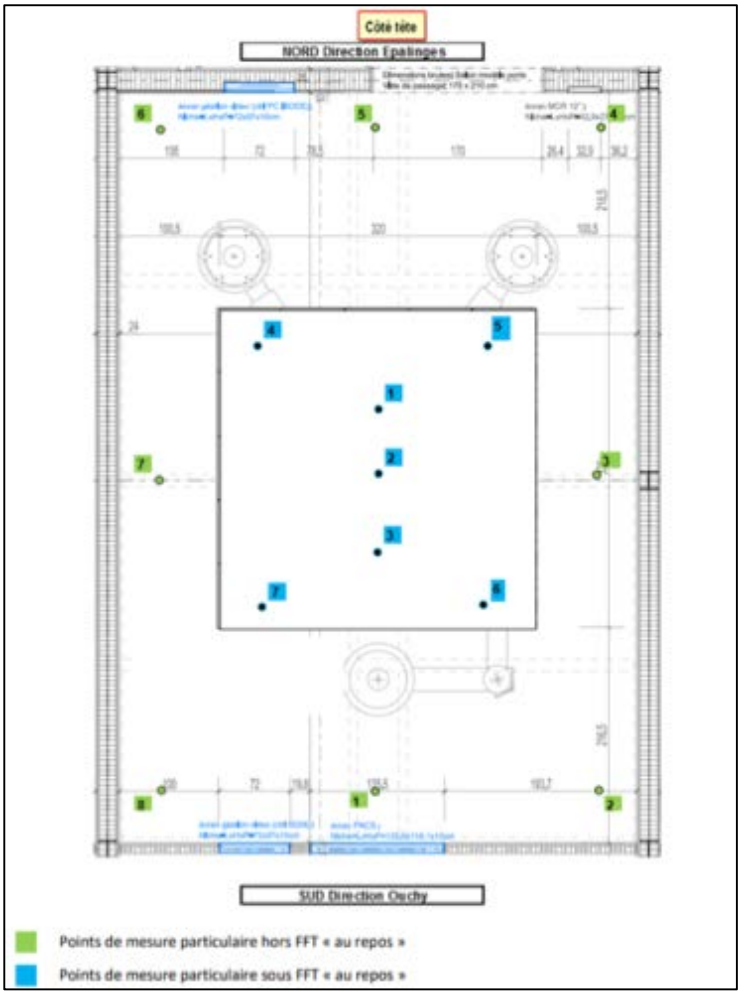


Figure 3: Le plan de prélèvement d'air pour les salles d'opération du CHUV.

2) La détection des particules est réalisée par la mesure de la diffusion de la lumière provoquée par le passage des particules contenues dans un volume défini d'air à travers un faisceau lumineux. Le compteur de particules est installé à l'emplacement spécifié pour l'échantillonnage, le débit du compteur est réglé et les tailles limites inférieures de classe (taille des particules 0.5 et 5.0 µm) sont fixées selon la figure 3 présenté ci-dessus ; diriger la sonde en position verticale.

3) La zone classée est opérationnelle et au repos, toutes les portes sont fermées. Faire des prélèvements d'air à l'aide d'un compteur de particules étalonné. Le nombre d'emplacements de mesures est défini par la norme ISO 14644-1:2015 et indiqué dans le plan ci-dessous.

A noter que chaque point de mesure comprend 1 prélèvement de 1 minute de volume d'air à 28.3 litres. Les données brutes ont été signées, datées et annexées à ce protocole.

- Résultats

Les résultats obtenus pour le comptage à particules en suspension dans l'air pour la qualification opérationnelle sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Résultats obtenus pour le comptage à particules en suspension dans l'air pour l'OQ.

	Spécification	Zone de prélèvement	Qualification opérationnelle	
			0.5µm	5µm
Particules en suspension par m^3 ISO 7	**Classe C « Au repos »** : Taille de particule 0.5µm de diamètre : < 352'000 particules Taille de particule 5µm de diamètre : < 2'900 particules	1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
Particules en suspension par m^3 ISO 5	**Classe A « Au repos »** : Taille de particule 0.5µm de diamètre : < 3'520 particules Taille de particule 5µm de diamètre : < 20 particules	1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
Conformité	CONFORME / NON CONFORME			

Annexe 3 : Protocole de qualification de performance d'une salle d'op

Protocole : Qualification de performance d'une salle d'op

La qualification de performance de la salle d'opération est établie dans les conditions environnementales « en activité ». Les conditions environnementales « en activité » ont été définies avec la présence de 2 opérateurs dans les lieux de production avec tous les équipements en fonction et employés.

I. Prérequis

Certains prérequis sont nécessaires pour l'application du protocole. Les prérequis sont les suivants :

- Qualification opérationnelle effectuée, tracée et validée
- Rédaction et validation du protocole de performance.
- Mise à jour de toutes les procédures et instructions avant l'application du protocole
- Formation des collaborateurs avant la mise en place du PCA.
- Tous les instruments de mesures doivent être calibrés et leur calibration doit être documentée.

II. Contamination microbiologique des surfaces et de l'air

- Mode opératoire

Le plan d'échantillonnage, la méthode et le matériel employés pour la contamination microbiologique de la surface et de l'air sont réalisés selon la norme ISO 14698-1 :2003, les directives de la Ph.Hélv. 11.3 et l'instruction interne de la pharmacie du CHUV en vigueur PHA_IT_8143 « PHA8 - BIOCONT Méthodes de prélèvement : air (particulaires + biocontamination) - surfaces - empreintes de gants des opérateurs de production pour les contrôle de la biocontamination dans les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ». Les valeurs limites sont présentées sous la figure 1.

Tableau 20.2.10.2-3 Valeurs-limites pour la surveillance microbiologique de l'environnement de zones de fabrication «en activité»

	Valeurs-limites pour la contamination microbienne (a)			
Classe	Echantillon d'air (ufc par m^3)	Boîtes de pétri Ø 90 mm (ufc par 4 h) (b)	Géloses de contact Ø 55 mm (ufc par plaque)	Empreintes des gants 5 doigts (ufc par gant)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Non défini
D	200	100	50	Non défini

Figure 1: Tableau de valeurs-limites pour la contamination microbienne.

Le plan de prélèvement pour la biocontamination est présenté sous la figure 2.

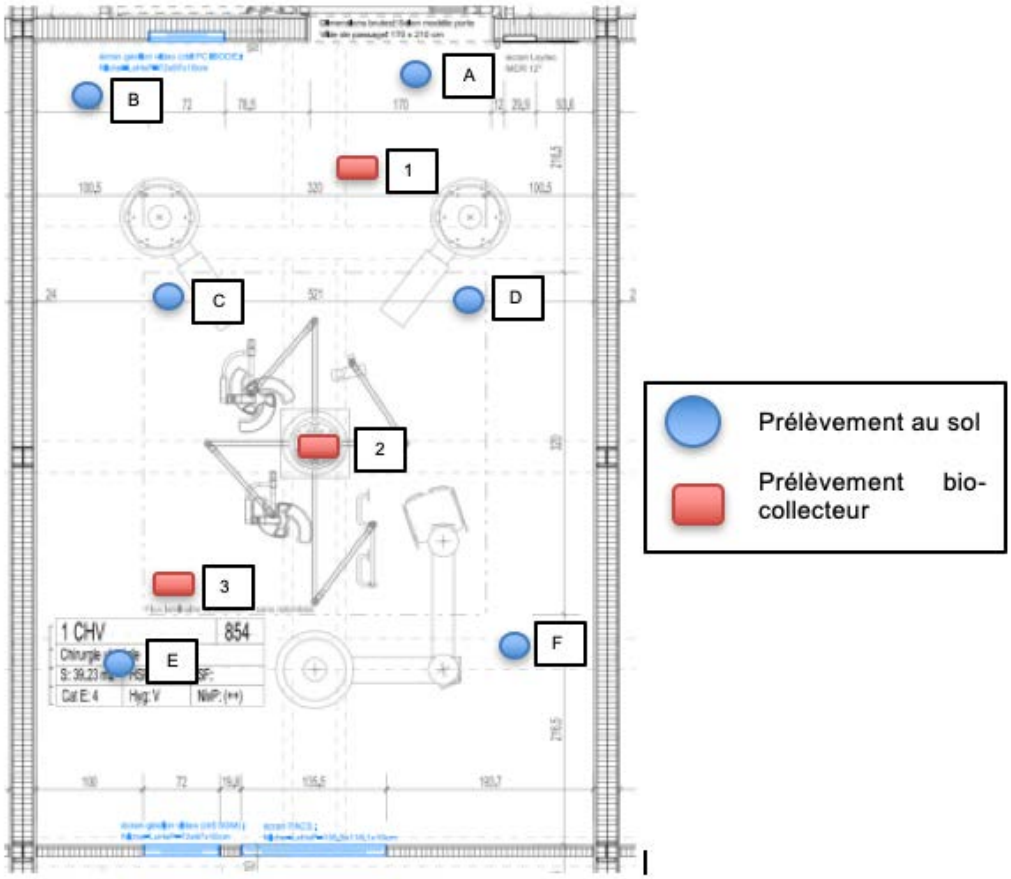


Figure 2: Le plan de prélèvement pour la biocontamination

➢ Résultats

Les résultats obtenus pour la biocontamination pour la qualification de performance sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1: Résultats obtenus pour la biocontamination de la salle d'opération (OQ/PQ).

	Spécification	Zone de prélèvement	Qualification de performance	Conformité
Prélèvement d'air (Bio-collecteur)	< 100 UFC/m^3	1		CONFORME / NON CONFORME
	< 1 UFC/m^3	2		
	< 1 UFC/m^3	3		
Gélose de surface	< 25 UFC/plaque	A		
	< 25 UFC/plaque	B		
	< 1 UFC/plaque	C		
	< 1 UFC/plaque	D		
	< 25 UFC/plaque	E		
	< 25 UFC/plaque	F		

III. Comptage des particules en suspension dans l'air

- Mode opératoire

La méthode du comptage des particules en suspension dans l'air s'est réalisée selon l'ISO 14644-3:2005 - Annexe B1 « Comptage des particules en suspension dans l'air pour la classification » et selon l'instruction interne de la pharmacie du CHUV en vigueur PHA_IT_8143 « PHA8 - BIOCONT Méthodes de prélèvement : air (particulaires + biocontamination) - surfaces - empreintes de gants des opérateurs de production pour les contrôle de la biocontamination dans les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ». Des mesures ont été effectuées « en activité » avec toutes les portes fermées. Les points clés de la méthode sont décrits ci-dessous :

1) Des prélèvements d'air sont réalisés à l'aide d'un compteur de particules étalonné. Le nombre d'emplacements de mesures est défini par la norme ISO 14644-1:2015. Pour une surface de salle propre égale ou inférieure à 52 m^2, il faut un minimum de 10 points de prélèvement. L'aire de la salle d'opération est 39.23 m^2 équivalent à un minimum de 10 points de prélèvement à effectuer. Des points critiques ont été ajoutés, un total de 12 points de prélèvement est à mesurer. Le plan de prélèvement est présenté sous la figure 3.

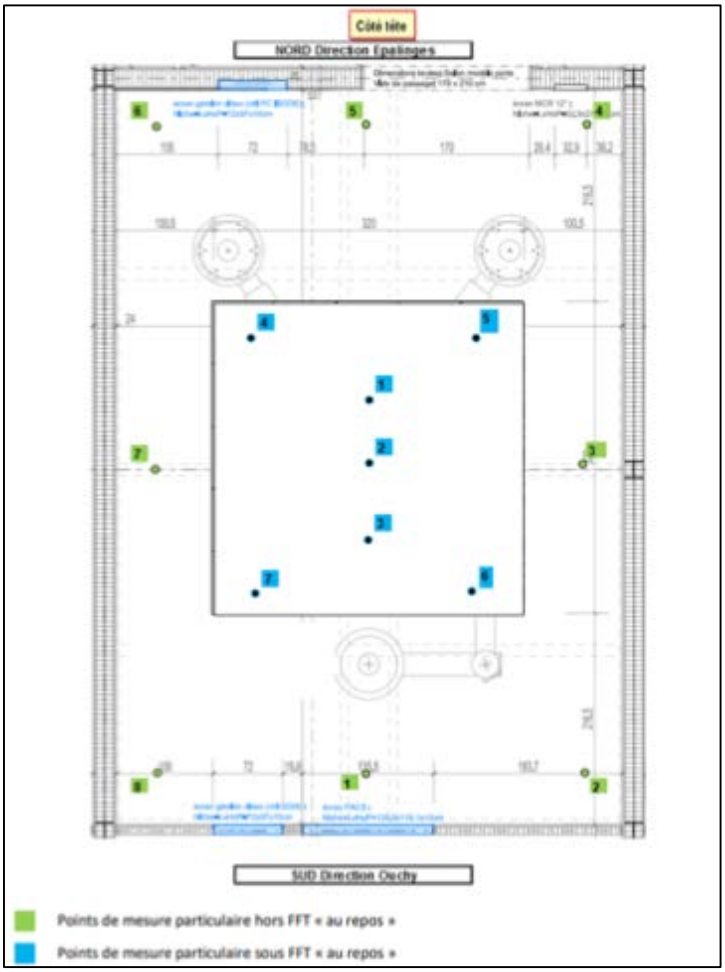


Figure 3: Le plan de prélèvement d'air pour les salles d'opération du CHUV.

2) La détection des particules est réalisée par la mesure de la diffusion de la lumière provoquée par le passage des particules contenues dans un volume défini d'air à travers un faisceau lumineux. Le compteur de particules est installé à l'emplacement spécifié pour l'échantillonnage, le débit du compteur est réglé et les tailles limites inférieures de classe (taille des particules 0.5 et 5.0 µm) sont fixées selon la figure 3 présenté ci-dessus ; diriger la sonde en position verticale.

3) La zone classée est opérationnelle et en activité, toutes les portes sont fermées. Faire des prélèvements d'air à l'aide d'un compteur de particules étalonné. Le nombre d'emplacements de mesures est défini par la norme ISO 14644-1:2015 et indiqué dans le plan ci-dessous.

A noter que chaque point de mesure comprend 1 prélèvement de 1 minute de volume d'air à 28.3 litres. Les données brutes ont été signées, datées et annexées à ce protocole.

- Résultats

Les résultats obtenus pour le comptage à particules en suspension dans l'air pour la qualification de performance sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Résultats obtenus pour le comptage à particules en suspension dans l'air pour la PQ.

	Spécification	Zone de prélèvement	Qualification de performance	
			0.5µm	5µm
Particules en suspension par m^3 ISO 7	**Classe C « Au repos »** : Taille de particule 0.5µm de diamètre : < 3'520'000 particules Taille de particule 5µm de diamètre : < 29'000 particules	1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
Particules en suspension par m^3 ISO 5	**Classe A « Au repos »** : Taille de particule 0.5µm de diamètre : < 3'520 particules Taille de particule 5µm de diamètre : < 20 particules	1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
Conformité	CONFORME / NON CONFORME			

Annexe 4 : Protocole de validation par Mediafill dans une salle d'op

Protocole pour la validation Mediafill du procédé aseptique dans une salle d'op

I. Prérequis

Certains prérequis sont nécessaires pour l'application du protocole. Les prérequis sont les suivants :

- Qualification opérationnelle et de performance du BOR effectuées, tracées et validées.
- Rédaction et validation du protocole de validation de procédé aseptique avec la Baxter EM2400.
- Mise à jour de toutes les procédures et instructions avant l'application du protocole
- Formation des collaborateurs avant la mise en place du PCA.
- Tous les instruments de mesures doivent être calibrés et leur calibration doit être documentée.

II. Matériel

Pour valider le procédé de production aseptique avec l'automate Baxter EM2400. Deux blocs de production sont effectués sur une durée de 5 jours pour simuler une semaine de production avec une pause le weekend. Les deux blocs de production sont réalisés selon le tableau 1.

Tableau 1: La réalisation des deux blocs de production.

Jours de production (Jn)	**Bloc de production 1**	**Bloc de production 2**	**Quantité totale de poches**
J1	6 Media fill	6 Media fill	12 Media fill
J2	6 Media fill	6 Media fill	12 Media fill
J3	6 Media fill	6 Media fill	12 Media fill
J4	6 Media fill	6 Media fill	12 Media fill
J5	6 Media fill	6 Media fill	12 Media fill
Quantité totale de poches cumulée			**60** Poches Media fill

Le matériel employé pour la validation chimique et Media fill est le suivant (tableau 2) :

Tableau 2: Le matériel employé pour la validation de procédé avec l'automate Baxter EM2400.

Matériel	**Bloc de production 1**	**Bloc de production 2**	**Quantité totale**
Flacons en verre de TSB 100 mL	8	8	16
Flacons en verre de TSB 1000 mL	3	3	6
NaCl 0.9% Flacons de 250 mL	4	4	8
Marguerite	1	1	2

Tubulures (Ref : H938175)	5	5	10
Tubulures (Ref : H938173)	3	3	6
Géloses	15	15	30
Flex vide EVA TPN 250 mL	30 (+2)	31 (+2)	60 (+ 4)
Champs stériles	5	5	10

III. Mode opératoire

Pour la méthode, la réalisation des poches de Media fill est effectuée selon l'instruction en vigueur PHA_IT_8370 « PHAD - Qualification aseptique des opérateurs par MEDIA FILL pour l'ensemble des fabrications ».

Les manipulations sont effectuées en conditions inhabituelles à haut risque de contamination microbiologiques (worst-case) permettant d'élargir la garantie de stérilité dans ces conditions à risque, néanmoins tout en représentant la routine de production.

Le plan de travail est recouvert d'un champ stérile. Le matériel emballé stérilement est pelé sur le champ stérile. Le matériel non stérile introduit sous le flux laminaire est décontaminé manuellement à l'aide de lingettes alcool à 70% et déposé sur le champ stérile.

Le protocole de production est le même que pour la poche test. Les flacons Glucosteril 70% 500 mL, Sodium chlorure 10% CHUV 500 mL, Potassium chlorure 7.45% CHUV 200 mL, Calcium glubionate 10% 100 mL et Magnésium sulfate 10% CHUV 250 mL sont remplacés par des flacons de bouillon TSB 100 mL et la poche d'eau PPI Bichsel de 3000 mL est remplacée par un flacon de bouillon TSB de 1000 mL. Les flacons de Glycophos CHUV 100 mL, de Peditrace CHUV 100 mL et de l'Aminoven 10% 1000 mL sont remplacés par des flacons de NaCl 0.9% 250 mL Bbraun.

L'habillage pour la validation de procédé est effectué selon l'instruction en vigueur : "PHA_IT_8227 *PHAD - Comportements à adopter et gestion des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) : lavage - désinfection mains et habillage* ». Les modalités de l'habillage correspondent à l'entrée de la zone de fabrication de classe B.

Lors de l'entrée en sas, les habits CHUV et les chaussettes ZAC sont retirés pour ensuite mettre un pyjama bleu, une nouvelle paire de chaussette ZAC, changement de chausson/chaussure, une cagoule, un masque stérile et une paire de gants stériles. Après l'entrée en ISO 7 et juste avant d'entrée en ISO 5 dans le bloc opératoire, la tenue stérile complète l'habillage avec une combinaison stérile et des surchaussures stériles. La deuxième paire de gants est ensuite introduit sous le flux laminaire vertical contenant l'automate de la nutrition parentérale Baxter EM2400.

Deux blocs de production sont à réaliser. Un bloc de production correspond à la réalisation de 6 poches dans la même journée et répété sur 5 jours consécutifs avec une pause le weekend. La quantité totale de jours de production est de 10 jours. La quantité totale de poches produites pour les deux blocs de production est de 60 poches. La production s'est réalisée selon l'instruction PHA_IT_8216 « FAB9 - Réalisation d'une nutrition parentérale » retrouvée en annexe 5.

Les poches sont envoyées au laboratoire de contrôle qualité du CHUV pour analyse. Les critères d'acceptation sont les suivants : Après incubation 7 jours à 20-25°C et 7 jours à 30-35°C selon les spécification de la Pharmacopée Européenne, aucune contamination ne doit être présente dans les poches de Media-fill, ni sur les géloses de sédimentation et ni sur les empreintes de gants.

IV. Résultats

Les résultats obtenus pour le test Mediafill sont présentés sous le tableau 3.

Tableau 3: Résultats des contaminations des poches de Mediafill, plaques de sédimentation et de gants dans le bloc opératoire.

Media fill	Spécifications	Jn	**Bloc 1** de production (J1-5)	**Bloc 2** de production (J8-12)	**Conformité**
Poches Media fill [nb de poches contaminées]	0	J1			CONFORME / NON CONFORME
		J2			
		J3			
		J4			
		J5			
Plaques de sédimentation [contamination en UFC]	< 1 UFC/4h	J1			CONFORME / NON CONFORME
		J2			
		J3			
		J4			
		J5			
Plaques de gants [contamination en UFC]	< 1 UFC/gant < 2 UFC/ paire de gants	J1			CONFORME / NON CONFORME
		J2			
		J3			
		J4			
		J5			