

## Fiche de présentation de l'opération et annexes

### Missions de l'AMO Qualification et Engineering au profit du projet de création d'un laboratoire de développement médical et de deux salles à atmosphère contrôlée

#### I. Objet du marché :

Le présent document a pour objet de définir les missions, responsabilités et exigences attendues dans le cadre de la mission d'**Assistance à Maîtrise d'Ouvrage (AMO)** relative à l'opération de création de nouvelles salles blanches pharmaceutiques et d'un laboratoire de niveau de confinement L2 au sein du Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA).

Cette mission d'AMO vise à accompagner le Maître d'Ouvrage dans l'ensemble des phases du projet — de la définition des besoins jusqu'à la réception des prestations de qualification — en assurant une expertise spécialisée dans les domaines **techniques, réglementaires, organisationnels** et **qualité pharmaceutique** indispensables à la réalisation d'un tel projet.

L'opération consiste en la **réhabilitation de locaux existants**, situés au deuxième sous-sol de l'établissement, afin d'y aménager :

- une **nouvelle Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)** comprenant des salles classées A dans B, C et D selon la norme ISO 14644 ;
- un **laboratoire de développement biomédical classé L2** ;
- ainsi que les **locaux techniques et supports associés**, y compris l'extension du système de Gestion Technique Centralisée (GTC) et du Facility Monitoring System (FMS).

Le projet intègre également la création, au premier sous-sol, d'un local technique destiné à accueillir les différentes centrales de traitement d'air (CTA) indispensables au fonctionnement de la ZAC et du laboratoire L2.

**Les installations sont décrites ci-dessous :**

Tableau récapitulatif des installations

Local / Zone	Classe / Confinement	Surface	Fonctions	Données techniques / Utilités
Circulation interne ZAC	Classe D	—	Distribution interne, circulation du personnel et des matériels	Surpression, accès via sas personnel et sas matériel
SAS d'accès personnel	Classe D	—	Transition du personnel depuis zone non classée vers ZAC	Pression maîtrisée, contrôle des flux d'entrée
SAS d'accès matériel	Classe D	—	Introduction de matériel propre dans la ZAC	Surpression, gestion des flux matériels

Plateau technique A dans B	Classe A dans fond de B	~21m <sup>2</sup>	Zone de production critique sous comptage particulaire	Passes-plats “propres” et “sales” décontaminables et décontaminants, baie de vision avec speaking membrane, air comprimé pharmaceutique, CO <sub>2</sub> , azote (N <sub>2</sub> )
Plateau technique C (évolutif B)	Classe C (évolutif B)	~39 m <sup>2</sup>	Activités techniques / production contrôlée sous comptage particulaire	1 passe-plat “propre” et 1 passe-plat “sale” décontaminables, baies de vision avec speaking membrane, eau PPI, air comprimé pharmaceutique, CO <sub>2</sub> , azote (N <sub>2</sub> )
Laboratoire de développement biomédical	Confinement L2	~26 m <sup>2</sup>	Activités de développement biomédical en confinement L2	Laboratoire en dépression, 2 baies de vision, connexion à un local technique dédié
Hall d’entrée	Non classé	—	Accueil et orientation du personnel	Interface entre les zones hors ZAC et les circulations d’accès
Sanitaire hommes	Non classé	—	Sanitaire personnel masculin	Conformes aux exigences d’hygiène du site
Sanitaire femmes	Non classé	—	Sanitaire personnel féminin	Conformes aux exigences d’hygiène du site
Local GTC/FMS	Non classé	—	Local de surveillance de la Gestion Technique Centralisée (GTC) et du Facility Monitoring System (FMS)	Poste de supervision environnementale, conformité 21 CFR Part 11 pour la gestion des données
Bureau technique	Non classé	~7 m <sup>2</sup>	Bureau du personnel du laboratoire de développement biomédical	Équipé d’un système d’interphonie avec la ZAC, le bureau responsable salles blanches au RDC et les laboratoires du 1er étage
Local technique CTA (1er sous-sol)	Non classé	—	Local technique regroupant les Centrales de Traitement d’Air (CTA)	Accueille les CTA d’air neuf et de recyclage, permet le maintien des ΔP et des conditions HVAC des zone

L'environnement réglementaire applicable est particulièrement exigeant. Les prestations de l'AMO devront ainsi s'inscrire dans le respect strict :

- des **Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)**,
- des normes **ISO 14644** relatives aux salles propres,
- de la norme **NF S 90-351** relative aux zones à environnement maîtrisé en établissements de santé,
- des guides et exigences de l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)**,
- des référentiels relatifs aux fluides critiques (ISO 8573, EN 1822, EN 1886, etc.),
- ainsi que des exigences du **21 CFR Part 11** en matière de gestion électronique des données environnementales.

Le présent marché d'AMO porte ainsi sur l'ensemble des prestations nécessaires pour :

- assister le Maître d'Ouvrage dans la **définition, la formalisation et la validation des besoins** (URS),
- garantir la **qualité et la conformité des études d'ingénierie** menées par la Maîtrise d'Œuvre (HVAC, fluides critiques, GTC/FMS, instrumentation...),
- accompagner la conception selon les principes de **Contamination Control Strategy (CCS)**,
- participer à la **revue critique de toutes les phases de conception** (APS/APD/PRO),
- vérifier la cohérence technique et réglementaire des pièces de consultation,
- analyser les offres des entreprises et assister au choix des soumissionnaires,
- superviser la fabrication et les essais (FAT/SAT),
- accompagner la **qualification pharmaceutique** des installations (QI/QO/QP),
- et enfin garantir la traçabilité complète du cycle de validation.

Cette mission vise à assurer que le projet soit conçu, réalisé et documenté selon les exigences normatives, techniques et réglementaires applicables, afin que les futures installations puissent être **qualifiées, exploitées et inspectées** sans réserve.

## II. Les missions de l'AMO :

Les missions confiées à l'Assistance à Maîtrise d'Ouvrage (AMO) « Engineering et Qualification » couvrent l'ensemble des activités nécessaires à la conception, à la réalisation et à la mise en conformité réglementaire des installations techniques liées aux salles blanches, au laboratoire de niveau de confinement L2 et aux locaux supports.

Ces missions se déploient en deux volets complémentaires :

- **l'Engineering**, qui assure la cohérence technique, l'intégration et la performance des systèmes (HVAC (Heating, Ventilation and Air Conditioning), CTA (Centrales de Traitement d'Air), réseaux, fluides critiques, GTC (Gestion Technique Centralisée), FMS (Facility Monitoring System), instrumentation, architecture logicielle, ergonomie, flux, cybersécurité) ;
- **la Qualification pharmaceutique**, qui garantit la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et aux normes ISO 14644, en appliquant le cycle en V et en assurant la traçabilité réglementaire complète du projet.

La conception du projet est portée par la maîtrise d'œuvre étatique, appuyée par un bureau d'étude technique structure et un bureau d'étude technique CVC et fluides. Sur la mission « engineering », le prestataire n'a donc pas une mission de dimensionnement et de conception, mais bien une mission de vérification dans le but de garantir la qualification pharmaceutique.

Les deux volets sont donc indissociables et convergent vers une installation **techniquement robuste, réglementairement qualifiable et opérationnellement fiable**.

## **Partie technique 1 – conception**

### **Mission 1 – Engineering - Phase AVP**

L'AMO qualification et engineering aura la charge de :

- Analyser les besoins utilisateurs (URS – *User Requirements Specification*) ;
- Examiner les contraintes du bâtiment existant ;
- Vérifier la stratégie HVAC définie par la MOE: organisation des CTA, débits, gradients de pression, taux de renouvellement d'air ;
- Assurer la revue technique HVAC : débits, pressions, incrémentations, modes dégradés ; Identifier les utilités critiques et leurs contraintes d'implantation ;
- valider les réseaux fluides critiques ; Vérifier l'adéquation des solutions avec les référentiels (ISO 14644, NF S 90-351, BPF Annexe 1).
- Analyser le LAYOUT (*plan d'aménagement*) : ergonomie, flux, logique des SAS, nettoyabilité et maintenance ;
- Analyser l'intégration dans les locaux techniques ;
- Analyser la pré-structuration du FMS et de la GTC : architecture, points critiques, système d'alarme.

Cette phase permet de valider la faisabilité générale et de valider les principes techniques structurants du projet.

L'AMO identifie les risques de non-performance, de non-conformité et propose les corrections nécessaires.

### **Mission 2 – Qualification pharmaceutique - Phase AVP**

L'AMO élabore :

- le **PDV – Plan Directeur de Validation** (stratégie globale),
- les **URS – User Requirements Specification**,
- la **matrice de traçabilité** reliant exigences, conception, tests et résultats.

### **Mission 3 - Engineering - Phase PRO/DCE**

L'AMO qualification et engineering participera au :

- dimensionnement complet des CTA (filtres HEPA, batteries, moteurs, régulation, récupération de chaleur) ;
- calculs aérodynamiques complets (pertes de charge, vitesses, acoustique) ;
- définition des paramètres critiques : T°, HR (*Humidité Relative*), ΔP, particules ;
- choix des capteurs, sondes et instruments connectés au FMS ;
- création de l'architecture logicielle GTC/FMS selon CQRS (*Command Query Responsibility Segregation*) ;
- conformité des systèmes informatisés aux exigences de 21 CFR Part 11 ;
- rédaction et validation des pièces techniques du CCTP (*Cahier des Clauses Techniques Particulières*).

L'AMO vérifie que les pièces du DCE traduisent fidèlement les exigences identifiées lors de la phase AVP.

#### **Mission 4 - Engineering – Phase Assistance pour la passation des Contrats de Travaux (ACT)**

Il analyse ensuite les offres :

- cohérence technique,
- conformité réglementaire,
- compatibilité avec les contraintes bâtiment et fluides,
- pertinence des choix matériaux et équipements.

Il aidera le maître d'œuvre au choix du ou des prestataires.

#### **Mission 5-Qualification pharmaceutique-Phase PRO/DCE-Qualification de conception (QC)**

L'AMO qualification et engineering vérifiera la conformité du DCE vis-à-vis des :

- BPF (Annexe 1, Annexes 2, 11, 14, 15, 16, 17),
- Norme ISO 14644,
- Norme NF S 90-351,
- La CCS (*Contamination Control Strategy*).

L'AMO identifie les écarts et propose un plan d'actions.

#### **Partie technique 2: Suivi d'exécution et qualification A.N.S.M**

Cette partie comprend :

#### **Mission 6 – Engineering – Phase Travaux**

Durant les travaux, l'AMO :

- contrôle l'installation HVAC et ses composants ;
- vérifie l'installation des filtres HEPA, capteurs, sondes, instruments ;
- contrôle le câblage GTC/FMS, les alimentations, les réseaux ;
- valide les essais préliminaires : équilibrages, étanchéité, tests de régulation ;
- examine les DOE (*Dossier des Ouvrages Exécutés*) et les plans "as built".

#### **Mission 7 - Qualification pharmaceutique - Phase Travaux – FAT/SAT**

Les FAT et les SAT seront réalisés sur les lieux de production des différents équipements.

Les FAT (*Factory Acceptance Tests*) et SAT (*Site Acceptance Tests*) sont supervisés pour :

- CTA,
- eau purifiée,
- eau PPI,
- air comprimé pharmaceutique,
- serveurs informatiques et logiciels FMS/GTC.

La présente mission devra être validée par le maître d'œuvre dans les modalités d'exécution et celles du rendu de la mission.

#### **Mission 8 – Engineering – Préqualification et mise en exploitation**

Avant la qualification réglementaire :

- réglages HVAC ;
- calibrations métrologiques ;

- paramétrage du FMS/GTC ;
- conformité aux URS et au PDV (*Plan Directeur de Validation*).

En mise en service :

- assistance aux réglages fins,
- revue des données FMS,
- stabilisation durable des pressions et conditions, optimisation énergétique

#### **Mission 9 – Qualification pharmaceutiques** - Requalification de serveurs et logiciels des parties GTC et FMS

Quatre serveurs seront remplacés (deux en avance de phase et deux le cadre du marché) ainsi que les logiciels ORACLE et WIN CC OA.

Ces matériels seront requalifiés dans le cadre de l'opération.

#### **Mission 10 - Qualification pharmaceutique** – Qualification d'installation (QI)

L'AMO :

- valide les tests HVAC,
- vérifie les filtres HEPA,
- contrôle l'installation FMS/GTC,
- examine l'ensemble des documents techniques.

#### **Mission 11 - Qualification pharmaceutique** – Qualification opérationnelle (QO)

Vérification du fonctionnement nominal :

- comptages particulières,
- essais de pression, température, hygrométrie,
- tests FMS (audit trail, accès, alarmes),
- conformité 21 CFR Part 11.

#### **Mission 12 - Qualification pharmaceutique** – Qualification de performance (QP)

En production simulée :

- particules en activité,
- microbiologie,
- stabilité dans le temps,
- conformité aux objectifs opérationnels

### **Partie technique 3 - levée des réserves et qualification ANSM**

Cette partie technique comprend :

#### **Mission M 13 – Levée des réserves**

- Si les QI, QO et QP ne sont pas validées par l'AMO ou si l'ANSM émet des remarques, le titulaire du marché de travaux réalisera à ses frais les modifications nécessaires puis l'AMO aura la charge de refaire les missions M 10 à M 12.

### **Mission M 14 – Requalification**

- L'AMO supervise les requalifications en GPA/GBF (*Garantie de Parfait Achèvement / Garantie de Bon Fonctionnement*) et met à jour les documents de validation.

### **III. Les livrables attendus :**

Les principaux livrables attendus sont :

- Plan Qualité Projet (QAP)
- Plan Directeur de Validation (PDV)
- Besoins Utilisateurs (URS)
- Dossier ANSM
- Rapports d'audit et plan d'action corrective
- Dossiers de qualification (QI/QO/QP)
- Matrice de traçabilité
- Rapports FAT/SAT et requalification
- Dossier de validation final (BPF)

### **IV. Les modalités d'exécution:**

L'AMO exercera sa mission en étroite coordination avec la maîtrise d'œuvre, les entreprises titulaires et les bénéficiaires désignés.

Il participera aux réunions de pilotage, revues de conception, comités qualité et réunions de validation. Tous les livrables devront être validés par le maître d'ouvrage avant diffusion.

## Annexe1 : Description des installations

### **I - Présentation de l'opération**

L'opération a pour objet la création, en lieu et place de l'ancienne animalerie du Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA), d'un **laboratoire de développement biomédical** et de **deux salles à atmosphère contrôlée (salles blanches)**.

Ces aménagements sont réalisés en **réhabilitation des locaux existants situés au deuxième sous-sol** de l'établissement.

Le **schéma fonctionnel** de l'opération, annexé au dossier de consultation, présente l'organisation générale des espaces et l'articulation entre les différentes zones du projet.

#### **1. Aménagements prévus au deuxième sous-sol**

##### **a. Création d'une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)**

La nouvelle ZAC sera dédiée aux activités de production biomédicale dans un environnement à contamination maîtrisée.

Elle devra répondre aux **exigences réglementaires en vigueur**, notamment celles de :

- l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM),
- l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
- les séries normatives ISO 14644 applicables.

Cette ZAC comprendra notamment des zones classées de types A/B et C, des sas d'accès, une circulation interne maîtrisée et les zones techniques spécifiques associées.

##### **b. Création d'un secteur de laboratoire classé L2 (hors ZAC)**

Un laboratoire de confinement biologique de niveau L2 sera créé en périphérie de la ZAC. Il répondra aux exigences réglementaires relatives aux locaux de confinement (arrêté du 16 juillet 2007 et guides applicables INSERM/OMS).

Ce laboratoire disposera notamment :

- d'un sas dédié,
- d'une ventilation en dépression,
- de matériaux compatibles avec les procédures de désinfection renforcée.

##### **c. Création d'une zone hors secteur classé**

Cette zone accueillera les fonctions périphériques, supports ou logistiques nécessaires au fonctionnement des locaux classés et du laboratoire L2.

#### **2. Aménagements prévus au premier sous-sol :**

En complément du local technique existant (local 10 017), auparavant utilisé pour partie par l'ancienne animalerie, il sera créé un **nouveau local technique dédié aux installations de traitement d'air**

Ce local regroupera :

- les **centrales de traitement d'air (CTA)** alimentant les salles blanches et le laboratoire L2 du deuxième sous-sol,
- les réseaux associés (air neuf, air recyclé, extraction, régulation, utilités),
- les équipements nécessaires au maintien des conditions environnementales (pression, température, hygrométrie, propreté particulaire, décontamination,...).

Ce local technique constituera le centre opérationnel des installations HVAC assurant la maîtrise de la contamination aéroportée et la conformité des zones du deuxième sous-sol.



## II – Exigences fonctionnelles

### 1. La Zone à Atmosphère Contrôlée (Z.A.C.)

La nouvelle ZAC comprendra l'ensemble des espaces décrits ci-après. Les zones seront aménagées conformément aux exigences normatives applicables aux environnements maîtrisés pharmaceutiques, notamment les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF – Annexe 1) et les séries ISO 14644. Les différents secteurs classés seront maintenus en surpression et feront l'objet d'un comptage particulière conforme.

#### a. Circulation intérieure – Classe D

Une circulation intérieure classée **D** constitue l'axe central de desserte de la ZAC.

Elle sera accessible depuis l'extérieur par :

- **Un sas d'accès pour le personnel**, permettant la mise en tenue et la transition maîtrisée depuis les zones non classées ;
- **Un sas d'accès pour les matériels**, assurant l'introduction sécurisée des équipements et consommables et garantissant l'absence de contamination croisée.

Cette circulation desservira l'ensemble des plateaux techniques et permettra le maintien des gradients de pression internes.

#### b. Plateau technique classe A dans B – Environ 27 m<sup>2</sup>

Le plateau technique de classe **A en fond de classe B**, sous comptage particulière permanent, comprendra les espaces suivants :

- Un **local vestiaire** dédié au personnel équipé pour la tenue adaptée ;
- Un **sas d'entrée** et un **sas de sortie**, séparés, assurant la gestion des flux propres ;
- **Deux passe-plats "propres"**, équipés d'un système de décontamination intégré et entièrement décontaminables ;
- Un **passe-plats "sale"**, décontaminable, destiné à l'évacuation des matériels usagés ;
- Une **baie de vision** intégrant une **speaking membrane**, permettant la communication avec l'extérieur du plateau.

#### Utilités desservant ce plateau :

- Air comprimé pharmaceutique ;
- Gaz CO<sub>2</sub> en bouteilles (origine : Rez-de-Chaussée) ;
- Azote en bouteilles (origine : Rez-de-Chaussée).

Ce plateau fonctionnera en **surpression** vis-à-vis des zones de classes inférieures.

#### c. Plateau technique classe C – Environ 43 m<sup>2</sup> (évolutif en classe B)

Le plateau technique classé **C**, sous comptage particulière permanent, d'une surface d'environ 43 m<sup>2</sup>, comprendra :

- Un **local vestiaire** dédié ;
- Un **sas d'entrée** et un **sas de sortie**, séparés ;
- **Deux passes-plats "propres"**, dotés d'un système de décontamination intégré et décontaminables ;
- Un **passe-plats "sale"**, décontaminable ;
- **Deux baies de vision** munies de **speaking membrane**.

Ce plateau technique pourra, le cas échéant, être **converti en classe B** sous réserve de la mise en œuvre d'un protocole d'adaptation validé par la Maîtrise d'Ouvrage et conforme aux exigences réglementaires.

#### Utilités desservant ce plateau :

- Air comprimé pharmaceutique ;
- Eau PPI (eau purifiée à usage pharmaceutique) provenant du deuxième sous-sol ;
- Gaz CO<sub>2</sub> en bouteilles (origine : Rez-de-Chaussée) ;

- Azote en bouteilles (origine : Rez-de-Chaussée).

Comme le plateau A/B, ce plateau fonctionnera en **surpression**.

### **Exigences normatives générales :**

Les deux plateaux techniques seront **maintenus en surpression**, fonctionneront **sous comptage particulière**, et devront répondre à l'ensemble des normes et référentiels applicables, notamment :

- **BPF – Annexe 1,**
- **ISO 14644 (série),**
- Exigences spécifiques liées aux activités de production biomédicale.

La conception, les matériaux, la ventilation, les systèmes de traitement d'air et les scénarios de fonctionnement devront garantir la conformité réglementaire et la maîtrise totale des paramètres environnementaux.

## **2. La zone hors salles blanches :**

La zone hors salles blanches comprendra l'ensemble des locaux décrits ci-après, destinés à accueillir les activités supports, le laboratoire de développement biomédical de confinement L2 ainsi que les espaces de fonctionnement périphériques nécessaires à l'exploitation de la ZAC.

### **a. Laboratoire de développement biomédical – Confinement L2**

Le laboratoire de développement biomédical, classé **L2**, sera conçu conformément à l'arrêté du 16 juillet 2007 relatif aux règles de confinement, ainsi qu'aux recommandations de l'INSERM et de l'OMS. Il comprendra les éléments suivants :

### **Configuration générale :**

- **Un sas d'accès**, maintenant une **surpression** vis-à-vis du couloir et assurant une transition contrôlée du personnel.
- **Le laboratoire proprement dit**, d'environ **34 m<sup>2</sup>**, maintenu en **dépression**, équipé :
  - de **deux baies de vision** avec **speaking membrane** pour communication sécurisée,
  - d'un **pictogramme réglementaire** indiquant le niveau de confinement, conforme aux exigences légales.
- **Un lavabo pour le lavage des mains**, équipé de **robinets à commande non manuelle**, situé dans le sas afin de respecter les procédures d'hygiène.
- **Un local technique climatisé**, d'environ **6 m<sup>2</sup>**, destiné à accueillir un **lyophilisateur de type R&D**. La climatisation assurera la dissipation thermique et le maintien d'un environnement stable autour de l'équipement critique.

### **Utilités disponibles dans le laboratoire L2 :**

Le laboratoire disposera des utilités suivantes, conformément aux besoins des équipements et protocoles expérimentaux :

- Air comprimé pharmaceutique,
- Eau PPI (Purified Water) provenant du deuxième sous-sol,
- CO<sub>2</sub> en bouteilles (provenance : Rez-de-Chaussée),
- Azote en bouteilles (provenance : Rez-de-Chaussée),
- Eau osmosée (provenance : deuxième sous-sol),
- Azote liquide (provenance : deuxième sous-sol).

L'ensemble sera conçu pour garantir le confinement, l'ergonomie du poste de travail, la sécurité biologique et le respect des normes en vigueur.

### **b. Hall d'entrée**

Un hall d'entrée permettra l'accueil, l'orientation et la circulation du personnel vers les différents secteurs, y compris la ZAC, le laboratoire L2 et les locaux techniques associés.

#### **c. Sanitaire hommes**

#### **d. Sanitaire femmes**

Deux sanitaires distincts, hommes et femmes, seront prévus conformément aux dispositions réglementaires en vigueur. Ils seront situés en zone hors ZAC et accessibles depuis les circulations principales.

#### **e. Local de surveillance GTC / FMS**

Un local dédié sera aménagé pour la **surveillance du système GTC et FMS**, conforme aux exigences réglementaires, notamment 21 CFR Part 11 pour la gestion sécurisée des données critiques. Ce local permettra :

- la consultation en temps réel des paramètres environnementaux,
- la supervision des alarmes techniques et environnementales,
- les opérations de maintenance logicielle et de contrôle.
- 

### **3. Bureau technique**

La zone hors secteur comprendra aussi un **bureau technique d'environ 7 m<sup>2</sup>**, destiné au personnel du laboratoire de développement biomédical pour les activités administratives, de documentation, de suivi des lots et des enregistrements.

#### **4. Interphonie et communication interne :**

L'ensemble des locaux créés sera équipé d'un **système d'interphonie adapté**, permettant la communication entre :

- les différents locaux de la zone hors salles blanches,
- les salles à atmosphère contrôlée du premier sous-sol,
- le bureau de la responsable des salles blanches situé au rez-de-chaussée,
- les laboratoires du premier étage.

Ces interphones devront permettre un échange clair, sécurisé et compatible avec les contraintes acoustiques et d'hygiène des environnements contrôlés.

### **III Gestion technique centralisée (GTC) / Gestion technique du bâtiment (GTB) :**

#### **1. Descriptions des équipements :**

La GTC existante se compose des éléments suivants :

- **Un réseau système GTC/GTB**, dédié à la gestion des commandes, des automatismes techniques et des alarmes associées aux équipements des installations.
- **Un réseau système Facility Monitoring System (FMS)**, destiné à la gestion, au contrôle et à la surveillance continue des paramètres environnementaux des salles blanches (température, hygrométrie, pressions différentielles, particules, état des filtres, états équipements critiques, etc.).

Le système FMS en place est conforme aux exigences du **Code of Federal Regulations (CFR) – 21 CFR Part 11** de la Food and Drug Administration (FDA), portant sur la gestion sécurisée des enregistrements électroniques et des signatures électroniques.

Dans le cadre du présent projet, il sera nécessaire de réaliser une **extension de la partie automatisme** de la GTC existante, comprenant :

- l'extension des automatismes associés à la partie GTC/GTB,
- l'extension des automatismes relevant du FMS,
- l'adaptation et la mise à jour des programmes associés (automates, supervision, archivage, interface utilisateur).

Compte tenu des exigences réglementaires, de la sensibilité des procédés pharmaceutiques concernés et des impératifs de surveillance continue, il est **strictement impératif** que la **continuité de service de l'installation existante soit garantie à tout moment**, y compris :

- pendant les travaux d'installation et de câblage,
- durant les phases de développement et de tests des nouveaux matériels,
- lors de la mise en service des extensions,
- lors de la bascule éventuelle vers les nouvelles configurations.

Aucune interruption de surveillance FMS, de commande GTC ou d'alarme technique ne sera tolérée durant les opérations, sauf accord préalable et formel de la Maîtrise d'Ouvrage et après mise en place de mesures compensatoires validées.

## **2. Mise à niveau de l'architecture de supervision GTC / FMS et continuité de service :**

L'installation actuelle de supervision GTC/FMS atteindra dix années de fonctionnement en 2026. Les automates en place, bien que toujours maintenus par le constructeur, ne sont plus commercialisés. Par ailleurs, le logiciel d'exploitation, le système d'exploitation et les systèmes de gestion des bases de données associés nécessitent une mise à jour afin de permettre l'extension prévue et d'assurer la pérennité de la plateforme de supervision.

Afin de garantir, sans interruption, la continuité de service de l'installation existante et de sécuriser l'intégration de la future extension, il est décidé ce qui suit :

### **a. Modernisation des équipements d'automatisme :**

De nouveaux automates de dernière génération seront installés dans les armoires GTC dédiées à l'extension (partie GTC et partie FMS).

Ces équipements seront pleinement compatibles avec les automates existants et respecteront les protocoles, architectures et contraintes fonctionnelles de l'installation actuelle.

### **b. Mise en place de l'infrastructure informatique actualisée :**

Deux nouveaux serveurs seront installés dans les baies informatiques afin d'héberger les deux nouvelles instances du logiciel d'exploitation **WINN CC OA**, dans sa version la plus récente disponible et compatible avec les exigences du site, ainsi que les bases de données associées et les modules applicatifs nécessaires à la supervision.

### **c. Développement et programmation hors réseau**

L'ensemble des programmations GTC et FMS liées à l'extension sera réalisé **hors réseau**, depuis le poste de développement implanté dans le local FMS de la nouvelle ZAC.

Cette phase utilisera l'un des deux nouveaux serveurs et la nouvelle version du logiciel d'exploitation, de manière à garantir :

- l'isolement total de la production en cours,
- l'absence d'impact sur l'installation existante,
- la conformité de la programmation aux standards techniques du site.

### **d. Intégration finale et bascule**

À l'issue des essais, et uniquement lorsque l'ensemble des tests fonctionnels et de communication se révélera totalement concluant, l'extension sera raccordée à l'architecture existante. Les deux nouveaux serveurs seront alors mis en service en remplacement des serveurs actuels, lesquels seront définitivement déposés.

Cette démarche vise à assurer une transition totalement sécurisée, sans interruption de service, tout en garantissant la compatibilité technologique et la pérennité de l'architecture GTC/FMS pour les années à venir.

#### IV – HVAC de la zone crée :

La ventilation des zones sera assurée par des centrales de traitement d'air **fonctionnant en mode recyclage**, permettant de maintenir les conditions environnementales internes (température, hygrométrie et propreté particulaire) conformément aux exigences réglementaires et fonctionnelles.

L'apport d'air neuf sera fourni par des centrales dédiées. Cet air neuf assurera à la fois :

- l'apport d'air hygiénique nécessaire au renouvellement réglementaire,
- la couverture des besoins de pression différentielle ( $\Delta P$ ) entre zones classées et non classées,
- le maintien des gradients de pression imposés par les exigences BPF et ISO 14644.

Les débits, niveaux de recyclage et volumes d'air neuf seront dimensionnés pour garantir **la stabilité des conditions environnementales, la maîtrise de la contamination aéroportée et la conformité aux performances attendues des salles propres**.

Dans la conception des nouvelles salles blanches, il sera **impératif de prendre en compte la gestion optimisée des économies d'énergie**.

Les choix d'équipements, de régulation, de scénarios de fonctionnement et de niveau de recyclage devront ainsi permettre :

- la réduction des consommations énergétiques liées au traitement d'air,
- l'optimisation des débits d'air en fonction des périodes d'occupation et de charge,
- le maintien de la performance environnementale sans surconsommation inutile,
- la cohérence avec la politique énergétique du site.

Ces dispositions devront être intégrées dès la phase de conception et démontrées dans les études d'exécution, en cohérence avec les exigences réglementaires et les contraintes propres aux environnements maîtrisés pharmaceutiques.

#### Centrales d'air fonctionnant en recyclage

Il sera prévu une centrale de traitement d'air dédiée pour chacune des zones suivantes :

- a. **L'ensemble du plateau technique de classe A en fond de classe B**, comprenant les zones à environnement critique (flux unidirectionnel, haute maîtrise particulaire), fonctionnant en surpression conformément aux exigences BPF et ISO 14644.
  - b. **L'ensemble du plateau technique de classe C ou B**, alimenté par une centrale indépendante, également en régime de surpression, permettant de maintenir les gradients de pression nécessaires vis-à-vis des circulations et des zones attenantes.
  - c. **La circulation interne de la ZAC ainsi que les deux sas d'accès**, desservis par une centrale spécifique. Ces espaces, classés selon leur usage, seront maintenus en surpression pour assurer une transition maîtrisée vers les zones classées.
  - d. **Le laboratoire de développement biomédical et son sas d'accès**, alimentés par une centrale dédiée.
- Le **laboratoire** fonctionnera en **dépression**, conformément aux exigences de confinement applicables aux activités manipulées.
  - Le **sas d'accès** sera maintenu en **surpression**, assurant un flux d'air maîtrisé vers le laboratoire et la prévention des fuites de contamination.

L'ensemble constitué par les **deux plateformes techniques** ainsi que **la circulation interne de la ZAC** fonctionnera en **surpression**, garantissant la hiérarchie des flux et la protection des environnements critiques.

Les centrales d'air fonctionneront principalement en **recyclage**, tandis que l'apport d'air neuf sera assuré par des unités dédiées, permettant à la fois :

- l'apport d'air hygiénique réglementaire
- le maintien des différentiels de pression ( $\Delta P$ ),
- la stabilité des paramètres environnementaux exigés

### Centrales d'air neuf

Pour assurer la sécurisation et la continuité de fonctionnement des installations à environnement maîtrisé, il sera prévu **deux centrales de traitement d'air neuf (CTA air neuf)**.

Ces deux CTA devront être conçues pour être **redondantes**, chacune étant capable d'assurer, à elle seule :

- l'intégralité de l'apport d'air neuf réglementaire pour l'ensemble des locaux desservis,
- le maintien de la différence de pression ( $\Delta P$ ) requise pour toutes les zones alimentées par les **quatre (4) CTA fonctionnant en recyclage** décrites au paragraphe précédent.

Les deux CTA d'air neuf seront **superposées dans le local 10 015** et fonctionneront en permanence à **mi-régime**, garantissant :

- une répartition équilibrée des charges,
- une disponibilité maximale,
- la continuité de service en cas de basculement ou d'arrêt de l'une d'elles.

Chaque CTA pourra, si nécessaire, être **isolée du réseau de distribution d'air neuf** à l'aide d'un **registre tout-ou-rien**, permettant :

- les opérations de maintenance ou de dépannage sans interruption du service,
- la mise à l'arrêt individuel d'un équipement,
- la sécurisation du réseau et des zones alimentées.

L'ensemble devra garantir un fonctionnement continu, stable et conforme aux exigences de pression différentielle et de qualité d'air requises dans les zones propres.

## **Annexe 2 - Liste non exhaustive des normes et directives à respecter**

### **1. Références normatives principales :**

- **ISO 14644-1 à 7 – Salles propres et environnements maîtrisés associés :**
  - Partie 1 : Classification de la propreté de l'air par concentration particulaire
  - Partie 2 : Surveillance pour apporter la preuve de la performance de la salle propre
  - Partie 3 : Méthodes d'essais
  - Partie 4 : Conception, construction et mise en service (édition 2022)
  - Partie 5 : Exploitation
  - Partie 6 : Vocabulaire
  - Partie 7 : Dispositifs séparatifs (hottes, isolateurs, gloveboxes, environnements miniaturisés)
- **NF S 90-351 – Établissements de santé – Zones à environnement maîtrisé – Exigences relatives à la maîtrise de la contamination aéroportée**
- **EN ISO 16890 (série) – Filtres à air pour la ventilation générale – Classification en efficacité particulaire (PM)**
- **NF EN 1822-1 – Filtres à air à très haute efficacité (EPA, HEPA, ULPA) – Classification, essais de performance et marquage**
- **NF EN 1886 – Ventilation des bâtiments – Caissons / centrales de traitement d'air – Performances mécaniques**
- **NF ISO 8573-1 – Air comprimé – Polluants et classes de pureté**

### **2. Références réglementaires et guides :**

- **Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)** – décision du Directeur Général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée notamment par les décisions des 30 décembre 2016, 6 mai 2019, 26 novembre 2020, 29 décembre 2022, 7 août 2023 et 28 mai 2024, et ses annexes en vigueur.
- **21 CFR Part 11 – Food and Drug Administration (FDA)**  
*Exigences relatives aux enregistrements électroniques et aux signatures électroniques (Electronic Records / Electronic Signatures).*
- **Guide ASPEC – Réseaux aérauliques en salles propres**