

ENV/DC/RE/001	
Emetteur :	Personne Responsable / Pharmacien responsable
Destinataires pour mise en œuvre :	Réseau cellules et tissus Réseau MTI Réseau hygiène, sécurité, environnement Responsables du management des risques et de la qualité Services qualité régionaux
Version N°5	Date de diffusion : 16/02/2023
Date d'application :	IMMÉDIATE

Document Cadre/Référentiel

Hygiène dans les unités de préparation de produits de thérapie cellulaire et tissulaire et de production de médicaments de thérapie innovante et médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement.

Dernière modification : 03/01/2023

- §5.1.1.2 : précision sur la méthode de changement de la seconde paire de gants. §5.1.2 : précision sur le contrôle de la tenue sous PSM. § 5.3.2 : précision sur la gestion des bains-marie. Ajout du § 5.6 : intégration de la gestion des arrêts techniques.

SOMMAIRE

1. Objectifs et champ d'application

2. Définitions / abréviations

3. Textes de référence

4. Personnel concerné

5. Contenu

5.1. Personnel

5.2. Locaux

5.3. Matières premières / articles de conditionnement / consommables et équipements

5.4. Bionettoyage

5.5. Surveillance

6. Historique des modifications

Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Mathilde ROUSSELET Responsable CQ et Ingénieur Qualité THC- Site de Toulouse	Karine TERTRAIS Pharmacien responsable intérimaire	Anne FIALAIRE LEGENDRE Pharmacien Responsable
	Christophe SOLER Pilote de processus ITC/MTI	

1. Objectifs et champ d'application

Ce document décrit les bonnes pratiques à appliquer en matière d'hygiène dans le cadre des activités relatives aux Produits de Thérapie Cellulaire et tissulaire (PTC), aux Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) et aux Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP), respectivement réalisées conformément aux Bonnes Pratiques de Thérapie Cellulaire et tissulaire (BPTC) et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Les BPF sont mises en œuvre au sein d'un périmètre donné appelé « périmètre pharmaceutique » pouvant intégrer la préparation, le contrôle qualité et le stockage des PTC, activités dites « non pharmaceutiques ». Dans ce cas, pour que le personnel évolue dans un environnement cohérent malgré l'application de deux référentiels différents, c'est le référentiel le plus contraignant qui s'applique aux éléments communs (ex : locaux, pratiques).

La qualité des produits est préservée par l'application des bonnes pratiques détaillées dans ce document en matière de gestion du personnel, des locaux, des Matières Premières (MP) / Articles de conditionnement (AC) / consommables et des équipements entrants dans les Zones d'Atmosphère Contrôlée (ZAC), et des modalités d'entretien associées. Leur mise en œuvre et leur suivi sont placés sous responsabilité de l'encadrement des activités concernées et concourent à la prévention contre les risques de contamination particulière et microbiologique à chaque étape des process.

En effet, la multiplication et la dissémination des microorganismes (bactéries, virus, levures, moisissures) sont favorisées en cas de conditions favorables de températures, d'hygrométrie relative, et de divers paramètres physiques et biologiques. Ces biocontaminants sont portés par des particules inertes considérées comme viables si elles aboutissent au développement de colonies sur des géloses désignées par le terme « UFC » ou « Unité Formant Colonie ». Le personnel, l'air ambiant, les MP / AC / consommables ou encore les équipements utilisés lors des manipulations peuvent donc être vecteurs de contamination s'ils ne sont pas maîtrisés.

2. Définitions / abréviations

2.1. Définitions

Arrêt technique : Période planifiée durant laquelle l'activité est interrompue au sein d'une zone d'atmosphère contrôlée pour mise en œuvre des opérations de maintenances périodiques des installations de traitement d'air ou de travaux, et pouvant entraîner une rupture de classe le cas échéant.

Biocharge : population de microorganismes viables sur ou dans un produit et/ou un système de barrière stérile. (BPTC, glossaire)

Bionettoyage : Procédé destiné à réduire la contamination des surfaces. (BPTC, chapitre V.4.)

Contamination : Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport. (BPF, partie I, glossaire)

Décontamination : Opération destinée à éliminer ou réduire le nombre de microorganismes à des taux considérés comme sans danger sur des surfaces inertes ou des tissus vivants.

Désinfection : Opération au résultat momentané permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes ou d'inactiver les virus portés sur des milieux inertes contaminés en fonction des objectifs fixés.

Salle propre : Salle dans laquelle la concentration en nombre des particules en suspension dans l'air est maîtrisée et classée, et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce. D'autres paramètres physiques pertinents, par exemple que la température, l'humidité et la pression peuvent être maîtrisés si requis (ISO 14644-1. Termes et définitions).

Sas : Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser les flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits, soit pour les matières premières / articles de conditionnement / consommables et les équipements. (BPF, partie IV, glossaire)

Statut d'une salle « au repos » : état dans lequel tous les systèmes de traitement d'air et les installations sont en fonctionnement, mais sans personnel et avec les équipements non utilisés. (BPF, partie IV, glossaire)

Statut d'une salle « en activité » : état dans lequel tous les équipements et installations fonctionnent et le personnel travaille conformément au procédé de fabrication. (BPF, partie IV, glossaire)

Vide de ligne : Opération permettant d'éliminer tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail. (BPF, partie I, chapitre 4)

Zone : Ensemble spécifique de locaux dans un bâtiment, associé à la fabrication d'un seul produit ou de produits multiples et possédant un système de traitement de l'air commun. (BPF, partie IV, glossaire)

Zone d'atmosphère contrôlée : zone conçue, entretenue et contrôlée dans le but d'empêcher toute contamination particulaire et microbiologique. (BPF, partie IV, glossaire)

2.2. Abréviations

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
BPTC : Bonnes Pratiques de Thérapie Cellulaire et tissulaire
CTA : Centrale(s) de Traitement d'Air
HEPA : High Efficiency Particulate Air
MTI : Médicament(s) de Thérapie Innovante
MTI-PP : Médicament(s) de Thérapie Innovante Préparé(s) Ponctuellement
PSM : Poste(s) de Sécurité Microbiologique
PTC : Produit(s) de Thérapie Cellulaire et tissulaire
UFC : Unité Formant Colonie
ULPA : Ultra Low Particulate Air
ZAC : Zone(s) d'Atmosphère Contrôlée

3. Textes de référence

1. Normes NF EN ISO 14644 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés (versions en vigueur)
2. Normes NF EN 17141 - Maîtrise de la biocontamination (versions en vigueur)
3. Décision du 6 mai 2019 modifiant la décision du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments - partie IV
4. Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire
5. Recommandations pour l'hygiène des mains 2009 – Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH)
6. Manuel du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés (édition du 30 novembre 2014, version révisée du 4 juillet 2019)

4. Personnel concerné

Personnel des unités de thérapie cellulaire et tissulaire
Personnel des plateformes de production de MTI/MTI-PP
Personnel EFS ou prestataire sous-traitant d'entretien des locaux et/ou équipements
Personnel EFS ou prestataire sous-traitant des contrôles des locaux et/ou équipements

5. Contenu

5.1. Personnel

La qualité et la sécurité des produits dépendent en grande partie du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel.

L'activité humaine étant l'une des sources principales de biocontamination, il est donc essentiel que le personnel impliqué dans les activités relatives aux PTC, MTI ou MTI-PP (ex : préparation / production, contrôle qualité, entretien, maintenance) respecte une bonne hygiène personnelle ainsi que les modalités d'hygiène et d'habillage en vigueur.

5.1.1. Hygiène

5.1.1.1. Généralités

Il est interdit de manger, boire, mastiquer, fumer et stocker de la nourriture ou tout médicament personnel dans les zones de préparation / production, les zones de contrôles qualité et les zones de stockage.

Un nombre maximal de personnes dans chaque salle propre de la ZAC est défini et vérifié lors des qualifications afin de limiter l'émission de particules. Leurs déplacements sont limités et des mesures d'hygiène sont prises dès lors que le personnel doit se rendre d'une salle propre vers une autre de classe différente.

En cas de maladie infectieuse supposée ou avérée ou de lésions cutanées, le personnel devant entrer en ZAC en informe préalablement l'encadrement qui peut, si besoin, lui en interdire l'accès. D'autres mesures peuvent être mises en place pour protéger le personnel et les produits en fonction des risques identifiés par l'unité.

5.1.1.2. Tenue

La tenue du personnel est adaptée aux opérations à effectuer. Chaque personne entrant en ZAC doit notamment porter une tenue propre répondant aux exigences de la classe de la salle propre dans laquelle il se rend, et qu'il convient de changer chaque fois que cela est nécessaire.

Conformément à la norme ISO 14644-5 et aux bonnes pratiques en vigueur, les tenues requises à minima pour chaque classe sont les suivantes :

Zone	Tenue
Non classée (hors zone administrative)	Les effets personnels (ex : manteaux, sacs) sont déposés dans les vestiaires mis à disposition. Une blouse propre à minima est portée au-dessus de la tenue de ville et changée de façon périodique et dès que cela s'avère nécessaire.
Classe D	Un vêtement protecteur propre non stérile (combinaison ou blouse sur tenue de ville) et des chaussures de laboratoire ou surchaussures adaptées sont portés. Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache, sont couverts.
Classe C	Les tenues de ville sont interdites. Un vêtement protecteur propre mais pas obligatoirement stérile est porté. Il ne doit pratiquement pas libérer de fibres ni de particules. Il peut s'agir d'une combinaison ou d'un ensemble veste + pantalon, serré aux poignets et munis d'un col montant. Des chaussures de laboratoire ou surchaussures adaptées complètent cette tenue. Les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache, sont couverts. Un masque et des gants adaptés sont portés.
Classe B	Les tenues de ville sont interdites. Un vêtement protecteur propre et stérile est porté lors de chaque séance de travail. Il ne doit pratiquement pas libérer de fibres ni de particules et doit retenir celles émises par le manipulateur. Il peut s'agir d'une combinaison intégrale avec pieds ou dont le bas du pantalon est enserré dans des bottes stérilisées. Les manches sont recouvertes de gants stériles non poudrés. Les cheveux sont couverts par une cagoule intégrée à la combinaison ou reprise dans le col. Un masque couvre la bouche et, le cas échéant, la barbe et la moustache. Un masque et des gants adaptés sont portés. De même, le personnel porte des lunettes de protection stériles ou décontaminées selon un procédé validé. Cette protection n'est pas requise si elle empêche la réalisation de certaines tâches (ex : observation au microscope).
Classe A	<p>Toute manipulation sous un PSM de classe A impose le port d'un masque, d'une tenue respectant la classe de la ZAC où se trouve le PSM, et d'une ou de deux paires de gants en fonction de l'activité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une paire de gants stériles à minima est mise lors de la préparation de PTC ; dans ce cas, le manipulateur se met en position de travail et enfle les gants destinés à la manipulation juste avant d'entrer les mains sous PSM, - deux paires de gants (avec à minima la 2^{ème} paire de gants stérile) sont nécessaires si contact direct avec les tissus ou traitement de PTC avec des sérologies positives ou manquantes - deux paires de gants stériles sont nécessaires pour la production de MTI ou MTI-PP si manipulation au sein d'une salle propre de classe B. <p>Lorsque cela s'avère nécessaire, les gants peuvent être changés ou désinfectés selon les modalités détaillées dans le § 5.1.1.3. ✍ En cas de port de deux paires de gants, l'opérateur / manipulateur sort ses mains du PSM pour enlever la seconde paire de gants, puis décontamine sa paire de gants avant de mettre sa seconde paire de gants <u>sous le PSM</u> ou mets sa 2^{ème} paire de gants hors PSM mais décontamine ses gants avant d'entrer sous PSM.</p> <p>Pour la production de MTI ou MTI-PP, les contrôles et changements de gants de l'opérateur / manipulateur et du facilitateur sont tracés. De façon générale, tout est fait pour que l'opérateur / manipulateur ne sorte pas les mains de sous le PSM.</p>

De même, quelle que soit l'activité, sont exclus des ZAC :

- Les montre-bracelets et bijoux
- Les ongles longs, artificiels et vernis
- Le maquillage
- Les cheveux longs détachés

ENV/DC/RE/001

Hygiène dans les unités de préparation de produits de thérapie cellulaire et tissulaire et de production de médicaments de thérapie innovante et médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement.

5/21

VERSION N°5

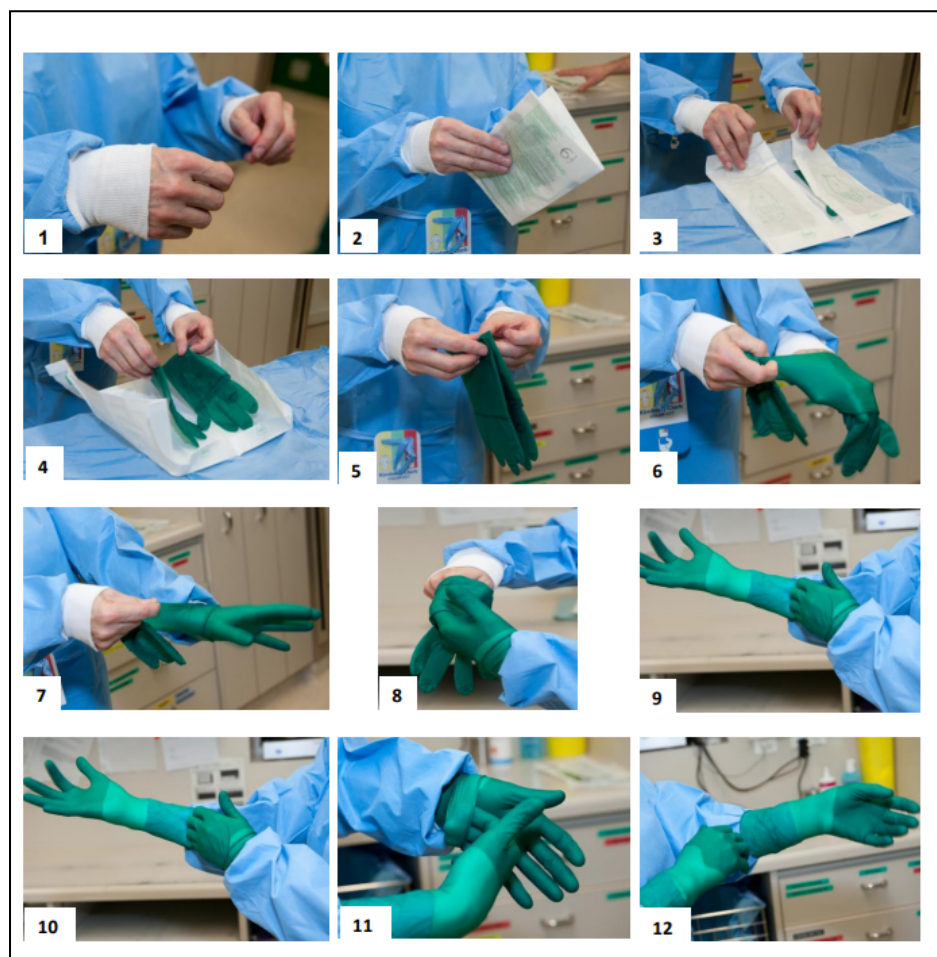
DATE DE DIFFUSION : 16/02/2023

DATE D'APPLICATION : IMMÉDIATE

LA VERSION ÉLECTRONIQUE FAIT FOI

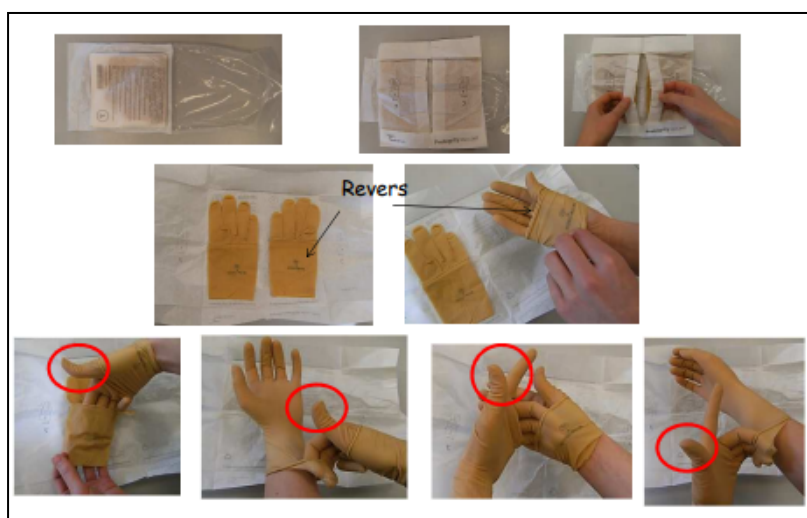
5.1.1.3. Hygiène des mains

Les méthodes d'enfilage et de retrait des gants à appliquer sont les suivantes :



Enfilage des gants (2 méthodes possibles, voir images ci-contre)

Si une seule paire de gants est utilisée en salle de préparation / production, le personnel désinfecte ses gants avant de toucher la poignée de la porte du sas de sortie. Dans le cas contraire (si deux paires de gants sont utilisées), la seconde paire est éliminée en salle avant de pénétrer dans le sas de sortie.



ENV/DC/RE/001

Hygiène dans les unités de préparation de produits de thérapie cellulaire et tissulaire et de production de médicaments de thérapie innovante et médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement.

6/21

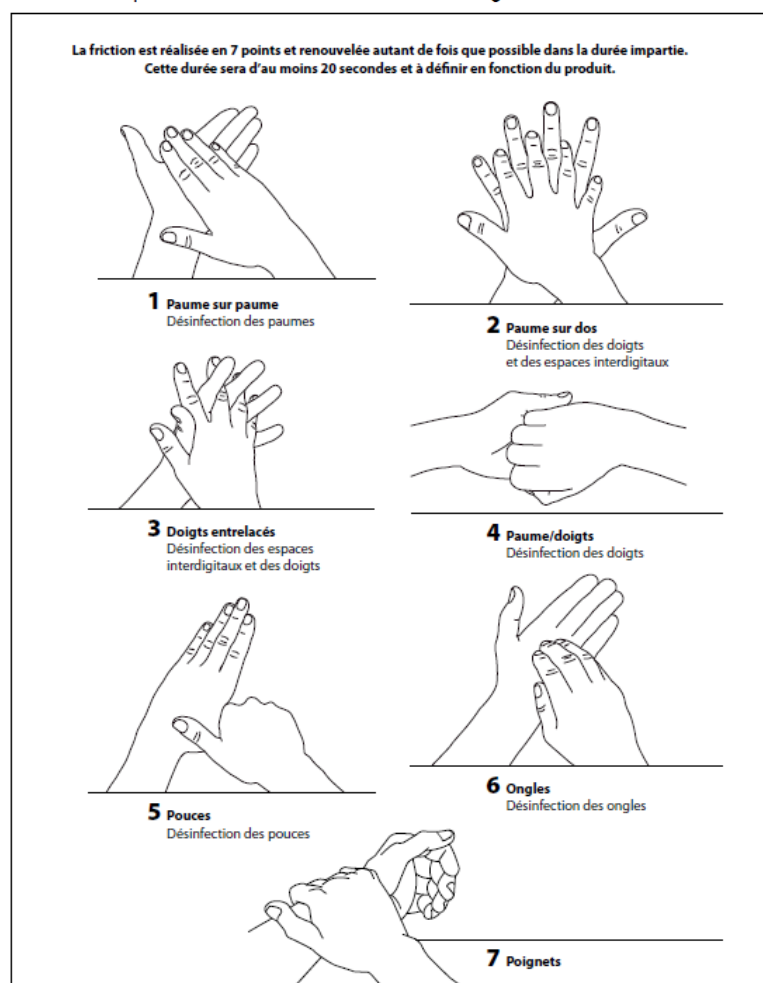
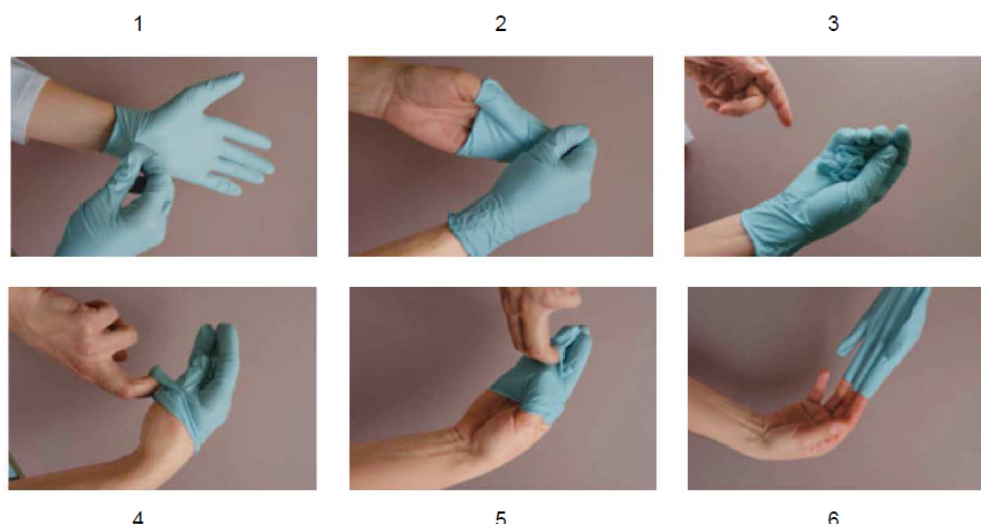
VERSION N°5

DATE DE DIFFUSION : 16/02/2023

DATE D'APPLICATION : IMMÉDIATE

LA VERSION ÉLECTRONIQUE FAIT FOI

Retrait des gants



Un traitement hygiénique des maines nues est systématiquement effectué avant entrée dans une zone de classe D (aucun lave-mains n'est autorisé dans les sas personnel de classes C et B) et enfilage des gants. Deux étapes successives sont alors mises en œuvre :

- Lavage simple des mains avec un savon doux
- Friction hydroalcoolique des mains sèches à répéter dès que besoin en l'absence de salissure

La désinfection des maines gantées est quant à elle réalisée avec de l'éthanol ou de l'alcool isopropylique (IPA) à 70% (stérile en classe A et B) et être répétée dès que nécessaire sur une période maximale de 4h.

Les modalités de friction appliquées sont présentées ci-contre.

5.1.2. Formation et habilitation

L'ensemble du personnel reçoit une formation adaptée aux bonnes pratiques opposables aux activités et aux tâches spécifiques à effectuer. En cas d'installation multiproduits répondant à des référentiels différents incluant les BPF (ex : plateforme mixte), le personnel est formé à ces dernières afin d'évoluer en toute cohérence au sein des locaux et de limiter les risques de contamination.

Toute personne susceptible d'entrer seule en ZAC est par ailleurs formée et habilitée de façon spécifique aux règles d'hygiène et d'habillage à respecter, ainsi qu'aux bases de la microbiologie. Dans ce cadre, les modalités d'habilitation à initier dans chaque unité reposent sur les principes suivants :

- Préparation des PTC : contrôle visuel de l'enchaînement des étapes d'habillage.
- Production des MTI et MTI-PP : 3 contrôles visuels successifs de l'application des modalités d'habillage et 3 séries de contrôles d'asepsie de la tenue stérile en classe B. Pour ces dernières, les points de contrôle sont définis selon le type de tenue, les modalités d'habillage établies et l'analyse de risques associée (ex : lanières des surchaussures, zones de frottement dans le cou, manchette du personnel lorsqu'ils sont introduits sous le PSM). En cas de non-conformité, une investigation est menée et peut aboutir, si nécessaire, à la réitération de tout le cycle d'habilitation (soit : 3 contrôles visuels + 3 séries de contrôles d'asepsie). Ces tests sont reconduits tous les ans à minima sur un habillage pour s'assurer du maintien de l'aptitude du personnel à se conformer aux exigences vestimentaires en vigueur.

Les personnes extérieures à l'unité ne sont pas soumises à ce système d'habilitation. Cependant, en cas d'entrée obligatoire en ZAC, elles sont préalablement sensibilisées aux règles d'habillage et d'hygiène en vigueur et sont obligatoirement accompagnées d'une personne habilitée de l'unité. Les interventions concernées sont dès lors réalisées hors des phases de préparation / production dès que possible ou lors des arrêts techniques.

5.2. Locaux

5.2.1. Principes généraux

Les locaux sont conçus, construits et exploités de façon à être en adéquation avec les opérations à effectuer et à réduire au maximum les risques de contamination. Aussi, la luminosité, la température, l'hygrométrie relative et la ventilation des locaux n'impactent ni les produits manipulés, ni le fonctionnement des équipements.

Des mesures appropriées sont par ailleurs mises en œuvre dans chaque unité pour empêcher l'entrée de personnes non autorisées et pour lutter contre les nuisibles (exemple : installation de lampes UV contre les volants et de pièges contre les rampants à des emplacements définis en lien avec le prestataire concerné).

Les opérations de réparation ou de maintenance sont mises en œuvre de telle sorte qu'elles ne représentent aucun risque pour les produits. Elles sont donc réalisées dès que possible hors des phases de préparation / production ou au cours des arrêts techniques.

5.2.2. Zones de préparation / production

5.2.2.1. Conception et construction

La conception des locaux assure la réalisation des opérations selon un ordre logique et le niveau de propreté requis. Aussi, les opérations de préparation / production sont réalisées au sein d'une ZAC de classe particulière et microbiologique donnée selon des circuits définis.

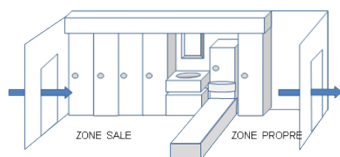
De façon plus spécifique :

- **Préparation des PTC** : La préparation des produits, y compris en circuit clos comme dans le cas d'une connexion stérile, est réalisée dans une salle propre de classe D minimum. Les préparations réalisées en système ouvert et qui sont en contact direct avec le milieu ambiant s'effectuent pour leur part sous un PSM de classe A.
- **Production des MTI ou MTI-PP** : Dans le cas où la fabrication n'implique aucun procédé de stérilisation sur le produit fini, les opérations de production sont réalisées en conditions aseptiques sous un PSM classe A dans une salle propre de classe B. Cependant, en cas de production en système clos, il est acceptable de manipuler au sein d'une salle propre de classe D.

Toutes les surfaces apparentes sont lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire la libération de particules ou de biocontaminants, et de permettre l'usage répété de produits d'entretien. Les faux-plafonds sont scellés pour éviter les contaminations provenant de l'environnement extérieur. De même, les recoins / canalisations difficiles d'accès sont évités, tandis que le mobilier et le matériel sont limités pour empêcher l'accumulation de particules.

L'accès aux ZAC se fait par l'intermédiaire de sas ou passe-plats clairement identifiés dont les portes ne peuvent être ouvertes en même temps. Un système de blocage alterné et/ou une alerte visuelle / sonore est utilisé pour empêcher l'ouverture simultanée des portes.

Les sas sont constitués d'une zone grise dite « sale » (= 1^{ère} partie du sas de propreté donnée) et d'une zone blanche dite « propre » (= 2^{ème} partie du sas de propreté supérieure) séparées par des délimiteurs de zones (ex : banc, marquage au sol) pour matérialiser les différents niveaux de propreté. Au repos, la zone propre relève de la même classe que la classe de la zone qu'elle dessert.



Les passe-plats sont également maintenus à un niveau de propreté donné. Les passe-plats attenants aux salles de production de classe B sont ventilés et alimentés en air filtré au travers de filtres de haute efficacité.

A noter que si la configuration des locaux impose l'entrée de matériel stérile et la sortie d'éléments non stériles par un même sas ou passe-plat, une séparation temporelle des circuits avec mise en œuvre de mesures d'hygiène appropriées est appliquée pour éviter tout risque de contamination.

5.2.2.2. Traitement d'air

Les zones de préparation / production sont ventilées par des installations de traitement d'air adaptées aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement extérieur. Dans le but de maîtriser au mieux le risque de contamination des locaux et des produits, la conduite à tenir en cas d'arrêt des Centrales de Traitement d'Air (CTA) non programmée est définie dans l'ENV/DF/MO/004.

La conduite à tenir en cas d'arrêt des CTA de façon programmée dépend des mesures de précaution mises en place avant l'arrêt (scotchage des portes par exemple). Sans mesure de précaution, ce sont les dispositions décrites dans l'ENV/HSP/MO/004 qui s'appliquent.

Pressions différentielles

Afin de s'assurer que l'air de l'environnement extérieur ne pénètre pas dans les salles propres, ces dernières sont en surpression grâce à une extraction d'air plus faible que la quantité d'air insufflée. Les débits d'air sont ajustés grâce à des volets en gaine de soufflage et de reprise des CTA et sont fonction des surpressions appliquées et des fuites d'air entre chaque salle, afin de garantir un balayage permanent de l'air ambiant. Un différentiel de pression de l'ordre de 10 à 15 Pa (valeurs guides) est ainsi assuré entre les salles adjacentes de classe différente et notamment entre une salle de préparation / production et le(s) sas attenant(s). Les pressions définies sont surveillées à l'aide de systèmes d'alarme appropriés.

Filtration de l'air

Les zones et dispositifs d'atmosphère contrôlée sont alimentés en air filtré dans le but d'éviter l'introduction de microorganismes en provenance de l'extérieur. La filtration est assurée par des filtres de calibres décroissants. La classification actuelle distingue les filtres à moyenne / haute efficacité (HEPA) et à très haute efficacité (ULPA) placés en diffusion terminale en classes A/B/C, dans le but d'obtenir une qualité d'air optimale. Des filtres en sortie de CTA peuvent être admis pour les classes D.

Renouvellement de l'air

Le renouvellement de l'air repose sur le principe de remplacement d'un air chargé en particules, par de l'air neuf provenant de l'extérieur et/ou obtenu après recyclage. La propreté de l'air dépend donc du taux de brassage / de renouvellement horaire appliqué et de la qualité de la filtration. La maîtrise de ces paramètres impose une maintenance et une surveillance régulières des installations.

5.2.2.3. Classification particulaire

Principe

La classification particulaire des zones et dispositifs d'atmosphère contrôlée consiste à assurer un environnement aseptique adapté aux produits et aux manipulations. Une vigilance est notamment portée aux procédés qui se déroulent en système ouvert. Cette classification est déterminée au cours des **qualifications** (initiales et périodiques) dans le but d'évaluer les risques de contamination par des particules non viables.

Méthode

La classe particulaire est mesurée **au repos et en activité** conformément à la norme ISO 14644-1 et aux bonnes pratiques opposables. Les mesures sont effectuées à l'aide d'un compteur particulaire qualifié et faisant l'objet d'une maintenance régulière. Un dispositif adapté est utilisé pour le contrôle des dispositifs de classe A (ex : sonde déportée). Les fréquences de contrôles à respecter à minima sont les suivantes :

Classe	Repos	Activité
A (ex : PSM utilisé pour les PTC)	6 mois	6 mois
A (ex : PSM utilisé pour les MTI ou MTI-PP)	12 mois	12 mois
B	12 mois	12 mois
C	12 mois	12 mois
D	12 mois	12 mois

Des contrôles supplémentaires peuvent être réalisés à chaque fois que des travaux ou des arrêts prolongés de CTA entraînant une rupture de classe sont effectués, afin de s'assurer du retour à la conformité des locaux par rapport aux exigences attendues.

Seuils de conformité

La classe particulière est définie en fonction de la concentration maximale autorisée de particules de 0,5µm et 5µm en suspension dans l'air. Les seuils de conformité considérés sont les suivants :

CONTROLES PARTICULAIRES				
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
	Repos		Activité	
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A (PSM) (ISO 5 et ISO M (20 ; ≥ 5µm) au repos et en activité)	3 520	20*	3 520	20*
B (ISO 5 au repos / ISO 7 en activité)	3 520	29	352 000	2 900
C (ISO 7 au repos / ISO 8 en activité)	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D (ISO 8 au repos)	3 520 000	29 000	A définir**	A définir**

* Valeur retenue en lien avec les limites des équipements de contrôle.

** Chaque unité définit le seuil à considérer en fonction des risques et de l'historique des données de l'unité.

5.2.2.4. Charge microbienne

Principe

La charge microbienne (ou biocharge) des zones et dispositifs d'atmosphère contrôlée est également adaptée aux produits et aux manipulations. Les contrôles microbiologiques effectués au cours des **qualifications** (initiales et périodiques) permettent d'évaluer la conformité des installations de traitement d'air au travers de la détection et de la quantification de particules viables dans l'air et sur les surfaces.

Méthodes

Les contrôles microbiologiques sont réalisés **en activité** à l'aide de géloses contenant un milieu de culture adapté à la flore environnementale (à minima trypticase-soja pour la flore totale et éventuellement Sabouraud pour les levures / moisissures) et conditionnées si possible dans un emballage multiple.

Les fréquences de contrôle à respecter à minima sont les mêmes que celles des contrôles particuliers mentionnées à la page précédente. Des contrôles au repos peuvent être réalisés à titre d'information notamment en cas de qualification initiale de locaux.

Concernant le type de contrôle effectué, on distingue :

Contrôles de l'air	Les contrôles sont effectués à l'aide d'un aérobiocollecteur et/ou d'un dispositif adapté selon le principe d'impaction sur gélose (méthode de référence selon les bonnes pratiques de thérapie cellulaire et tissulaire). L'aérobiocollecteur est conforme à la norme NF EN ISO 14698-1, qualifié avant son utilisation et permet le prélèvement d'1m ³ d'air. Les contrôles sont réalisés à hauteur de manipulation. Dans le cas des contrôles par sédimentation, les géloses sont remplacées toutes les 4h si la durée de manipulation est supérieure.
Contrôle des surfaces	Les contrôles sont réalisés à l'aide de géloses contact contenant des inhibiteurs de désinfectants pour contrer l'action des désinfectants utilisés dans les procédures de bionettoyage. Le point de prélèvement est désinfecté dès retrait de la gélose. Dans le cas du contrôle des empreintes de gants, la pulpe des 5 doigts de chaque main est appliquée sur la gélose avec une pression modérée.
Contrôle des points d'eau	Les prélèvements sont réalisés à titre d'information après des travaux par exemple.

Transport des prélèvements

Les boîtes de gélose (couvercle positionné vers le bas pour éviter la condensation sur le couvercle) sont transportées à température ambiante au laboratoire dans les 24 heures qui suivent le prélèvement. Passé ce délai, elles sont conservées à température ambiante. Les prélèvements d'eau sont quant à eux maintenus à température dirigée de $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Incubation des prélèvements

Les conditions d'incubation à respecter sont les suivantes :

Microorganismes	Température	Durée
Levures, moisissures	$+20^{\circ}\text{C}$ à $+25^{\circ}\text{C}$	5 à 7 jours
Flore mésophile d'origine humaine ou tellurique	$+30^{\circ}\text{C}$ à $+35^{\circ}\text{C}$	2 à 5 jours

Deux situations sont envisagées :

- Si utilisation d'un seul type de gélose pour tous les microorganismes : les prélèvements sont incubés en deux étapes dans le but de détecter les différents microorganismes dont le développement varie selon les températures appliquées : 5 à 7 jours entre $+20^{\circ}\text{C}$ et $+25^{\circ}\text{C}$ puis 2 à 5 jours entre $+30^{\circ}\text{C}$ et $+35^{\circ}\text{C}$.
- Si utilisation de géloses différentes (trypticase-soja pour la flore mésophile et milieu sélectif pour les levures et moisissures) : les prélèvements sont incubés distinctement selon les modalités ci-dessus.

Seuils de conformité

La charge microbienne est définie en fonction du type de prélèvement et du nombre maximal d'UFC autorisé selon la classe associée.

Les seuils de conformité à considérer sont les suivants :

CONTROLES MICROBIOLOGIQUES DE L'AIR		
Classe	Seuil de conformité	
	Géloses pour aérobiocollection (diam. 90) en UFC / m ³	Géloses de sédimentation (diam. 90) en UFC / 4h *
A	< 1**	< 1**
B	10	5
C	100	50
D	200	100

* Certaines géloses de sédimentation peuvent être exposées moins de 4h. Dans ce cas, les limites à considérer sont les mêmes que celles indiquées dans le tableau ci-dessus.

CONTROLES MICROBIOLOGIQUES DES SURFACES		
Classe	Seuil de conformité	
	Géloses contact (diam. 55) en UFC / plaque	Empreintes de gants (5 doigts – pression modérée pendant 10s) en UFC / gant
A	< 1**	< 1**
B	5	5
C	25	Sans objet
D	50	Sans objet

** Le résultat attendu est de 0 UFC. Tout résultat ≥ 1 UFC fait l'objet d'une investigation.

La découverte d'une moisissure quelle que soit la classe ou le type de prélèvement concerné, est considérée comme une non-conformité. Elle fait alors l'objet d'investigations au même titre que toute autre non-conformité des contrôles microbiologiques de l'environnement conformément aux modalités définies dans l'ENV/DF/MO/001.

5.2.3. Zones de stockage

Les zones de stockage sont de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits dans les conditions définies et en fonction de leur statut (ex : quarantaine, libéré, rejeté). Les zones affectées au stockage de matières premières, articles de conditionnement et consommables sont distinctes des zones de stockage des produits biologiques.

Ces zones sont propres, sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions de stockage éventuellement requises (ex : température, hygrométrie) sont précisées, mesurées et contrôlées.

Par ailleurs, rien ne s'oppose à ce que les zones de stockage liées aux MTI et MTI-PP soient communes à celles qui sont utilisées pour les PTC, si les zones dédiées à chaque catégorie de produits sont distinctes, bien identifiées, et qu'il n'existe pas de risques de confusion. A titre d'exemple, des cuves d'azote contenant des MTI ou MTI-PP peuvent coexister avec des cuves contenant des PTC si elles sont bien identifiées.

5.2.4. Zones de contrôle qualité

Les locaux de contrôle qualité sont distincts des zones de préparation / production et de stockage des produits biologiques. Cependant, des contrôles qualité peuvent être réalisés en cours de manipulation dans la zone de préparation / production dès lors qu'ils n'engendrent aucun risque pour la qualité et la sécurité du produit.

5.2.5. Zones annexes

Les zones annexes (ex : salle de repos, de restauration) sont séparées des zones de production, de stockage et de contrôle qualité. En particulier, les vestiaires et sanitaires ne communiquent pas directement avec ces zones.

5.3. Matières premières / articles de conditionnement / consommables et équipements

5.3.1. Matières premières / articles de conditionnement / consommables

La manutention des matières premières (MP) / articles de conditionnement (AC) / consommables (ex : réception, échantillonnage, stockage) est fonction de leurs caractéristiques et de la configuration des locaux. Tout est fait pour éviter de porter atteinte à l'intégrité de leur conditionnement et de les contaminer.

Leur stockage est effectué dans les conditions préconisées par les fabricants. La température, l'hygrométrie relative et la luminosité des zones de stockage peuvent notamment constituer des paramètres à surveiller. Le stockage est par ailleurs réalisé de façon ordonné en vue de permettre la séparation des lots, une rotation des stocks et un meilleur contrôle des dates de péremptions. L'intégrité des contenants de stockage utilisés le cas échéant est vérifiée de façon régulière pour éviter de porter atteinte à la qualité et à la sécurité des produits.

Dans le cas des productions de MTI ou MTI-PP, les modalités spécifiques de gestion des MP / AC / consommables sont détaillées dans la procédure MED/CTL/DC/PR/001. Les conditions de transfert, d'ajout ou d'échantillonnage de MP en ZAC sont par ailleurs contrôlées afin d'éviter tout risque de contamination.

5.3.2. Equipements

Si des surfaces des équipements sont en contact direct avec les produits manipulés, il convient de s'assurer qu'elles ne libèrent pas d'impuretés et n'interagissent pas avec les produits. Les surfaces en contact direct avec des cellules ou des tissus sont obligatoirement stériles.

La localisation des équipements est déterminée de façon à minimiser les risques d'erreur et de contamination. De façon générale, la présence d'équipements susceptibles de générer des particules est limitée autant que possible dans les ZAC.

L'installation de nouveaux équipements ainsi que les opérations de maintenance et de réparation d'équipements en place sont réalisées de telle sorte qu'elles ne représentent aucun risque pour la qualité des produits. Elles sont notamment réalisées dès que possible à l'extérieur des ZAC dans le cas des équipements de préparation / production ou pendant les arrêts techniques.

Le déplacement des équipements est malgré tout limité dans la mesure du possible. Si des équipements doivent être déplacés de zones à hauts risques vers d'autres zones, des mesures d'hygiène adaptées sont définies par l'unité et la nécessité de requalification de l'équipement est évaluée par l'encadrement.

✍ Cas particulier des bains-marie : ce type d'équipement est une source potentiellement importante de contamination des produits ; il est donc nécessaire d'utiliser de l'eau de niveau de qualité microbiologiquement maîtrisée, et de réaliser un entretien rigoureux (à minima : changement hebdomadaire).

5.4. Bionettoyage

5.4.1. Principes

Le bionettoyage a pour objectif de maintenir une biocharge satisfaisante et de garantir la qualité des produits et la sécurité des patients. Les produits et le matériel utilisés lors des procédés sont adaptés au niveau de propreté de la zone à laquelle ils sont destinés, et ils sont stockés en quantité limitée dans des locaux adéquats.

Les modalités de bionettoyage définies sont formalisées et accessibles. Le choix du procédé, des produits et du matériel est justifié par l'unité. La compatibilité entre les produits et les surfaces à traiter est vérifiée. Les modalités d'utilisation des produits sont appliquées conformément aux recommandations du fabricant et requièrent l'utilisation de consommables (ex : lingettes, bandeaux de lavage) qu'il convient de changer régulièrement. Tout produit utilisé dans les classes A et B est obligatoirement stérile.

Quelle que soit la zone considérée (zone classée ou non), le personnel respecte les conditions d'accès ainsi que les règles d'habillage et d'hygiène en vigueur. Le port de gants est obligatoire.

Dans le cas des MTI et MTI-PP produits en classe B, les modalités appliquées pour le bionettoyage des surfaces en contact direct avec les produits sont validées ou vérifiées conformément aux bonnes pratiques pour garantir la maîtrise des risques de contamination. L'efficacité des désinfectants est également vérifiée. Il est par ailleurs nécessaire d'utiliser plusieurs types de désinfectants pour éviter le développement de souches résistantes et couvrir un spectre d'action le plus large possible.

5.4.2. Bionettoyage des locaux

5.4.2.1. Généralités

Un document d'aide à la rédaction d'un cahier des charges de prestation de bionettoyage des locaux des plateformes de production de MTI/MTI-PP et des unités de préparation de PTC est mis à disposition.

Les modalités d'entretien des zones non classées sont laissées à l'appréciation des acteurs régionaux et ne sont pas décrites dans ce document.

Le bionettoyage des locaux est obtenu par la combinaison en trois temps d'un nettoyage, d'une évacuation de la salissure et des produits utilisés, et de l'application d'un produit désinfectant. Le plus souvent, le bionettoyage est réalisé en une seule étape à l'aide d'un produit détergent-désinfectant. Cependant, leur pouvoir détersif est inférieur à celui d'un produit détergent pur. Ainsi, pour les sols, afin d'éviter l'encrassement et la constitution d'un biofilm, il est conseillé d'alterner un produit détergent avec un produit détergent-désinfectant ou d'effectuer les trois étapes suivantes : détersion avec un détergent pur suivi d'un rinçage puis, après séchage, application d'un produit prioritairement désinfectant.

Toutes les surfaces verticales et horizontales des ZAC (y compris sas et passe-plats) font l'objet d'un bionettoyage à une fréquence définie selon la configuration des locaux, leur criticité et leur exploitation. Pour éviter tout risque de contamination, le bionettoyage est réalisé autant que possible de la zone la plus propre à la moins propre. Les points considérés comme critiques tels que les zones proches des postes de travail et les zones difficiles d'accès font l'objet d'une attention particulière et d'un bionettoyage régulier, tout comme les endroits qui peuvent constituer des réservoirs de microorganismes (ex : poignées de portes, interrupteurs, clavier de téléphone, tableau de commande des équipements). A noter que tout objet au sol est considéré comme un déchet et évacué selon la filière prévue.

Outre les opérations habituelles de bionettoyage, deux autres types de prestation peuvent aussi être considérés :

- **Bionettoyage renforcé** : mis en œuvre en cas d'arrêt prolongé de CTA, en cas de non-conformité de contrôles microbiologiques des locaux, il intègre à minima :
 - Pour les sols : une étape de détergence avec évacuation des résidus et séchage, puis une étape de désinfection par l'application d'un produit désinfectant-sporicide .
 - Pour les surfaces planes : une étape de désinfection par l'application d'un produit désinfectant-sporicide.
- **Mise à blanc** : mise en œuvre suite à des travaux entraînant une rupture de classe ou des risques accrus de contamination, elle intègre un dépoussiérage humide, une détergence avec évacuation des résidus puis, après séchage, l'application d'un produit désinfectant et/ou sporicide* sur toutes les surfaces horizontales et verticales (*si une décontamination par vaporisation à l'H₂O₂ est prévue à la suite de la mise à blanc, un produit désinfectant pur à spectre large peut être utilisé sur les surfaces).

5.4.2.2. Spécificités d'entretien des zones de classes B

Les produits de bionettoyage utilisés dans les zones de classe B sont obligatoirement stériles et appliqués à l'aide de lingettes ou bandeaux de lavage stériles à usage unique. Les surfaces sont nettoyées de haut en bas, du fond vers l'avant de la pièce. Les lingettes et bandeaux de lavage sont changés de façon régulière en fonction des surfaces traitées. Le matériel utilisé est dédié au bionettoyage des zones de la classe concernée, stocké dans cette zone et désinfecté après toute utilisation.

Deux produits d'action désinfectante stériles sont utilisés en alternance selon une périodicité définie en fonction de l'exploitation des locaux et de l'historique de l'unité afin d'éviter le développement de souches résistantes et de parvenir à un spectre d'activité plus large. Une action sporicide (dans l'air et/ou sur les surfaces) est recommandée à une fréquence définie par l'unité pour couvrir le spectre le plus large possible.

5.4.2.3. Spécificités d'entretien des zones de classe A (PSM)

Les produits de bionettoyage utilisés dans les zones de classe A sont obligatoirement stériles et appliqués à l'aide de lingettes stériles à usage unique. Pour chaque surface à traiter, un changement de face de lingette est effectué. Utiliser si possible les 8 faces d'une lingette pliée en 4. Les surfaces sont nettoyées de haut en bas, du fond vers l'avant du PSM avec des mouvements de zig-zag.

Comme pour la classe B, au moins deux produits désinfectant stériles sont utilisés en alternance selon une périodicité définie en fonction de l'exploitation des PSM et de l'historique de l'unité.

On distingue ensuite :

- **Nettoyage de routine** : A la fin de chaque préparation / production, un produit désinfectant stérile est appliqué à l'aide de lingettes stériles à usage unique sur les surfaces internes du PSM utilisées (plan de travail, surfaces vitrées et fond du PSM / barre / crochets / repose bras si applicable). Dans le cas où un champ stérile est utilisé, ce dernier est changé entre chaque manipulation.
- **Nettoyage de fond** : Un produit détergent ou détergent-désinfectant stérile est appliqué à l'aide de lingettes stériles à usage unique sur les surfaces internes du PSM (plan de travail, bac de rétention, fond du PSM, surfaces vitrées et barre / crochets / repose bras si applicable) à une fréquence définie par l'unité. En cas d'utilisation d'un produit détergent pur, un rinçage est réalisé si cela est préconisé par le fabricant avant utilisation d'un produit désinfectant. Une stratégie alternative peut être mise en œuvre sur recommandation du fabricant si elle permet d'aboutir au même niveau de sécurité en évitant de porter atteinte à l'intégrité du PSM et l'accumulation de particules pouvant être source de contamination.

5.4.3. Bionettoyage des entrants

Le terme « entrants » se rapporte à tout élément devant être transféré à l'intérieur de la ZAC. Il intègre ainsi, entre autres, les MP / AC / consommables et les équipements destinés aux opérations de préparation / production.

Les entrants sont introduits dans les ZAC via les sas ou passe-plats désignés à cet effet en respectant les modalités d'entrée établies par chaque unité. Ces dernières sont formalisées dans la documentation qualité interne et prennent en compte la configuration des locaux, le nombre d'étapes à effectuer et le nombre d'emballages de chaque élément le cas échéant. A noter que la stérilisation des MP / AC / consommables dans un autre lieu que la ZAC est acceptable à condition que le procédé de stérilisation mis en œuvre soit validé et que le nombre d'emballage soit adapté au nombre de sas ou passe-plats à emprunter. Dans tous les cas, chaque passage dans une nouvelle classe comprend une phase de nettoyage et/ou un déconditionnement (retrait d'un emballage).

Le bionettoyage des entrants est réalisé en insistant sur les zones où les particules viables et non viables peuvent sédimenter (ex : replis, coins, stries). Par ailleurs, tout élément devant entrer en classe A fait l'objet d'une ultime étape de désinfection avant passage sous le flux laminaire. Cette étape est considérée comme critique car elle représente la dernière barrière de protection contre d'éventuelles contaminations. Dans ce sens, le personnel évite le plus possible de les toucher directement avec ses gants (favoriser le contact par l'intermédiaire des lingettes stériles).

Les équipements localisés en ZAC font par ailleurs l'objet d'un entretien à une fréquence définie selon leur utilisation. Les précisions suivantes sont apportées :

- Préparation des PTC : Utilisation d'un produit désinfectant ayant un large spectre d'action.
- Production des MTI ou MTI-PP : Pour les équipements ayant été en contact direct avec le produit, entretien périodique et lors du vide de ligne de fin de journée. La bonne réalisation de cette action est notamment vérifiée lors au début de la journée de production suivante. Les procédures d'entretien des surfaces en contact direct avec les produits sont validées.

5.5. Surveillance

Les bonnes pratiques imposent la réalisation de contrôles périodiques des modalités d'exploitation des locaux dans le but de vérifier la maîtrise des pratiques et la conformité des installations.

5.5.1. Surveillance des pratiques

Des audits et/ou auto-inspections sont initiés selon les modalités prévues dans les procédures cadres en plus des habilitations périodiques du personnel. Ils intègrent l'évaluation du respect des procédures, de l'habilitation du personnel, et de l'adéquation entre les moyens mis à disposition et les exigences relatives aux manipulations. Cette surveillance peut être renforcée en cas de situations à risques telles que la modification de pratiques, la détection de contrôles non conformes, l'intervention de nouveau personnel ou la réalisation de travaux.

La traçabilité des opérations de bionettoyage des locaux permet également de contrôler le respect du programme établi. Les contrôles visuels sont basés sur une grille d'observation des points critiques identifiés. En cas d'intervention d'un prestataire extérieur, ils sont réalisés de façon périodique en présence des deux parties. Sinon, leur fréquence est déterminée selon l'activité concernée. Le responsable initialement désigné est chargé de la validation et de l'archivage de ces données.

ENV/DC/RE/001	Hygiène dans les unités de préparation de produits de thérapie cellulaire et tissulaire et de production de médicaments de thérapie innovante et médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement.	18/21
VERSION N°5	DATE DE DIFFUSION : 16/02/2023	DATE D'APPLICATION : IMMÉDIATE
	LA VERSION ÉLECTRONIQUE FAIT FOI	

5.5.2. Surveillance des locaux

5.5.2.1. Principe

Une stratégie de surveillance de l'environnement aseptique est établie dans chaque unité en complément de l'exécution de des qualifications des zones et dispositifs d'atmosphère contrôlée. Trois paramètres à minima sont notamment surveillés : les particules non viables (contrôles particulaires), les particules viables (contrôles microbiologiques) et les pressions différentielles.

Les données générées au cours des phases de surveillance permettent de s'assurer de l'efficacité des mesures de maîtrise de l'environnement aseptique mises en œuvre et d'identifier les menaces qui pèsent sur la qualité et la sécurité des produits. Elles sont revues dès lors que de besoin, notamment en cas de modification des circuits.

En cas de déviation aux critères d'acceptabilité définis, des investigations sont menées dans le but d'identifier la(les) cause(s) de la déviation et de définir les actions d'amélioration à mettre en place notamment pour éviter leur récurrence. La conduite à tenir en cas de dépassement des critères de conformité est formalisée sur chaque unité afin de garantir la protection des produits manipulés.

5.5.2.2. Méthode

Les systèmes de surveillance mis en œuvre garantissent la détection rapide du dépassement des critères de conformités définis précédemment, et donnent lieu à des investigations tracées selon les modalités en vigueur.

La stratégie de surveillance particulaire et microbiologique est élaborée au travers d'une analyse de risques propre à chaque unité prenant en compte la configuration des locaux, la classe de la zone à contrôler, les activités qui y sont effectuées et les résultats des qualifications. Cette dernière est formalisée sur le formulaire ENV/HSP/DF/FO/002 permettant de déterminer le nombre, la localisation et la fréquence des contrôles à réaliser dans chaque zone.

Les modalités de prélèvement appliquées (ex : méthode, volume, durée) sont définies en fonction des risques identifiés et de la stratégie globale de contrôle mais ne doivent présenter aucun risque de contamination pour les locaux ou les produits. Certains points peuvent par ailleurs être réalisés de façon systématique ou aléatoire en fonction de l'historique de l'unité.

De plus, conformément à la réglementation en vigueur, des seuils d'alerte et d'action inférieurs aux seuils de conformité particulaires et microbiologiques sont établis dans chaque unité selon l'historique des données et la criticité des points de prélèvement. En cas de nouveaux locaux, des seuils théoriques sont définis sur les 6 premiers mois d'exploitation respectivement à hauteur de 50% et 75% des seuils de conformité. Ces derniers sont revus de façon périodique au travers d'analyses de tendance et de l'étude des changements effectués au cours du(des) procédé(s) pouvant impacter les résultats.

5.5.2.3. Spécificités de la surveillance particulaire

La surveillance particulaire est uniquement mise en œuvre dans les zones de production de MTI et MTI-PP et intègre les spécificités suivantes selon la classe concernée :

A	Surveillance continue des particules $\geq 0,5\mu\text{m}$ et $\geq 5\mu\text{m}$ durant toute la durée des étapes critiques y compris pendant le montage des équipements sauf si dûment justifié pour ce dernier cas
B	Surveillance durant les étapes les étapes critiques mais pas nécessairement durant toute sa durée
C	Surveillance définie en fonction des risques et de la nature des opérations effectuées
D	Surveillance définie en fonction des risques et de la nature des opérations effectuées

Des alarmes visuelles et/ou sonores sont mises en place pour alerter le personnel en cas d'anomalie afin de garantir la sécurité des locaux et des produits. La détection récurrente de particules $\geq 5\mu\text{m}$ dans les zones de classe A et B doit notamment être surveillée car elle constitue un indicateur précoce de défaillances.

5.5.2.4. Spécificités de la surveillance microbiologique

La surveillance microbiologique est mise en œuvre quelle que soit l'activité ciblée. En effet, tandis que les prélèvements de l'air permettent d'apprécier une situation instantanée, les contrôles de surfaces tendent à révéler des anomalies survenues dans les heures ou les jours précédents.

Les fréquences à respecter à minima pour les zones des PTC sont présentées ci-dessous :

Classe	Surfaces		Air	
	Repos	Activité	Repos	Activité
A	Non obligatoire	1 mois	Non obligatoire	3 mois
B	Non obligatoire	1 mois	Non obligatoire	3 mois
C	Non obligatoire	1 mois	Non obligatoire	6 mois
D	Non obligatoire	1 mois	Non obligatoire	6 mois

Des contrôles supplémentaires peuvent être réalisés en activité en cas de dérive des résultats ou suite à la détection de contaminations récurrentes (contrôle de l'air et de surfaces).

De façon spécifique pour les MTI et MTI-PP, les opérations aseptiques sont également surveillées par des méthodes adaptées au type de procédé mis en œuvre. Une surveillance continue est notamment attendue lors des phases ouvertes lorsque le produit est exposé à l'environnement (ex : sédimentation). A noter qu'en cas de détection de microorganismes dans une classe A (ex : sous un PSM de classe A), leur espèce est identifiée et une évaluation de l'impact sur les produits manipulés est réalisée.

La conduite à tenir en cas de non-conformité des contrôles microbiologiques de l'environnement est définie dans le mode opératoire ENV/DF/MO/001.

5.5.2.5. Spécificités de la surveillance des pressions différentielles

Les pressions différentielles sont surveillées à l'aide de systèmes d'alarme appropriés au vu des critères d'acceptabilité définis précédemment. Dès lors que des temporisations sont appliquées, ces dernières sont justifiées au regard des procédés mis en œuvre et des moyens de maîtrise existants. La sécurité des produits est au centre de l'argumentation fournie.

5.6. Arrêt technique et mesures d'hygiène associées

Lors d'un arrêt technique, des interventions et/ou des travaux sont réalisés. Cela génère un risque de contamination qui doit être maîtrisé pour les activités persistantes dans les locaux à proximité. Une planification des interventions est donc réalisée et selon le niveau de déclassement des locaux pendant l'arrêt, les règles d'habillage et d'hygiène du personnel internes et externes pendant l'arrêt sont adaptées, décrites et approuvées. Les interventions réalisées sont tracées. Le personnel prestataire en charge des interventions et/ou travaux systématiquement accompagné et/ou formé.

Une mise à blanc des locaux ainsi qu'un nettoyage des équipements sont systématiquement réalisés avant redémarrage des productions.

ENV/DC/RE/001	Hygiène dans les unités de préparation de produits de thérapie cellulaire et tissulaire et de production de médicaments de thérapie innovante et médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement.	20/21
VERSION N°5	DATE DE DIFFUSION : 16/02/2023	DATE D'APPLICATION : IMMÉDIATE
	LA VERSION ÉLECTRONIQUE FAIT FOI	

Si une décontamination par vaporisation à l'H₂O₂ a lieu, elle est réalisée une fois toutes les interventions terminées, après l'étape de bio-nettoyage, de façon à garantir l'efficacité de l'H₂O₂. Le matériel utilisé pour la décontamination est soumis aux mêmes règles de décontamination que celles en vigueur sur les sites.

Lorsque la prestation de décontamination est réalisée par un sous-traitant, le prestataire est chargé de fournir tous les renseignements nécessaires au bon déroulement de la prestation avant la réalisation de la prestation (protocole, plan des risques) et de veiller au respect des consignes d'hygiène et de sécurité du site. A la fin de son intervention, le prestataire transmet son rapport qui est approuvé par un responsable du site.

Une fois que les locaux sont à nouveau disponibles et après 24h de repos, les contrôles microbiologiques de l'environnement peuvent être réalisés pour attester de l'état au repos des ZAC.

6. Historique des modifications

Rappel : pictogramme à utiliser pour signaler les modifications : 

Version n°	Date	Objet
Version n°1	Mai 2016	Création
Version n°2	Juillet 2018	Refonte du document Mise en conformité au nouveau référentiel applicable aux MTI/MTI-PP Modification des durées d'incubation des prélèvements microbiologiques
Version n°3	Juin 2020	Refonte partielle du document Ajout de précisions pour mise en conformité aux BPF spécifiques des MTI/MTI-PP Distinction des exigences relatives à la qualification et à la surveillance des locaux
Version n°4	Janvier 2022	Mise en cohérence du document avec ENV/DF/MO/004 CAT en cas d'arrêt des CTA. Précision sur la notion de bionettoyage renforcé. Précision sur la tenue de Classe A et les méthodes d'enfilage de gants.
Version n°5	16/02/2023	§5.1.1.2 : précision sur la méthode de changement de la seconde paire de gants. §5.1.2 : précision sur le contrôle de la tenue sous PSM. § 5.3.2 : précision sur la gestion des bains-marie. Ajout du § 5.6 : intégration de la gestion des arrêts techniques.