

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à l'UFR Sciences de Santé
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 20 juin 2022

par

BLOCH Benjamin

Né le 24/11/1995 à Francfort-sur-le-Main (Allemagne)

**MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES : GESTION DES PARAMETRES
ENVIRONNEMENTAUX DE LA ZONE D'ATMOSPHERE CONTRÔLÉE EN VUE DE
LA LIBERATION ANTICIPEE**

JURY : M

Cyrille ANDRES

M

Jean-Philippe MERLAND-MIGNOT

M

Bertrand COLLIN

Mme

Isabelle BOUCLEY

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourtent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à l'UFR Sciences de Santé
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 20 juin 2022

par

BLOCH Benjamin

Né le 24/11/1995 à Francfort-sur-le-Main (Allemagne)

**MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES : GESTION DES PARAMETRES
ENVIRONNEMENTAUX DE LA ZONE D'ATMOSPHERE CONTRÔLÉE EN VUE DE
LA LIBERATION ANTICIPEE**

JURY :	M	Cyrille ANDRES
	M	Jean-Philippe MERLAND-MIGNOT
	M	Bertrand COLLIN
	Mme	Isabelle BOUCLEY

Vice – Doyen : M. Eric LESNIEWSKA

Professeurs

CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie

LESNIEWSKA Eric
NEIERS Fabrice

OFFER Anne-Claire
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie
moléculaire
Biophysique
Biochimie, biologie moléculaire,
enzymologie
Pharmacognosie
Physiologie
Physiologie, Physiopathologie

PU-PH

BOULIN Mathieu
KOHLI Evelyne
GIRODON François

Pharmacie clinique
Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

BELON Jean-Paul
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
ROCHETTE Luc

Pharmacologie
Pharmacognosie
Physiologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOU Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
BRUGUIERE Antoine
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUERRIAUD Matthieu
LEMAITRE Jean-Paul
MELOUX Alexandre
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Pharmacognosie
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Droit pharmaceutique
Bactériologie
Physiologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

CRANSAC Amélie
FAGNONI Philippe
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacie clinique

ATER/Enseignants Contractuels

BARBIER Elodie

Chimie analytique

PAST

BERNARD Dominique-Alain
CADOT Rachel

*NB : Les noms en **gras** peuvent être Président(e) de jury ou/et Directeur/Directrice de Thèse. Les autres enseignants ne peuvent être que Directeur/Directrice de Thèse.*

Mise à jour le 8 décembre 2021

NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

Remerciements

Je tenais tout d'abord à remercier Jean-Philippe, directeur de thèse, pour m'avoir accueilli au sein de AAA et m'avoir montré ce qu'était un bon pharmacien dans l'industrie. Je te souhaite bonheur et réussite dans ta nouvelle vie qui débute.

J'aimerais ensuite remercier Cyrille ANDRES, directeur de thèse et du MOIISE, pour sa disponibilité tout au long de mon cursus universitaire.

Ensuite, je voulais remercier Bertrand COLLIN, pour m'avoir fait découvrir le monde de la radiopharmacie au cours d'un SIR et des études.

Je tenais à remercier Isa, ma chère marraine, pour m'avoir accompagné tout au long des études, autant dans les cours que dans la fête.

Merci à toute l'équipe AAA : les pharmaciens (JPMM, AC, JF, KB, MH) pour leurs précieux conseils, Akissi et Pascal pour ces entraînements de course pas toujours faciles mais toujours gratifiants, HMo pour ce travail passionnant sur la microbio, JJ pour ses éclaircissements sur la RP (même si la RP c'est une information), Marc pour son management sans pression parce que « la pression, ça se boit », MS, AK, MK et PG pour votre disponibilité à répondre à mes nombreuses questions sur la prod et le CQ.

Je voulais remercier ma famille : Adri, Jø, Daddy et Mutty, Opa et Oma, Odile et Pépé, mes cousins, mes oncles et tantes pour leur présence dans les bons moments comme dans les moments difficiles.

Je voulais remercier mes fidèles amis : Victor pour ces soirées de folie (la castagnette !!), Moute pour ce mandat exceptionnel que nous avons fait ensemble, Théo pour ta bienveillance, Nadhem pour tous ces moments géniaux passés ensemble (ce fameux WED), et la team escalade (Elolo, Théoline, Raph, Paulette) pour m'avoir fait bouger mon gros \$!@.

Petite dédicace aux faluchards pharma Dijon, merci de perpétuer cette belle tradition dans le respect et la bienveillance.

Enfin, je tenais à remercier Alice, sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est. Merci pour ta relecture, ta critique pas toujours facile mais toujours juste, et ton soutien. Ouh ouh.

Table des matières

Introduction	13
Partie I : Généralités	14
I. Définitions.....	14
1. Médicament radiopharmaceutique.....	14
2. GMP/BPF	14
3. Zone d’atmosphère contrôlée (ZAC).....	15
4. Libération anticipée	15
5. Spécification	15
6. Pharmacopée Européenne	16
7. ICH Q9	16
8. Radioactivité et décroissance radioactive	16
9. Radioprotection	17
10. Isolateurs de préparation, synthèse, et distribution	17
11. Cyclotron	18
12. CTA	18
13. Comptage particulaire	18
14. Pression atmosphérique	19
15. GTC	19
16. Qualification/Validation.....	19
II. Réglementations des médicaments injectables	20
1. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	20
2. Gestion du risque microbiologique.....	21
3. Prélèvements microbiologiques et incubation	21
4. Traitement des contaminations.....	21

5.	Essai de stérilité	22
III.	Réglementations des produits radioactifs	24
1.	Radioprotection	24
2.	Isolateurs en dépression (BPP Chapitre 9 : 9.3.4 ; 9.3.4.1 ; 9.3.4.3)	25
IV.	Procédé de fabrication de médicament radiopharmaceutique : exemple	26
1.	Organisation de la production	26
2.	¹⁸ F et Tomographie à Emission de Positron (TEP).....	27
3.	Conditions de la libération anticipée	27
Partie II : Gestion des paramètres environnementaux		29
I.	Comptage particulaire	29
1.	Spécifications des BPF.....	29
2.	Compteurs particulaires.....	30
II.	Pression	32
1.	Spécifications des BPF.....	32
2.	Réglages des pressions dans la ZAC.....	32
3.	Manomètres.....	34
III.	Température et hygrométrie	36
1.	Température	36
2.	Hygrométrie	36
Partie III : Traitement des données en vue de la libération anticipée		37
I.	Systèmes	37
II.	Présentation des données.....	38
III.	Validation du document d'édition des paramètres environnementaux	39
1.	URS et Data Integrity.....	39

2.	Protocole : fiche d'essai	40
3.	Exécution du protocole de validation	41
4.	Validation des données pour la libération anticipée du lot	42
	Conclusions	44
	Bibliographie	46
	Annexes.....	48

Table des figures

Figure 1 : Organisation schématique de la production des médicaments radiopharmaceutiques. Source : Auteur	26
Figure 2 : Annihilation Bêta +. Source : Auteur	27
Figure 3 : Installation d'un compteur particulaire. Source : Auteur.....	30
Figure 4 : Qualification d'installation d'un compteur particulaire. Source : Auteur....	31
Figure 5 : Schéma des flux d'air en ZAC conformément aux BPF. Source : Auteur.....	33
Figure 6 : Schéma de l'organisation d'une ZAC en présence de radioactivité. Source : Auteur	33
Figure 7 : Enregistrement et présentation des données environnementales. Source : Auteur	38
Figure 8 : Résumé de la validation d'un fichier Excel®. Source : Auteur	42

Table des tableaux

Tableau 1 : Opérations sur des préparations aseptiques en fonction des classes pharmaceutiques. Source : BPF LD1 point 17 (5)	15
Tableau 2 : Limites d'UFC en fonction des classes pharmaceutiques. Source : BPF LD1 point 19 (5).....	20
Tableau 3 : Limites de comptage particulaire en fonction de l'activité, de la taille des particules, et de la classe pharmaceutique. Source : BPF LD1 point 4 (Norme EN/ISO 14644-1) (5).....	29

Liste des sigles et abréviations

AAA TRY : Site Advanced Accelerator Application de Rosières-près-Troyes, Aube

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALARA : Aussi Bas qu'il est Raisonnablement Possible (As Low As Reasonably Achievable)

ALCOA : Attribuable, Lisible, Contemporain, Original, Accurate (précis)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASN : Autorité de Sureté Nucléaire

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

C : Conforme

CQ : Contrôle Qualité

CTA : Centrale de Traitement d'Air

DS : Drug Substance

EMA : Agence Européenne des Médicaments (European Medical Agency)

EMS : Système de Monitoring Environnemental (Environmental Monitoring System)

GMP : Good Manufacturing Practices

GTC : Gestion Technique Centralisée

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Pression

ICH : Comité International d'Harmonisation (International Committee of Harmonization)

IPC : Contrôle en Cours de Process (In-Process Control)

LDx : Ligne Directrice n°x

NC (*adj.*) : Non-Conforme

NC (*nom*) : Non-Conformité

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOS : Hors-Spécification (Out Of Specification)

Pa : Pascal

QQOQCCP : Qui Quoi Où Quand Comment Combien Pourquoi

QP : Qualified Person

TEP : Tomographie à Emission de Positons

UFC : Unité Formatrice de Colonie

URS : Services Requis par l'Utilisateur (User Required Specification)

ZAC : Zone d'Atmosphère Contrôlée

^{18}F : Fluor 18

^{18}O : Oxygène 18

X(p,n)Y : réaction de protonation (un proton entre en collision avec le noyau de l'atome

X. X devient Y, un neutron est émis.)

Introduction

Les médicaments radiopharmaceutiques ont une durée de péremption très réduite du fait de la décroissance radioactive, dépendante de l'isotope utilisé, pouvant se limiter à quelques heures après leur production. Ils doivent ainsi être administrés rapidement aux patients, et nécessitent donc une libération anticipée. En effet, la totalité des résultats du contrôle qualité n'est obtenue qu'environ un mois après la production du médicament. Parmi ces résultats figurent les résultats des prélèvements microbiologiques et des essais de stérilité. Par ailleurs, la radioprotection impose que leur production se fasse dans des isolateurs en dépression, ce qui augmente le risque de contamination microbiologique et particulaire.

Ainsi, la prévention des risques de contaminations microbiologiques et particulaires se fait au travers d'une gestion et d'un suivi précis de l'état de qualification des équipements et de la zone. Cette gestion comprend les paramètres environnementaux de la zone d'atmosphère contrôlée dans laquelle sont produits les médicaments.

Afin de s'assurer de la conformité de ces paramètres au cours des productions et permettre au pharmacien de libérer les lots, un document validé présentant les données environnementales fait partie intégrante du dossier de lot.

Ce travail éclaircira la gestion des paramètres environnementaux et la validation de leur document d'édition dans le but d'assurer la qualité et la sécurité du médicament en vue de la libération anticipée.

Partie I : Généralités

I. Définitions

1. Médicament radiopharmaceutique

On entend par médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales. (1)

Les médicaments radiopharmaceutiques sont des médicaments couplés à un radioélément. Ils peuvent être de 2 types :

- **Curatifs** : le médicament a pour objectif de guérir le patient, en irradiant par exemple la tumeur (2)
- **Diagnostic** : la radioactivité émise va être détectée par scintigraphie ou par Tomographie à Emission de Positons (TEP) (3)

Les exemples qui seront présentés dans cette thèse concerneront des médicaments radiopharmaceutiques à visée diagnostique par TEP, dont le radio-isotope utilisé est le ^{18}F .

2. GMP/BPF

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) définit les *Good Manufacturing Practices* (GMP) comme suit : « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (4)

NB : Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont une traduction française des GMP.

3. Zone d'atmosphère contrôlée (ZAC)

Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes. (5)

NB : il existe quatre classes d'environnement de A à D qui sont définies dans la ligne directrice 1 (LD1) pour la fabrication des médicaments stériles. Les opérations effectuées dans chaque classe sont précisées. (5)

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

Tableau 1 : Opérations sur des préparations aseptiques en fonction des classes pharmaceutiques. Source : BPF LD1 point 17 (5)

La classe B ne figure pas dans ce tableau car elle sert essentiellement de SAS pour faire entrer les matières de classe C en classe A.

4. Libération anticipée

BPF LD3 point 2 : En raison de la courte durée de vie des radionucléides qu'ils contiennent, certains médicaments radiopharmaceutiques peuvent être libérés avant l'achèvement de tous les tests de contrôle de la qualité. (5)

La libération anticipée est une autorisation des GMP. Elle se fait sur la base de tous les contrôles réalisables avant l'administration au patient, ainsi que l'habilitation des opérateurs, la qualification de l'équipement et la validation des procédés.

5. Spécification

Une spécification est une mesure ou une fourchette de mesures permettant de définir les limites d'acceptations d'un paramètre pour un médicament. Certaines mesures

peuvent être recueillies au cours de la production, et sont appelées IPC (In-Process-Control). Lorsqu'une spécification n'est pas conforme, on parle d'Out-Of-Specification (OOS), elle sera investiguée et fera partie des événements recensés dans le dossier de lot. Une OOS peut entraîner la non-libération d'un lot de médicament.

Les spécifications peuvent être soit fixées par l'industriel et décrites dans l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du médicament, soit fixées par les réglementations et décrites dans les GMP, ou encore fixées par les autorités de santé (ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

6. Pharmacopée Européenne

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence décrivant la composition qualitative et quantitative des médicaments, et les essais à réaliser sur les médicaments, les matières premières utilisées pour la production des médicaments et les intermédiaires de synthèse. (6)

7. ICH Q9

L'ICH Q9 est le texte de référence du management du risque qualité, rédigé par le Comité International d'Harmonisation (ICH). Il est intégré dans la Partie III des BPF. (5)

8. Radioactivité et décroissance radioactive

La radioactivité est la propriété que certains atomes possèdent, leur permettant de se transformer spontanément par désintégration en d'autres éléments en émettant de l'énergie sous forme de rayonnements. On appelle "radiation" l'énergie émise. Les atomes possédant une telle propriété sont appelés "radioéléments" ou encore "radionucléides". (7)

La décroissance radioactive est la réduction du nombre de noyaux radioactifs (instables) dans un échantillon. La décroissance radioactive se produit jusqu'à ce que

tous les noyaux radioactifs de l'échantillon deviennent stables. Elle se calcule par la formule suivante : $N(t) = N_0 e^{-\lambda t}$ (8)

Avec :

t : le temps (en s) écoulé depuis t_0

N_x : le nombre de noyaux au temps x

λ : la constante radioactive de l'élément

9. Radioprotection

La radioprotection est définie comme l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits sur les personnes directement ou indirectement, y compris lors des atteintes portées à l'environnement. (9)

10. Isolateurs de préparation, synthèse, et distribution

Les isolateurs sont des enceintes de confinement permettant de maîtriser de manière fine l'environnement qu'elles contiennent.

Trois différents isolateurs sont utilisés dans le procédé de fabrication :

- **Isolateur de préparation** : « boîte à gants » où les consommables sont préparés. Un SAS de classe B permet de faire entrer les consommables dans l'isolateur de classe A en limitant les risques de contamination microbologique ou particulaire. Ces enceintes sont en surpression par rapport à la classe B, et à la classe C dans laquelle elles se trouvent.
- **Isolateur de synthèse** : enceinte blindée en plomb dans laquelle se situe un module de synthèse. Les modules de synthèse réalisent automatiquement les réactions chimiques aboutissant à la production du médicament de manière hermétique. L'isolateur de synthèse est donc en classe pharmaceutique environnante (C). La radioactivité étant présente dans ces enceintes, elles sont

en forte sous-pression par rapport à l'environnement dans laquelle elles se trouvent.

- **Isolateur de distribution** : enceinte blindée en plomb permettant la répartition de la solution mère (obtenue par la synthèse) dans les flacons destinés aux clients. Les opérations sont réalisées à l'aide de pinces. Le produit étant au contact de l'air, l'isolateur de distribution est de classe pharmaceutique A. La radioactivité étant présente dans ces enceintes, elles sont en forte sous-pression par rapport à l'environnement dans laquelle elles se trouvent.

Les isolateurs possèdent leur propre système de régulation, permettant de régler leur pression et leur flux laminaire indépendamment de l'EMS (Environmental Monitoring System).

11. Cyclotron

Un cyclotron est un accélérateur de particules. En utilisation industrielle sur le site de AAA TRY, il permet de transformer le ^{18}O en ^{18}F par la réaction $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$. (10)

12. CTA

Une Centrale de Traitement d'Air (CTA) est un organe technique de traitement d'air, système visant à modifier les caractéristiques d'un flux d'air entrant par rapport à une commande. Elle constitue l'un des organes principaux d'un système de chauffage, ventilation et climatisation.

13. Comptage particulaire

On entend par comptage particulaire la mesure d'éléments de tailles différentes présents dans l'air. Les BPF définissent les limites de comptage particulaire en fonction de la classe pharmaceutique. (5)

14. Pression atmosphérique

La pression atmosphérique est la pression qu'exerce le mélange gazeux constituant l'atmosphère considérée sur une surface quelconque en contact avec elle.

Dans notre cas, la surface sur laquelle s'exerce la pression est les murs de chaque salle de la zone d'atmosphère contrôlée. Elle est mesurée en Pascal (Pa).

15. GTC

Une Gestion Technique Centralisée (GTC) est un système informatisé recevant les données de différents capteurs permettant le suivi, l'alerte et l'enregistrement de celles-ci.

16. Qualification/Validation

D'après le glossaire des BPF, la qualification est l'« opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus », et la validation est l'« établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés » (5).

II. Réglementations des médicaments injectables

1. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les BPF encadrent les différentes réglementations liées aux médicaments injectables. En effet, les opérations réalisées dans la zone d'atmosphère contrôlée sont précisément décrites, ainsi que les pratiques de prélèvement et les limites des différents paramètres environnementaux qui permettent de qualifier les classes de ZAC. Parmi ces descriptions figurent les prélèvements microbiologiques (Tableau 2).

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

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

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

Tableau 2 : Limites d'UFC en fonction des classes pharmaceutiques. Source : BPF LD1 point 19 (5)

Les colonnes représentent les différents types de prélèvements à réaliser :

- *Echantillon d'air : ce prélèvement est réalisé avec un biocollecteur.*
- *Boîtes de Petri (diam. : 90 mm) : ce prélèvement est réalisé par sédimentation. La boîte de Petri est déposée pendant 4h (moins dans certains cas) et l'air « tombe » dessus, notamment en classe A sous flux laminaire.*
- *Les géloses de contact sont appliquées directement contre la surface de la zone à prélever. Des applicateurs permettent de s'assurer que le couple pression/temps est suffisant pour que le prélèvement soit exploitable.*

2. Gestion du risque microbiologique

Une contamination microbiologique d'un médicament injectable peut entraîner des conséquences graves pour les patients, comme un choc septique mettant en jeu le pronostic vital. (11)

Afin de maîtriser ce risque, il est nécessaire de connaître l'environnement microbiologique de la zone de travail, ainsi que la probabilité de contaminer le produit par chaque action, déplacement ou matériel.

Une analyse de risque est ainsi réalisée afin de déterminer la fréquence et la localisation des prélèvements microbiologiques les plus représentatifs de l'environnement de la ZAC, conformément aux BPF LD1 point 8 (5). Il est à noter que la gestion du risque est réglementée par l'ICH Q9. (12)

3. Prélèvements microbiologiques et incubation

Les prélèvements réalisés sont d'abord incubés 3 jours à 25°C pour permettre aux moisissures et levures de pousser. Ils sont ensuite changés d'étuves et incubés 2 jours à 35°C pour permettre aux bactéries de se développer.

Une fois les 5 jours en étuves écoulés, les géloses sont observées visuellement afin de détecter une éventuelle contamination. Les résultats sont renseignés dans un cahier, dont les données sont utilisées pour la libération finale des lots.

Les données recueillies sont primordiales pour la libération anticipée des futurs lots. En effet, celles-ci permettent à la QP (Qualified Person) de s'assurer que l'environnement de production du médicament est maîtrisé.

4. Traitement des contaminations

Les BPF décrivent les seuils réglementaires des contaminations sur les boîtes de Petri (cf. Tableau 2). Un dépassement de ce seuil entraîne une Non-Conformité (NC), ou OOS.

Il est primordial d'investiguer les OOS microbiologiques afin de comprendre l'environnement microbiologique de la ZAC et la source de la contamination. En effet, certains microorganismes présentent des résistances aux produits de nettoyage en fonction de la surface sur laquelle ils se trouvent, ou même à la concentration du produit de nettoyage.

Une validation des produits de nettoyage est réalisée pour vérifier que les souches requises par la Pharmacopée Européenne et les souches rencontrées « fréquemment » en ZAC sont sensibles sur chaque surface utilisée en production.

L'outil qualité utilisé pour l'investigation d'une contamination est le QQQCCP ; outil dont le principe est de répondre aux questions « Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ? » permettant une description précise des évènements. La description de la contamination, la souche, les évènements qui se sont produits lors de la réalisation du lot, ainsi que les potentielles autres contaminations liées à la contamination investiguée permettent d'évaluer l'impact de la contamination sur le produit, et potentiellement d'identifier la source de la contamination afin de mettre en place des actions permettant d'éviter que la contamination ne réapparaisse.

5. Essai de stérilité

La stérilité d'un médicament est démontrée par un essai de stérilité. Cet essai consiste à filtrer le médicament puis faire incuber la membrane de filtration dans un milieu de culture. Dans le cas où le produit est contaminé, la souche se retrouve sur la membrane et le milieu de culture est contaminé. L'essai ne doit pas être réalisé plus de 10 jours après la production du lot afin d'éviter un potentiel risque de faux-négatif. Au moins un flacon par lot est dédié à cet essai.

Les inconvénients des prélèvements et de l'essai de stérilité sont liés à leur durée d'incubation. Les boîtes de Petri doivent incuber au total 5 jours dans les étuves, et le

résultat de l'essai de stérilité est obtenu environ 3 semaines après la production du lot, alors que l'injection au patient est réalisée dans les 12 heures.

Un essai permettant de détecter les endotoxines bactériennes est par ailleurs réalisé au cours du contrôle qualité et est nécessaire à la libération anticipée. Cependant, toutes les bactéries ne produisent pas d'endotoxines, et les moisissures ne sont pas détectées par cet essai.

Ainsi, les informations disponibles concernant le risque de contamination microbiologique au moment de la libération anticipée sont :

- Les tendances des prélèvements microbiologiques et des essais de stérilité des lots précédents
- L'essai des endotoxines bactériennes
- Les paramètres environnementaux

III. Réglementations des produits radioactifs

1. Radioprotection

L'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) est l'autorité responsable de la sûreté nucléaire des personnes et de l'environnement. Elle se base sur 3 grands principes :

- **Le principe de justification** : le bénéfice de l'exposition aux rayonnements doit être supérieur aux inconvénients.
- **Le principe d'optimisation** : principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable), c'est-à-dire que l'exposition aux rayonnements doit être aussi basse qu'il est raisonnablement possible. Pour cela, la règle « Temps, Distance, Ecran » est appliquée :
 - Temps : être exposé le moins longtemps possible
 - Distance : se tenir le plus loin possible de la source radioactive
 - Ecran : se protéger avec un matériau freinant ou arrêtant le rayonnement de la source
- **Le principe de limitation** : des limites réglementaires ont été fixées (13). L'exposition aux rayonnements des travailleurs est suivie par des dosimètres, permettant de connaître les dépassements de seuils et de suivre la dosimétrie sur les postes de travail et les interventions particulières. Dans le cas d'un dépassement de seuil, les dosimètres alertent les travailleurs.

Les produits radioactifs comprennent des risques pour les travailleurs (14).

Les rayonnements émis au cours de la production vont transférer leur énergie au contact du corps de différentes façons : **directe** (ADN) ou **indirecte** (eau contenue dans les cellules qui forme des radicaux libres nocifs pour la cellule).

Les effets dépendent de différents facteurs : le type de rayonnement, la dose absorbée, la durée d'exposition, et le tissu impacté.

Ainsi, deux types d'effets vont être détectés :

- **Les effets déterministes** : induits par les fortes doses, ils causent des lésions importantes de l'ADN entraînant la mort de la cellule et se déclarent rapidement (de quelques heures à quelques mois).
- **Les effets stochastiques** : induits par les faibles doses, ils causent des lésions à l'ADN n'entraînant pas la mort de la cellule. Les effets se déclarent plusieurs années après.

Une réglementation stricte a alors été mise en place afin de limiter ces risques (13). L'ASN est responsable du respect des principes de radioprotection.

2. Isolateurs en dépression (BPP Chapitre 9 : 9.3.4 ; 9.3.4.1 ; 9.3.4.3)

La réglementation concernant les médicaments radioactifs est décrite dans les BPF, cependant la réglementation des installations nécessaires à leur production y est moins précise (5). Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) Chapitre 9 décrivent l'organisation appropriée des locaux (15). Les isolateurs de classe A blindés et en dépression doivent être utilisés pour la répartition des médicaments radioactifs.

BPF LD3 point 24 : « Afin de contenir les particules radioactives, il peut être nécessaire d'abaisser la pression de l'air dans les zones où les produits sont exposés, par rapport aux zones environnantes. Toutefois, il reste indispensable de protéger le produit contre toute contamination de l'environnement. Cela est possible en utilisant par exemple des systèmes barrière ou des sas agissant comme des puits de pression. » (5)

IV. Procédé de fabrication de médicament radiopharmaceutique : exemple

1. Organisation de la production

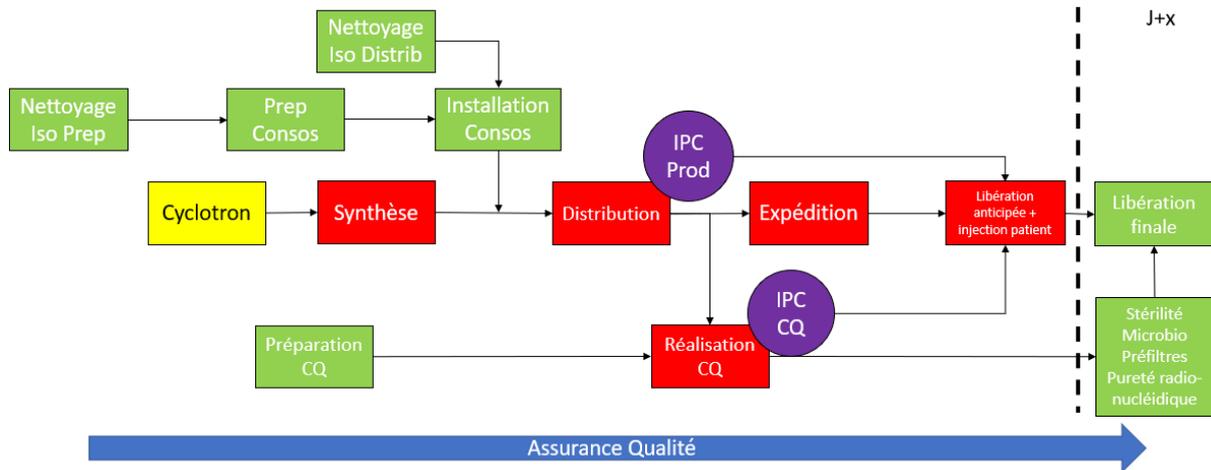


Figure 1 : Organisation schématique de la production des médicaments radiopharmaceutiques. Source : Auteur

La production des médicaments radiopharmaceutiques est un processus rapide et complexe, décrit en Figure 1.

Le jour de la production, les consommables sont préparés dans l'isolateur de préparation préalablement nettoyé. En parallèle, le flux laminaire de l'isolateur de distribution est mesuré manuellement avec un anémomètre avant le nettoyage de l'isolateur. Les consommables sont ensuite introduits dedans. Au même moment, le tir du cyclotron est programmé afin de transformer le ^{18}O en ^{18}F . Le ^{18}F arrive dans un isolateur de synthèse, où un module de synthèse réalise automatiquement les réactions chimiques aboutissant à la Drug Substance (DS). Ce produit va être reçu dans l'isolateur de distribution, puis dilué pour obtenir l'activité volumique conforme aux spécifications. La solution mère va ensuite être répartie dans les flacons préparés précédemment. Les flacons sont sortis de l'isolateur de distribution dans des pots plombés, eux-mêmes mis dans des colis plombés, avant d'être expédiés aux services de médecine nucléaire pour injection aux patients. Le contrôle qualité est réalisé sur les premiers flacons remplis, ce qui permet au pharmacien libérateur d'avoir toutes les données nécessaires à la libération anticipée avant que le premier client ne soit livré.

Enfin, les résultats de certains contrôles sont obtenus entre 24 heures et 1 mois après la production, et seront ajoutés au dossier de lot pour la libération finale.

2. ^{18}F et Tomographie à Emission de Positron (TEP)

Le Fluor 18 est produit dans le cyclotron en bombardant des protons de haute énergie sur une cible contenant de l'Oxygène 18. La réaction s'écrit : $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ (émission d'un neutron). Le ^{18}F ayant un excès de proton dans le noyau, sa décroissance se fait par désintégration β^+ : un proton se transforme en neutron avec création d'un positon (appelé rayonnement β^+). L'annihilation d'un positon (e^+) avec un électron libre (e^-) émet 2 photons (γ) de 511 keV à 180° . Le principe du PETscan est la détection par coïncidence de ces deux photons.

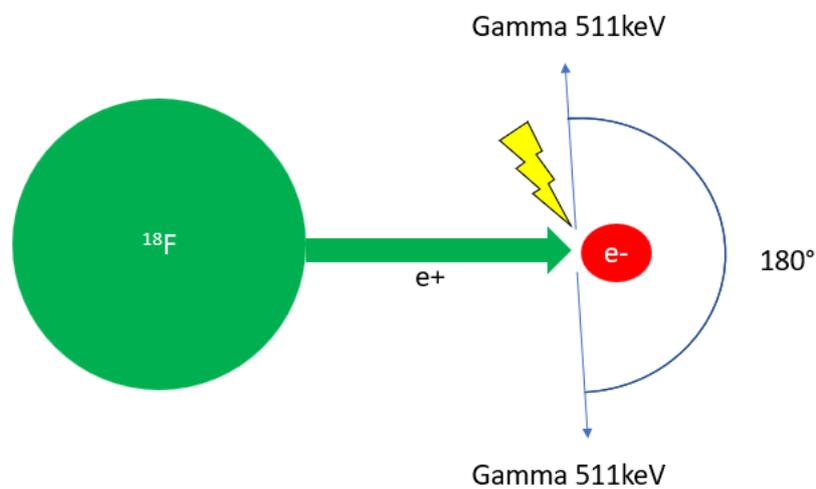


Figure 2 : Annihilation Bêta +. Source : Auteur

La demi-vie du ^{18}F est de 109,77 minutes (16). D'après les AMM des médicaments marqués au ^{18}F , leur durée d'utilisation est limitée à 12 heures. Tous les tests du contrôle qualité ne pouvant être effectués dans la plage d'utilisation du produit, la libération anticipée est autorisée par l'ANSM pour les médicaments couplés à ce radio-isotope.

3. Conditions de la libération anticipée

La libération anticipée permet aux centres de médecine nucléaire d'avoir l'assurance que le produit est conforme, et peuvent ainsi administrer le médicament au patient. Pour que la QP libère le produit, différentes données sont nécessaires. Les IPC de

production (exemple : données du cyclotron, rapport du module de synthèse, volume de réception...), les IPC du contrôle qualité (exemple : pH, résultats HPLC...), les données environnementales (pression, comptage particulaire...), mais aussi tout évènement inhabituel survenu au cours de la production.

La LD3 des BPF souligne que « les données de contrôle continu des locaux et des processus soient rigoureusement enregistrées et évaluées et fassent partie intégrante du processus de libération ». (5)

Partie II : Gestion des paramètres environnementaux

I. Comptage particulaire

1. Spécifications des BPF

Le comptage particulaire est un paramètre important de la production des médicaments. En effet, les micro-organismes ont besoin d'un vecteur pour se déplacer et survivre. Un comptage au cours d'une production est un bon indicateur de contamination microbiologique. (5)

Les BPF déterminent les limites réglementaires de comptage particulaire en fonction des classes pharmaceutiques de la zone de travail et de l'activité de la ligne de production (Tableau 3).

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ (et pied ³) de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
	0,5µm	5µm	0,5µm	5µm
A	3520 (100)	20 (1)	3520 (100)	20 (1)
B	3520 (100)	29 (1)	352000 (9968)	2900 (83)
C	352000 (9968)	2900 (83)	3520000 (99676)	29000 (822)
D	3520000 (99676)	29000 (822)	Non défini	Non défini

Tableau 3 : Limites de comptage particulaire en fonction de l'activité, de la taille des particules, et de la classe pharmaceutique. Source : BPF LD1 point 4 (Norme EN/ISO 14644-1) (5)

Les colonnes séparent les tailles des particules. Les petites particules étant moins vectrices de micro-organismes, leur seuil réglementaire est plus élevé que les grosses particules.

Les compteurs particuliers enregistrent en pied cube (pied³), le calcul a été fait en tenant compte de la relation 1 m³ = 35,3147 pied³. Un arrondi à l'unité supérieure est cohérent, car les demi-particules n'existent pas.

BPF LD1 point 9 : « Pour les zones de classe A, la surveillance particulaire doit être conduite pendant toute la durée des étapes critiques ». (5)

Les étapes critiques sont les étapes à haut risque de contamination sur le produit fini. Dans le cas des médicaments injectables, il s'agit des étapes où les flacons sont ouverts,

soit la réalisation de la distribution. La préparation des consommables dans l'isolateur de préparation est aussi surveillée car les flacons sont à risque d'ouverture.

2. Compteurs particuliers

Les compteurs particuliers sont des boîtiers utilisant la diffraction lumineuse avec une diode laser pour comptabiliser les particules de tailles différentes (autant de canaux que de tailles à comptabiliser, réglementation : 0,5 et 5 microns). Une pompe à vide est intégrée au dispositif pour aspirer l'air de la zone à surveiller.

Le résultat est obtenu en particules par volume d'air aspiré. Ici, il s'agit de part./ m^3 .

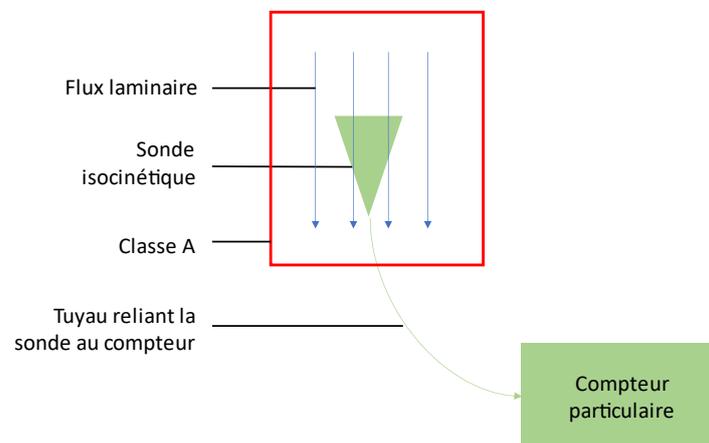


Figure 3 : Installation d'un compteur particulaire. Source : Auteur

Une sonde isocinétique permet de capter les potentielles particules présentes dans l'environnement sans que le flux laminaire de l'isolateur ne soit perturbé. Un tuyau achemine ensuite le flux d'air aspiré jusqu'au compteur. Le rayon de courbure du tuyau est à prendre en compte. En effet, si celui-ci est trop faible, les particules risqueraient de se coincer dans le coude, faussant les résultats du compteur.

Les compteurs particuliers sont situés à l'extérieur de la classe A (Figure 3) car il est préférable d'avoir le moins d'appareils possible dans la classe A pour faciliter le nettoyage et limiter le risque de dépôts de particules. De plus, la radioactivité agit sur les cartes électriques des compteurs, pouvant provoquer un signal de comptage sans qu'aucune particule ne soit présente.

Une qualification d'installation des compteurs est donc nécessaire, décrite en Figure 4.

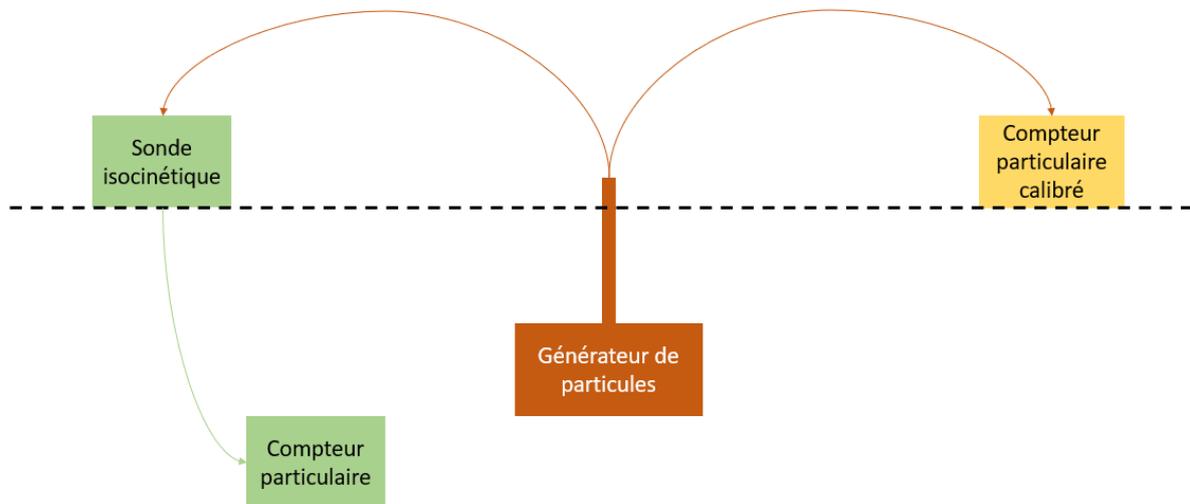


Figure 4 : Qualification d'installation d'un compteur particulaire. Source : Auteur

A l'aide d'un générateur de particules on génère un nombre de particules fixes. Un compteur particulaire calibré est installé à la même hauteur que la sonde isocinétique. Le compteur particulaire calibré et la sonde isocinétique sont connectés au générateur de particules par des tubes de même distance, et de même rayon de courbure.

Ce montage permet à la sonde isocinétique et au compteur calibré de recevoir le même nombre de particules. La sonde isocinétique étant reliée au compteur en cours de qualification, celui-ci devrait compter le même nombre de particules (avec une marge d'erreur de 10%) que le compteur calibré.

Les compteurs particuliers sont testés avant les productions de la journée. Les techniciens génèrent volontairement des particules au-dessus de la sonde isocinétique. Cet essai n'a pas d'impact sur la qualité du produit, et n'est pas considéré comme OOS.

II. Pression

1. Spécifications des BPF

La LD1 des BPF stipule que : « Une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et doit ventiler efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeurs guides). [...] Les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différences de pression peuvent au besoin être modifiées lorsqu'il s'agit de locaux contenant du matériel ou des produits [...] radioactifs [...] ».

(5)

2. Réglages des pressions dans la ZAC

Afin d'être en accord avec les BPF, la différence de pression de 10 à 15 Pa doit être maintenue en tout temps entre deux salles de classes différentes. La pression d'une salle est cependant très variable. Elle est influencée par la température, par le nombre de personnes présentes dans la salle, par l'ouverture de porte, et par tous les mouvements effectués dans la salle. Il faut donc tenir compte de la variabilité de la pression pour calculer les pressions cibles des salles. On obtient alors la formule suivante : $P_n = P_{n-1} + x + 2y$

Avec :

P_n : la pression cible d'une salle

P_{n-1} : la pression cible de la salle précédente

x : La valeur minimale d'écart de pression voulue entre les salles P_n et P_{n-1} , ≥ 10 selon les BPF

y : la variabilité de la pression, déterminée par la précision des sondes et les observations de fluctuation

L'organisation d'une ZAC conformément aux BPF est présentée en Figure 5.

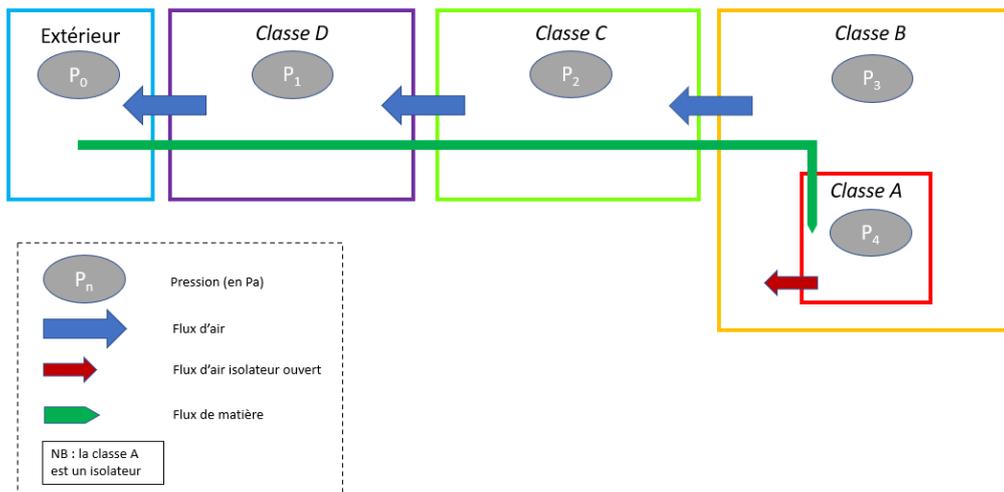


Figure 5 : Schéma des flux d'air en ZAC conformément aux BPF. Source : Auteur

En appliquant la formule, $P_0 < P_1 < P_2 < P_3 < P_4$. La pression exercée dans chacune des salles est supérieure à la pression de la salle précédente, imposant ainsi un flux d'air « sortant ». Ce flux est en opposition avec le flux de matière et le flux humain, permettant de freiner l'entrée des contaminants microbiologiques et particulaires jusqu'en classe A.

Les médicaments radioactifs doivent être produits dans des isolateurs blindés en dépression (cf. Partie I.III). En ajoutant cette réglementation au schéma précédent, l'organisation théorique des locaux de production radiopharmaceutiques est présentée en Figure 6.

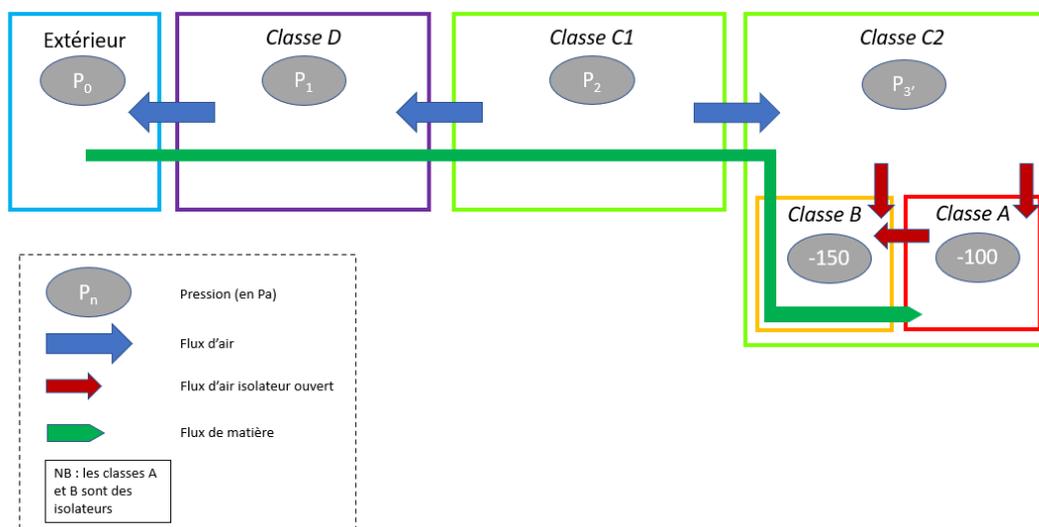


Figure 6 : Schéma de l'organisation d'une ZAC en présence de radioactivité. Source : Auteur

C1 et C2 étant de même classe, les BPF n'exigent pas d'écart de 10 à 15 Pa. Par principe de radioprotection, C2 est en légère sous-pression par rapport à C1. Ainsi, dans le cas d'une rupture de la classe A ou B, la dissémination de la radioactivité vers l'extérieur est limitée, permettant l'évacuation du personnel par C1 en toute sécurité. On peut ainsi calculer $P_{3'} : P_{3'} = P_2 - z - 2y$, où z correspond à l'écart minimal entre $P_{3'}$ et P_2 . D'un point de vue microbiologique, C1 est en surpression par rapport à C2 et agit comme barrière de pression pour les classes A, B et C2.

La classe B est en forte dépression par rapport aux classes C2 et A. Elle agit comme un puits de pression, qui protège les opérateurs de fuite radioactive, et limite les entrées de contaminants microbiologiques et particulaires dans la classe A.

On peut ainsi séparer la ZAC en deux parties : De l'extérieur jusqu'à la classe C1, la surpression permet de protéger le produit de contaminations microbiologiques et particulaires. De la classe C2 à la classe B, la dépression permet de protéger les travailleurs et l'extérieur de contaminations radioactives.

En ZAC la pression est déterminée par la puissance de soufflage et d'aspiration de l'air de la CTA. Les bouches d'entrée et de sortie d'air sont équipées de vannes réglables manuellement. En réglant la puissance de la CTA de sorte que les vannes d'entrée soient ouvertes à la moitié de leur capacité, les ajustements de réglages seront facilités. La puissance de soufflage de la CTA minimale peut être ajustée en réglant les vannes d'entrée et de sortie de la salle possédant la pression la plus élevée. Chaque réglage fait varier la pression des salles adjacentes. Il est important de vérifier tout au long des réglages la pression dans chaque salle, et de l'ajuster de la salle dont la pression est la plus élevée vers la salle dont la pression est la moins élevée.

3. Manomètres

L'appareil de mesure de pression atmosphérique est le manomètre. Sur le site de AAA TRY, 3 types de manomètres sont utilisés :

- **Des manomètres à aiguille** sont situés sur les isolateurs, directement reliés au système de traitement d'air intégrée à ceux-ci. Les systèmes de traitement d'air des isolateurs ne sont pas reliés à l'EMS (cf. Partie III.I).

Le relevé de ces données au cours de la production est réalisé manuellement par les techniciens en lisant sur le manomètre la valeur indiquée par l'aiguille. Une double-vérification est donc faite. La maintenance et la qualification des isolateurs sont sous-traités au fabricant.

- **Des manomètres liquides** sont installés sur chaque porte afin d'avoir un indicateur visuel instantané des cascades de pression pendant les productions dans la ZAC. Ces manomètres ne sont pas reliés à l'EMS, et ne sont présents qu'à titre informatif pour les techniciens en cours de production. Les données ne sont pas tracées dans le dossier de lot. La maintenance et la qualification des isolateurs sont sous-traités au fabricant.

- **Des manomètres électroniques reliés à l'EMS** sont installés dans chaque salle de la ZAC. Ils permettent d'enregistrer en temps réel les pressions des salles de la ZAC. Ces données sont intégrées au dossier de lot et permettent au pharmacien de faire la libération anticipée des médicaments (cf. Partie III.III). Afin de convertir la donnée analogique de pression ambiante en une donnée numérique, le mouvement de la membrane des manomètres est détecté et transformé en un signal électrique d'intensité proportionnelle à la pression ambiante. Une calibration est nécessaire pour avoir des données précises et justes.

III. Température et hygrométrie

La température et l'hygrométrie de la ZAC ont un impact négligeable sur la qualité du produit. Ces données sont cependant enregistrées par l'EMS. De plus, la température est notifiée dans le rapport environnemental utilisé pour la libération anticipée.

1. Température

La température de la ZAC n'a pas d'impact sur la qualité du produit. Elle est suivie par l'EMS pour vérifier le stockage des matières premières devant être stockées à température ambiante. Ainsi la « température ambiante » a été définie en fonction des températures de stockage les plus restrictives des matières premières. Ce paramètre est non-bloquant pour la libération anticipée.

2. Hygrométrie

La synthèse du produit n'est pas impactée par l'hygrométrie ambiante de la ZAC car elle se fait dans un circuit fermé.

Par sa composition, le produit fini n'est pas impacté par l'hygrométrie. Ce paramètre est cependant suivi par l'EMS et n'est pas bloquant pour la libération anticipée.

Partie III : Traitement des données en vue de la libération anticipée

I. Systèmes

La GTC permet de recevoir le signal des sondes de pression, de température, d'hygrométrie et de comptage particulaire. L'information est ensuite envoyée de la GTC à l'EMS. Celui-ci permet d'enregistrer les données, et de les présenter sous forme de graphiques sur un ordinateur qualifié. Ce système est équipé d'alarmes conformément aux BPF (cf. Partie II), permettant de détecter tout éventuel dépassement de seuil, et d'alerter l'équipe de production en temps réel le cas échéant.

La quantité de données étant très importante, le principe de *data reduction* peut être appliqué : seule la moyenne des données sur 1 minute est enregistrée. Cela permet de diviser par 60 la quantité d'informations à enregistrer, tout en gardant la précision des données à la minute près.

Du fait de la criticité, la *data reduction* n'est pas applicable sur tous les canaux suivis.

Pour le comptage particulaire, la somme des particules comptées au cours de chaque minute est présentée.

II. Présentation des données

Les données environnementales sur la durée de production d'un lot sont extraites de l'EMS via un script, présentées sous forme de fichier Excel® et imprimées pour la libération anticipée du lot. Ainsi, la QP possède d'une part les données de comptage particulaire pendant les étapes à considérer, lui permettant de déterminer si un risque de contamination particulaire est présent. D'autre part, elle possède les données de pression dans la ZAC lui permettant de déterminer si les cascades de pression assurent une sécurité supplémentaire concernant la charge microbienne de la zone de production.

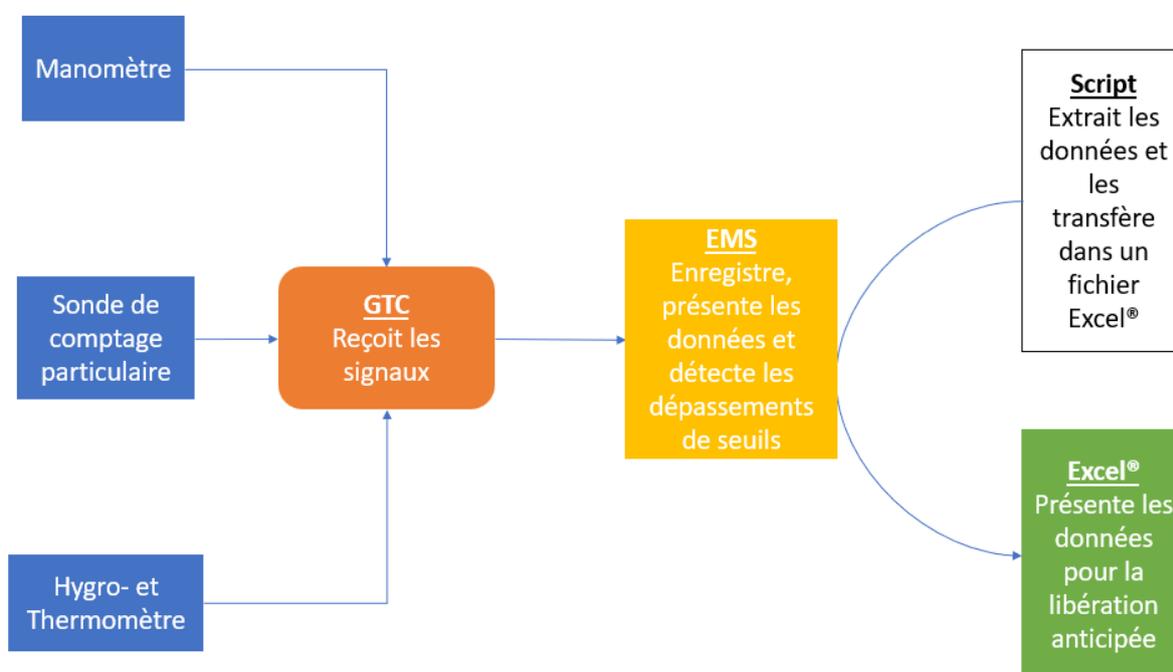


Figure 7 : Enregistrement et présentation des données environnementales. Source : Auteur

La GTC reçoit les signaux des sondes de comptage particulaire, des hygro-thermomètres, et des manomètres. Elle transfère ensuite les données au système de monitoring environnemental qui enregistre les données. Un script extrait les données de l'EMS et les copie dans un fichier Excel®. Ce fichier présente les données et est utilisé par le pharmacien pour la libération anticipée des lots.

III. Validation du document d'édition des paramètres environnementaux

1. URS et Data Integrity

Afin d'utiliser des informations d'un document Excel® pour la libération d'un produit, celui-ci doit être validé (5). En effet, un document ayant suivi un processus de validation permet d'assurer un certain niveau de fiabilité.

Dans un premier temps, les URS (User Required Specification) sont définies, afin de décrire avec précision l'intérêt et l'utilisation du fichier Excel®. Certaines URS sont communes à tous les fichiers utilisés pour la production et permettent d'assurer l'intégrité des données (Data Integrity).

Le principe **ALCOA** permet de déterminer ces URS communes (17) :

- **Attribuable** : le fichier doit présenter le nom de l'opérateur
- **Lisible** : la police d'écriture doit être classique, et le fichier doit être organisé de sorte que son utilisation soit intuitive
- **Contemporain** : la date et l'heure doivent figurer sur le fichier
- **Original** : le visa de l'opérateur doit figurer sur la version imprimée
- **Accurate (précis)** : les données présentées doivent correspondre aux données enregistrées

D'autres URS sont spécifiques au document. Chaque cellule utilisée (ou groupement de cellules lorsqu'elles ont les mêmes fonctionnalités) du fichier Excel® doit être décrite.

Les URS du fichier Excel® décrivent l'ensemble des fonctionnalités de celui-ci. (cf. Annexe A).

Dans un premier temps, une description générale du fichier est faite : le format sous lequel le fichier doit être enregistré, les différentes fiches de calcul (ou onglets) en précisant leur nom, leur visibilité, leurs objectifs.

Ensuite, l'objectif général du fichier est expliqué, ici la copie des données de l'EMS et la présentation de ces données. Les formules utilisées pour copier les données sont décrites par plage de données.

Les calculs additionnels sont aussi décrits : la différence des pressions de chaque salle adjacente permet d'obtenir les cascades de pression ; les compteurs particuliers enregistrent les données en particules/pied³, un calcul simple permet de convertir les pieds³ en m³ (Rappel : 1 m³ = 35,3147 pieds³).

Les ajouts manuels sont ensuite précisés. En effet, certaines informations doivent être renseignées directement dans le fichier Excel® (par exemple l'heure de production), et la cellule doit être déprotégée.

La mise en forme conditionnelle est également décrite. Celle-ci permet à la QP de détecter immédiatement toute hors-spécification au moment de l'impression des rapports. Il s'agit là d'une sécurité supplémentaire s'ajoutant à l'alarme sonore.

Enfin, la sécurité du fichier résume les onglets cachés et les cellules protégées par un mot de passe.

2. Protocole : fiche d'essai

Une fiche d'essai permet de vérifier que le fichier Excel® est conforme à ses URS. Un test pour chaque spécification doit être imaginé et décrit (cf. Annexe B).

Les tests sont hiérarchisés en « bloquants » et « non-bloquants ». Un test bloquant signifie que sa Non-Conformité (NC) empêchera la validation du fichier. L'évaluation se fait en fonction de la criticité de l'essai. Par exemple, le report des données enregistrées sur le fichier Excel® est un point bloquant (exemple : Annexe B test 9) car l'intégrité des données est une exigence réglementaire. En revanche, la fonctionnalité de la mise en conditionnelle des valeurs permet seulement de faciliter la lecture du document au pharmacien, et n'est pas un point bloquant pour la validation du fichier (exemple : Annexe B test 20).

La fiche d'essai décrit aussi le résultat attendu du test, permettant un gain de temps lors de l'évaluation des résultats des tests.

3. Exécution du protocole de validation

a. Enregistrement

Chaque test figurant sur la fiche d'essai (cf. Annexe B) est effectué, et le résultat du test est tracé dans un document d'enregistrement (cf. Annexe C).

Une preuve de chaque test est apportée en faisant des captures d'écran où figurent systématiquement la date et l'heure de l'ordinateur dans un souci d'intégrité des données.

Les commentaires dans l'enregistrement renvoient vers les captures d'écran (annexes annotées en chiffres romains) et permettent d'identifier rapidement la conformité ou non du test.

b. Cas d'une non-conformité

Lors du premier enregistrement du protocole, deux NC sont apparues. La première concernait le format de l'heure, qui était écrite de deux façons différentes : HH:MM et H:M. La seconde était que l'impression du document décalait les cellules, bien que l'aperçu d'impression antérieur fût conforme.

Le format sous lequel l'heure est présentée n'est pas un caractère bloquant pour la validation. En revanche le document imprimé est utilisé par la QP pour la libération anticipée des lots. Une impression conforme aux URS est un caractère bloquant pour la validation du document du fait de la criticité des données le composant.

Un document décrivant ces non-conformités a été rédigé. Une nouvelle version du fichier Excel® a été implémentée, en corrigeant ces deux points, et la fiche de test a été réexécutée. (cf. Annexe D).

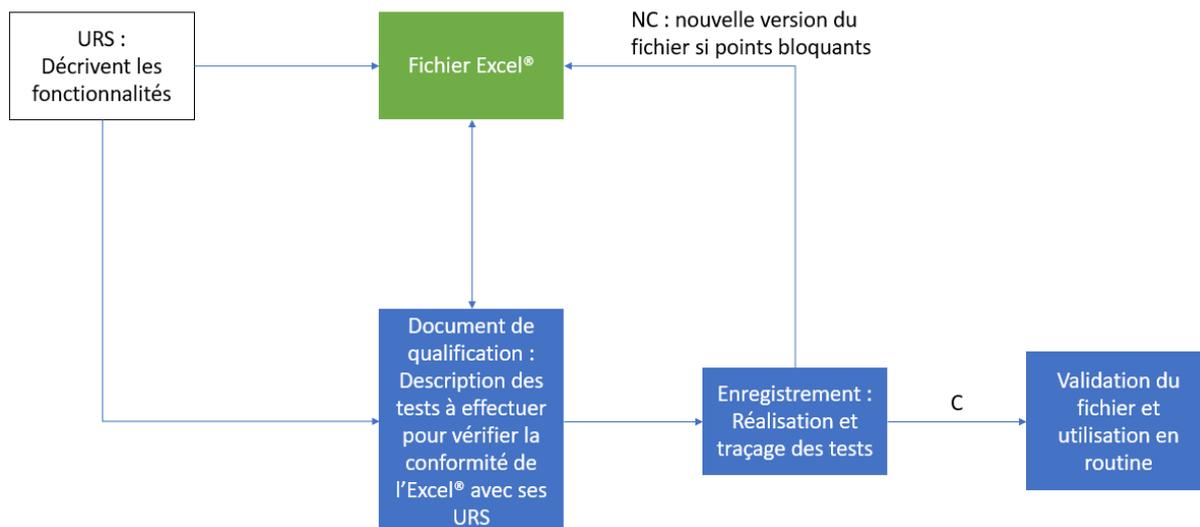


Figure 8 : Résumé de la validation d'un fichier Excel®. Source : Auteur

Dans un premier temps, il faut définir l'utilité du fichier Excel®. Ces définitions correspondent aux URS, qui permettent de créer le fichier et de rédiger les essais à effectuer pour s'assurer que les spécifications attendues figurent dans le fichier. Les essais sont ensuite réalisés. Dans le cas d'une non-conformité de ces essais, il faudra modifier le fichier et réexécuter les essais jusqu'à ce qu'aucun test bloquant ne soit non-conforme. Une fois le fichier validé, il peut être utilisé en routine.

4. Validation des données pour la libération anticipée du lot

Au cours de la production d'un lot, le pharmacien libérateur est alerté par l'EMS lorsqu'un paramètre environnemental dépasse un seuil réglementaire. Une investigation rapide de l'impact sur la qualité du produit est effectuée, et l'alarme est acquittée. Une déviation peut être ouverte si nécessaire. Par précaution, toute anomalie de comptage particulière sur la minute de remplissage d'un flacon entraîne le refus du flacon.

A la fin du remplissage des flacons, les données environnementales sont imprimées, et vérifiées par le pharmacien avant d'être ajoutées au dossier de lot pour la libération anticipée. Les cascades de pression et les données de comptage particulière doivent être conformes pour assurer la qualité du médicament.

La vérification de ce document requiert une attention particulière aux différentes données.

En effet, les techniciens doivent se déplacer dans la ZAC pendant les productions. L'ouverture des portes entraîne une équipression entre les deux salles reliées.

Une équipression entre les classes C1 et C2 n'est pas considéré comme un écart réglementaire aux vues des BPF (cf. Partie II.II).

Cependant, une rupture de cascade de pression entre la classe C et la classe D est considérée comme un écart réglementaire, mais est nécessaire pour que les techniciens puissent sortir de la ZAC et réaliser le contrôle qualité du médicament. Ces équipressions ne sont pas traitées comme des OOS car elles ne reflètent pas une défaillance du système, et ne présentent pas de risque pour le produit.

Ainsi, le pharmacien vérifiant les données, interprète les équipressions et le comptage particulière pour évaluer la conformité ou non de ces données, et leur criticité pour la libération anticipée du lot.

THÈSE SOUTENUE par M. BLOCH Benjamin

CONCLUSIONS

Le procédé de fabrication des médicaments radiopharmaceutiques augmente le risque de contamination particulaire et microbiologique. La durée de vie courte de ces médicaments impose cependant une injection au patient avant l'obtention du résultat de l'ensemble des résultats du contrôle qualité dont celui de l'essai de stérilité.

La gestion des paramètres environnementaux de la ZAC et des isolateurs permet de maîtriser ce risque. En effet, des cascades de pression conformes limitent le risque de contamination microbiologique et particulaire. En complément, le comptage particulaire permet de dénombrer les éventuelles particules présentes dans la classe A au cours de la production. Essentielles à la libération anticipée, ces données contribuent à la preuve de la qualité et de la sécurité du produit.

Les rôles du pharmacien sont multiples dans la gestion des paramètres environnementaux.

Dans un premier temps, il doit s'assurer que les différentes réglementations concernant ces paramètres sont appliquées. Le calcul des pressions, la qualification de la ZAC et des compteurs particuliers font ainsi partie de ses missions.

Dans un second temps, il doit prouver que les données environnementales présentes dans le dossier de lot sont le reflet des paramètres réels. Le pharmacien participe à la validation des logiciels et des fichiers d'exploitation de ces paramètres.

Afin de mener à bien ces missions, le pharmacien doit faire preuve de rigueur, de patience, et de communication. Ce dernier point est particulièrement important, car les pharmaciens ne sont pas formés aux aspects techniques du matériel. Il est important de travailler en collaboration avec les techniciens et les responsables de production afin d'optimiser au mieux la gestion des paramètres environnementaux.

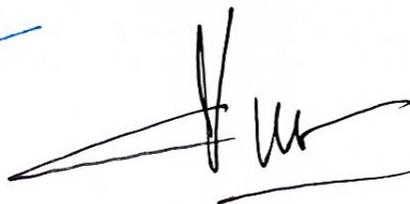
Le Directeur de thèse,

SP BERLAND-NIGNOT



Le Président,

C. André



Vu pour l'autorisation de
Soutenance

des Sciences
de Santé
Dijon, le
Pharmacie

Le Vice-Doyen



Bibliographie

1. France. Code de la santé publique. Article L5121-1 [Internet]. 2021 [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
2. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 18 juin 2015;56(8):1169-76.
3. Vodovar D, Aboab J, Silva S, Tournier N. Comprendre la tomographie par émission de positons (TEP) - une modalité d'imagerie pour la réanimation ? *Méd Intensive Réa*. 24 févr 2019;28(4):347-52.
4. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). 2001.
5. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. 2020.
6. EMA. European Pharmacopoeia [Internet]. European Medicines Agency. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/european-pharmacopoeia>
7. Autorité de sûreté nucléaire. La radioactivité [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/l-asn-informe/situations-d-urgence/questions-reponses/la-radioactivite>
8. Encyclopædia Universalis. Radioactivité [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/radioactivite/>
9. Autorité de sûreté nucléaire. Radioprotection [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/lexique/R/Radioprotection>
10. Bishop A, Satyamurthy N, Bida G, Hendry G, Phelps M, Barrio JR. Proton irradiation of [18O]O₂: production of [18F]F₂ and [18F]F₂ + [18F] OF₂. *Nucl Med Biol*. avr 1996;23(3):189-99.
11. Denstaedt SJ, Singer BH, Standiford TJ. Sepsis and Nosocomial Infection: Patient Characteristics, Mechanisms, and Modulation. *Front Immunol*. 2018;9:2446.
12. EMA. ICH Q9 Quality risk management [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>

13. France, Code du travail. Décret n° 2018-437 du 4 juin 2018 relatif à la protection des travailleurs contre les risques dus aux rayonnements ionisants. 2018-437. Sect. 3 juin 4, 2018.
14. IRSN. Rayonnements ionisants. Effets sur la santé - Risques - INRS [Internet]. 2022 [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/rayonnements-ionisants/effets-sur-la-sante.html>
15. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). Bonnes pratiques de préparation. 2007.
16. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - METATRACE FDG, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2019 [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67244392&typedoc=R>
17. Rattan AK. Data Integrity: History, Issues, and Remediation of Issues. PDA J Pharm Sci Technol. avr 2018;72(2):105-16.

Annexe A : URS

6 Description des fonctionnalités

6.1 Présentation du fichier Excel

Ce fichier Excel (format template .xltx) est constitué de deux feuilles de calculs :

- « Sheet1 » (cachée et protégée)
- « RapportsComptageParticulaire » (visible et protégée)

La feuille « Sheet1 » récupère les données transférées depuis MCPS. La feuille « RapportsComptageParticulaire » reprend ces données selon une mise en forme adaptée.

6.1.1 Transfert des données

MCPS exécute un script¹ qui permet de transférer les données. Le script transfère 90 lignes soit une plage de 1h30.

Lors de l'exécution du script, un formulaire permet de renseigner les données à extraire :

- Date
- Heure du début de l'acquisition
- Zone sélectionnée : Labo 1, Labo 2, ISO-407

Sur ce formulaire, l'opérateur renseigne également son visa et le numéro de lot concerné par l'extraction.

¹ Script développé par Yokogawa France

Figure 1 : formulaire d'édition du script

Les données enregistrées par MCPS sont transcrites dans la « Sheet1 ».

Remarque : toute modification des seuils renseignés dans le formulaire n'a aucun impact (ceux-ci sont repris dans le script).

6.1.2 Calculs interactionnels

Dans le but d'améliorer la mise en forme, les données sont ensuite reprises dans la feuille « RappportsComptageParticulaire ». Les formules utilisées sont :

- N° lot
 - o 'RappportsComptageParticulaire'!C2 = 'Sheet1'!F2
 - o 'RappportsComptageParticulaire'!O2 = 'RappportsComptageParticulaire'!C2
- Date
 - o 'RappportsComptageParticulaire'!C4 = 'Sheet1'!C4
 - o 'RappportsComptageParticulaire'!O4 = 'RappportsComptageParticulaire'!C4
- Labo ou ISO-407
 - o 'RappportsComptageParticulaire'!F2 = 'Sheet1'!J2
 - o 'RappportsComptageParticulaire'!R2 = 'RappportsComptageParticulaire'!F2
- Opérateur
 - o 'RappportsComptageParticulaire'!K2 = 'Sheet1'!B2

- 'RapportsComptageParticulaire'!X2 = 'RapportsComptageParticulaire'!K2

(Pour les plages entières, afin ne pas alourdir le document, ne sont précisées que la formule de la première et de la dernière cellule de la plage de la feuille « RapportsComptageParticulaire ») :

- Date (1)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!B12 = 'Sheet1'!C4
 - 'RapportsComptageParticulaire'!B101 = 'Sheet1'!C93
- Heure (1)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!C12 = 'Sheet1'!D4
 - 'RapportsComptageParticulaire'!C101 = 'Sheet1'!D93
- Petites particules (m – 0,5 µm)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!D12 = 'Sheet1'!E4
 - 'RapportsComptageParticulaire'!D101 = 'Sheet1'!E93
- Date (2)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!I12 = 'RapportsComptageParticulaire'!B12
 - 'RapportsComptageParticulaire'!I101 = 'RapportsComptageParticulaire'!B101
- Heure (2)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!J12 = 'RapportsComptageParticulaire'!C12
 - 'RapportsComptageParticulaire'!J101 = 'RapportsComptageParticulaire'!C101
- Grosses particules (m – 5 µm)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!K12 = 'Sheet1'!G4
 - 'RapportsComptageParticulaire'!K101 = 'Sheet1'!G93
- Heure (3)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!N12 = 'Sheet1'!D98
 - 'RapportsComptageParticulaire'!N101 = 'Sheet1'!D187
- Pressions SAS 2.1
 - 'RapportsComptageParticulaire'!O12 = round('Sheet1'!E98;0)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!O101 = round('Sheet1'!E187;0)
- Pressions SAS 2.2
 - 'RapportsComptageParticulaire'!P12 = round('Sheet1'!G98 ;0)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!P101 = round('Sheet1'!G187 ;0)
- Pressions SAS 1
 - 'RapportsComptageParticulaire'!Q12 = round('Sheet1'!I98;0)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!Q101 = round('Sheet1'!I187;0)
- Pressions Labo ou ISO-407 sélectionné

- 'RapportsComptageParticulaire'!R12 = IF(\$F\$2="ISO-407";"NA";(ROUND(Sheet1!K98;0)))
- 'RapportsComptageParticulaire'!R101 = IF(\$F\$2="ISO-407";"NA";(ROUND(Sheet1!K187;0)))
- Température Labo ou ISO-407 sélectionné
 - 'RapportsComptageParticulaire'!X12 = =IF(\$F\$2="ISO-407";"NA";Sheet1!E192)
 - 'RapportsComptageParticulaire'!X101 = =IF(\$F\$2="ISO-407";"NA";Sheet1!E281)

Note : La fonction « =round(...;0) » permet de se conformer au nombre de décimales requises par les BPF LD1 point 53.

6.1.3 Calculs

10 calculs sont effectués sur la feuille « RapportsComptageParticulaire » :

➔ Petites particules :

- Total de **particules** sur la plage considérée en **particules**
 - C10=somme(D12:D101)
- **Volume** total sur la plage considérée en **m³**
 - C9=90/35,3147²
- Expression du nombre de **particules** sur la plage considérée en **particules/m³**
 - C8=C10/C9

➔ Grosses particules :

- Total de **particules** sur la plage considérée en **particules**
 - J10=somme(K12:K101)
- **Volume** total sur la plage considérée en **m³**
 - J9=90/35,3147³
- Expression du nombre de **particules** sur la plage considérée en **particules/m³**
 - J8=J10/J9

➔ Cascades de pressions :

(Pour les plages entières, afin ne pas alourdir le document, ne sont précisées que la formule de la première et de la dernière cellule de la plage de la feuille « RapportsComptageParticulaire »)

- Cascade SAS 2.1 vs couloir 'RapportsComptageParticulaire' :

² Chaque minute 1 pied³ est renouvelé. Sachant que 1 m³ = 35,3147 pied³ et que la durée d'acquisition est de 90 min. Le volume en m³ est de 90/35,3147 = 2,55 m³.

³ Chaque minute 1 pied³ est renouvelé. Sachant que 1 m³ = 35,3147 pied³ et que la durée d'acquisition est de 90 min. Le volume en m³ est de 90/35,3147 = 2,55 m³.

- 'RappportsComptageParticulaire'!S12 = 'RappportsComptageParticulaire'!O12 - 0
- 'RappportsComptageParticulaire'!S101 = 'RappportsComptageParticulaire'!O101 - 0
- Cascade SAS 2.2 vs SAS 2.1 'RappportsComptageParticulaire' :
 - 'RappportsComptageParticulaire'!T12 = 'RappportsComptageParticulaire'!P12 - 'RappportsComptageParticulaire'!O12
 - 'RappportsComptageParticulaire'!T101 = 'RappportsComptageParticulaire'!P101 - 'RappportsComptageParticulaire'!O101
- Cascade SAS 1 vs SAS 2.2 'RappportsComptageParticulaire' :
 - 'RappportsComptageParticulaire'!U12 = 'RappportsComptageParticulaire'!Q12 - 'RappportsComptageParticulaire'!P12
 - 'RappportsComptageParticulaire'!U101 = 'RappportsComptageParticulaire'!Q101 - 'RappportsComptageParticulaire'!P101
- Cascade SAS 1 vs labo (ou NA si ISO-407) 'RappportsComptageParticulaire' :
 - 'RappportsComptageParticulaire'!V12 = 'RappportsComptageParticulaire'!Q12 - 'RappportsComptageParticulaire'!R12
 - 'RappportsComptageParticulaire'!V101 = 'RappportsComptageParticulaire'!Q101 - 'RappportsComptageParticulaire'!R101

6.1.4 Ajouts manuels

Seule la cellule « K4 » est déprotégée pour écriture.

Elle est utilisée pour renseigner l'heure de production qui correspond au T0 (si suivi répartition des flacons) ou à l'heure d'installation des consommables (si suivi après installation des consommables)

6.1.5 Mise en forme conditionnelle

➔ Comptage particulaire :

- Pour les petites particules :
 - Si > 100 part/pied³ : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [D12 :D101])
 - Si > 20 part/pied³ : coloration orange (valeur instantanée sur la plage [D12 :D101])
 - Si > 10 part/pied³ : coloration jaune (valeur instantanée sur la plage [D12 :D101])
 - Si > 3520 part/m³ : coloration rouge (cellule C8)
 - Si > 360 part/m³ : coloration orange (cellule C8)
 - Si > 72 part/m³ : coloration jaune (cellule C8)
- Pour les grosses particules :

- Si > 1 part/pied³ : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [K12 : K101])
- Si > 20 part/m³ : coloration rouge (cellule J8)

➔ Pressions :

- Plage [O12 : R101] : Le texte est rouge lorsque la valeur est nulle
- SAS 2.1 :
 - Si < 10 Pa ou > 20 Pa : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [O12 : O101])
- SAS 2.2 :
 - Si < 30 Pa ou > 50 Pa : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [P12 : P101])
- SAS 1 :
 - Si < 60 Pa ou > 70 Pa : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [Q12 : Q101])
- Labo ou ISO-407 sélectionné :
 - Si < 30 Pa ou > 55 Pa : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [R12 : R101])
 - Si ISO-407 sélectionné : coloration grise des cellules renvoyant « NA » (valeur instantanée sur la plage [R12 : R101])
- SAS 2.1 vs couloir :
 - Si <10 Pa : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [S12 : S101])
- SAS 2.2 vs SAS 2.1 :
 - Si <10 Pa : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [T12 : T101])
- SAS 1 vs SAS 2.2 :
 - Si <10 Pa : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [U12 : U101])
- SAS 1 vs labo ou ISO-407 :
 - Si <5 Pa : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [V12 : V101])
 - Si ISO-407 sélectionné : coloration grise des cellules renvoyant « NA » (valeur instantanée sur la plage [V12 : V101])

➔ Température :

- Plage [X12 :X101] : Le texte est rouge lorsque la valeur est nulle
- Labo ou ISO-407 sélectionné :
 - Si < 15°C ou > 25°C : coloration rouge (valeur instantanée sur la plage [X12 :X101])
 - Si ISO-407 sélectionné : coloration grise des cellules renvoyant « NA »

6.2 Entête et pieds de page

Au niveau de l'entête, sont reportés :

- La référence du fichier ainsi que sa version (selon la base de données ENNOV) : AAA-ENR-704-xxx (avec xxx numéro de la version)
- La date et l'heure d'impression

Au niveau du pied de page, sont reportés :

- la numérotation des pages « Page 1 of 2 », « Page 2 of 2 ».

6.3 Sécurité

La feuille « Sheet1 » est cachée, toutes ses cellules sont verrouillées et la feuille est protégée par un mot de passe.

La feuille « RapportsComptageParticulaire » est visible, toutes ses cellules (sauf « K4 ») sont verrouillées et la feuille est protégée par un mot de passe.

De ce fait, les données sont infalsifiables et les formules non modifiables.

Le mot de passe est le même pour les deux feuilles et connu uniquement de l'administrateur.

Annexe B : Liste des essais à effectuer

7 Qualification

Les tests sont réalisés à la qualification initiale du document et après une modification majeure du fichier AAA-ENR-704.

Cette qualification doit se dérouler en respectant l'ordre des numéros des tests et est consignée dans l'enregistrement associé [3].

Les criticités des tests en terme de réalisation et de non-conformité sont évalués à 2 niveaux :

- Bloquant (B)
- mineur (m)

n°	Test	Criticité ⁴	Résultat
<i>Exécuter le script à partir du logiciel MCPS et ouvrir le fichier généré :</i>			
1	Feuille « Sheet1 » cachée	m	L'onglet « Sheet1 » n'est pas visible.
2	Feuille « Sheet1 » accessible	m	Il est possible d'accéder aux données en « décachant » la feuille (fonction Unhide)
3	Feuille « Sheet1 » protégée	B	Impossibilité de modification des cellules
4	Feuille « RapportsComptageParticulaire » visible	B	L'onglet « RapportsComptageParticulaire » est visible.
5	Feuille « RapportsComptageParticulaire » protégée	B	Impossibilité de modification des cellules (sauf « K4 »)
6	Cellule « K4 » fonctionnelle feuille « RapportsComptageParticulaire »	B	Possibilité de renseigner l'heure de production
7	Conformité du report des données du formulaire d'édition sur la feuille « RapportsComptageParticulaire »	B	Les données renseignées dans le formulaire d'édition sont reportées et conformes : <ul style="list-style-type: none"> - Numéro de lot (cellules « C2 » et « O2 ») - Date (cellules « C4 » et « O4 ») - Labo ou ISO-407 (cellules « F2 » et « R2 ») - Opérateur (cellules « K2 » et « X2 »)
8	Cellule « X4 » fonctionnelle	B	Report de l'heure de production renseignée en « K4 » dans la cellule « X4 »
9	Conformité des données de comptage	B	Report des données de comptage

⁴ m : mineur / B : bloquant

	particulaire de la feuille « RappportsComptageParticulaire » avec celles de la feuille « Sheet1 »		particulaire conforme avec la ligne de production concernée (Labo ou ISO-407) en lien avec la provenance des données environnementales à partir de la GTC : <ul style="list-style-type: none"> - Date [B12 :B101], [I12 :I101] - Heure [C12 :C101], [J12 :J101], [N12 :N101] - Petites particules dénombrées [D12 :D101] - Grosses particules dénombrées [K12 :K101]
10	Conformité des données de pression de la feuille « RappportsComptageParticulaire » avec celles de la feuille « Sheet1 »	B	Report des données de pression conforme avec la ligne de production concernée (Labo ou ISO-407) en lien avec la provenance des données environnementales à partir de la GTC. Les pressions sont arrondies à l'unité. <ul style="list-style-type: none"> - Pression SAS 2.1 [O12 :O101] - Pression SAS 2.2 [P12 :P101] - Pression SAS 1 [Q12 :Q101] - Pression labo (NA si ISO-407) [R12 :R101]
11	Conformité des données de température de la feuille « RappportsComptageParticulaire » avec celles de la feuille « Sheet1 »	B	Report des données de température conforme avec la ligne de production concernée (Labo) en lien avec la provenance des données environnementales à partir de la GTC <ul style="list-style-type: none"> - Température labo (NA si ISO-407) [X12 :X101]
12	Cellule « C8 » fonctionnelle Feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : valeur de la cellule « C10 » / valeur de la cellule « C9 »
13	Cellule « C9 » fonctionnelle Feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : 90 (nombre de pied ³ considérés) * 1/35,3147 (volume en m ³ d'1 pied ³)
14	Cellule « C10 » fonctionnelle Feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : Somme des particules comptées sur la durée considérée (somme de D12 à D101)
15	Cellule « J8 » fonctionnelle Feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : valeur de la cellule « J10 » / valeur de la

			cellule « J9 »
16	Cellule « J9 » fonctionnelle Feuille « RapportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : 90 (nombre de pied ³ considérés) * 1/35,3147 (volume en m ³ d'1 pied ³)
17	Cellule « J10 » fonctionnelle Feuille « RapportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : Somme des particules comptées sur la durée considérée (somme de K12 à K101)
18	Plage [D12:D101] : présence de particules au-delà des seuils définis (10/20/100 part/pied ³) Feuille « RapportsComptageParticulaire »	m	Les cellules sont colorées en jaune/orange/rouge selon le seuil dépassé
19	Cellule « C8 » : présence de particules au-delà des seuils définis (72/360/3520 part/m ³) Feuille « RapportsComptageParticulaire »	m	La cellule est colorée en jaune/orange/rouge selon le seuil dépassé
20	Plage [K12:K101] : présence de particules au-delà du seuil réglementaire (1 part/pied ³) Feuille « RapportsComptageParticulaire »	m	Les cellules sont colorées en rouge si le seuil est dépassé
21	Cellule « J8 » : présence de particules au-delà des seuils définis (2/5/20 part/m ³) Feuille « RapportsComptageParticulaire »	m	La cellule est colorée en jaune/orange/rouge selon le seuil dépassé
22	Plage [O12 : O101] Pression SAS 2.1 : valeurs de pressions <10Pa ou >20Pa Feuille « RapportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge
23	Plage [P12 : P101] Pression SAS 2.2 : valeurs de pressions <30Pa ou >50Pa Feuille « RapportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge
24	Plage [Q12 : Q101] Pression SAS 1 : valeurs de pressions <60Pa ou >70Pa Feuille « RapportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge
25	Plage [R12 : R101] Pression Labo : valeurs de pressions <30Pa ou >55Pa Feuille « RapportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge
26	Plage [O12 :R101] Pressions en ZAC : la	m	Le texte de la cellule est en rouge

	valeur est égale à 0 Feuille « RappportsComptageParticulaire »		
27	Plage [S12 : S101] cascade SAS 2.1 vs couloir : valeurs <10Pa Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge
28	Plage [S12 : S101] fonctionnelle feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Conformité des valeurs par le calcul suivant : valeur de la cellule « Sx » = « O _x » - 0
29	Plage [T12 : T101] cascade SAS 2.2 vs SAS 2.1 : valeurs <10Pa « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge
30	Plage [T12 : T101] fonctionnelle feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Conformité des valeurs par le calcul suivant : valeur de la cellule « Tx » = « Px » - « O _x »
31	Plage [U12 : U101] cascade SAS 1 vs SAS 2.2 : valeurs <10Pa Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge
32	Plage [U12 : U101] fonctionnelle feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Conformité des valeurs par le calcul suivant : valeur de la cellule « U _x » = « Q _x » - « P _x »
33	Plage [V12 : V101] cascade SAS 1 vs Labo : valeurs <5Pa Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge
34	Plage [V12 : V101] fonctionnelle feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Conformité des valeurs par le calcul suivant : valeur de la cellule « V _x » = « Q _x » - « R _x »
35	Plage [X12 : X101] Température : valeurs de température <15°C ou >25°C Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge
36	Plage [X12 : X101] Température : la valeur est égale à 0 Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Le texte de la cellule est en rouge
37	Impression conforme	B	Les données imprimées sont celles affichées à l'écran
38	En-tête et pied de page conforme	m	L'en-tête comprend la date et l'heure d'impression, et la référence et la version du fichier Le pied de page comprend le numéro de page sous forme « Page x of y »

Annexe C : Enregistrement validation fichier Excel

n°	Test	Crité-rité rité 1	Résultat	C / NC	Commentaires
<i>Exécuter le script à partir du logiciel MCPS et ouvrir le fichier généré :</i>					
1	Feuille « Sheet1 » cachée	m	L'onglet « Sheet1 » n'est pas visible.	C	cf. annexe I
2	Feuille « Sheet1 » accessible	m	Il est possible d'accéder aux données en « décollant » la feuille (fonction Unhide)	C	cf. annexe I
3	Feuille « Sheet1 » protégée	B	Impossibilité de modification des cellules	C	cf. annexe I
4	Feuille « RappportsComptageParticulaire » visible	B	L'onglet « RappportsComptageParticulaire » est visible.	C	cf. annexe I
5	Feuille « RappportsComptageParticulaire » protégée	B	Impossibilité de modification des cellules (sauf « K4 »)	C	cf. annexe I
6	Cellule « K4 » fonctionnelle « RappportsComptageParticulaire »	B	Possibilité de renseigner l'heure de production	C	cf. annexe I
7	Conformité du report des données du formulaire d'édition sur la feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Les données renseignées dans le formulaire d'édition sont reportées et conformes : - Numéro de lot (cellules « C2 » et « O2 ») - Date (cellules « C4 » et « O4 ») - Labo ou ISO-407 (cellules « F2 » et « R2 ») - Opérateur (cellules « K2 » et « X2 »)	C	cf. annexe I et II cf. annexe IV (test ISO 407)
8	Cellule « X4 » fonctionnelle	B	Report de l'heure de production renseignée en « K4 » dans la cellule « X4 »	C	cf. annexe I
9	Conformité des données de comptage particulaire de la feuille « RappportsComptageParticulaire » avec celles de la feuille « Sheet1 »	B	Report des données de comptage particulaire conforme avec la ligne de production concernée (Labo ou ISO-407) en lien avec la provenance des données environnementales à partir de la GTC : - Date [B12 :B101], [I12 :I101] - Heure [C12 :C101], [J12 :J101], [N12 :N101] - Petites particules dénombrées [D12 :D101] - Grosses particules dénombrées [K12 :K101]	C	cf. annexe II et III cf. annexe IV e.t. 3B 30/06/24

m : mineur / B : bloquant

10	Conformité des données de pression de la feuille « RappportsComptageParticulaire » avec celles de la feuille « Sheet1 »	B	Report des données de pression conforme avec la ligne de production concernée (Labo ou ISO-407) en lien avec la provenance des données environnementales à partir de la GTC. Les pressions sont arrondies à l'unité. - Pression SAS 2.1 [O12 :O101] - Pression SAS 2.2 [P12 :P101] - Pression SAS 1 [Q12 :Q101] - Pression labo (NA si ISO-407) [R12 :R101]	C	cf. annexe II et III cf. annexe IV et V 38 30/06/14
11	Conformité des données de température de la feuille « RappportsComptageParticulaire » avec celles de la feuille « Sheet1 »	B	Report des données de température conforme avec la ligne de production concernée (Labo) en lien avec la provenance des données environnementales à partir de la GTC - Température labo (NA si ISO-407) [X12 :X101]	C	cf. annexe VI et III cf. annexe IV et V 38 30/06/14
12	Cellule « C8 » fonctionnelle Feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : valeur de la cellule « C10 » / valeur de la cellule « C9 »	C	cf. annexe II $\frac{375}{2,55} = 123,53$
13	Cellule « C9 » fonctionnelle Feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : 90 (nombre de pied ³ considérés) * 1/35,3147 (volume en m ³ d'1 pied ³)	C	$90 \times \frac{1}{35,3147} = 2,5485$ cf. annexe II
14	Cellule « C10 » fonctionnelle Feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : Somme des particules comptées sur la durée considérée (somme de D12 à D101)	C	cf. annexe II
15	Cellule « J8 » fonctionnelle Feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : valeur de la cellule « J10 » / valeur de la cellule « J9 »	C	$\frac{81}{2,57} = 31,76$ cf. annexe II
16	Cellule « J9 » fonctionnelle Feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : 90 (nombre de pied ³ considérés) * 1/35,3147 (volume en m ³ d'1 pied ³)	C	cf. annexe II et test 13
17	Cellule « J10 » fonctionnelle Feuille « RappportsComptageParticulaire »	B	Conformité de la valeur par le calcul suivant : Somme des particules comptées sur la durée considérée (somme de K12 à K101)	C	cf. annexe II

18	Plage [D12:D101] : présence de particules au-delà des seuils définis (10/20/100 part/pied ³) Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules sont colorées en jaune/orange/rouge selon le seuil dépassé	C	cf. annexe II
19	Cellule « C8 » : présence de particules au-delà des seuils définis (72/360/3520 part/m ³) Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	La cellule est colorée en jaune/orange/rouge selon le seuil dépassé	C	cf. annexe II
20	Plage [K12:K101] : présence de particules au-delà du seuil réglementaire (1 part/pied ³) Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules sont colorées en rouge si le seuil est dépassé	C	cf. annexe II
21	Cellule « J8 » : présence de particules au-delà des seuils définis (2/5/20 part/m ³) Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	La cellule est colorée en jaune/orange/rouge selon le seuil dépassé	C	cf. annexe II
22	Plage [O12 : O101] Pression SAS 2.1 : valeurs de pressions <10Pa ou >20Pa Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge	C	cf. annexe II
23	Plage [P12 : P101] Pression SAS 2.2 : valeurs de pressions <30Pa ou >50Pa Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge	C	cf. annexe II
24	Plage [Q12 : Q101] Pression SAS 1 : valeurs de pressions <60Pa ou >70Pa Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge	C	cf. annexe II
25	Plage [R12 : R101] Pression Labo : valeurs de pressions <30Pa ou >55Pa Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge	C	cf. annexe II
26	Plage [O12 :R101] Pressions en ZAC : la valeur est égale à 0 Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Le texte de la cellule est en rouge	C	cf. annexe II
27	Plage [S12 : S101] cascade SAS 2.1 vs couloir : valeurs <10Pa Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge	C	cf. annexe II

28	Plage [S12 : S101] fonctionnelle feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Conformité des valeurs par le calcul suivant : valeur de la cellule « Sx » = « OX » - 0	C	cf. annexe II AS-O = 13 <small>en division</small>
29	Plage [T12 : T101] cascade SAS 2.2 vs SAS 2.1 : valeurs <10Pa « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge	C	cf. annexe II 24-15 = 9 <small>en division</small>
30	Plage [T12 : T101] fonctionnelle feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Conformité des valeurs par le calcul suivant : valeur de la cellule « Tx » = « Px » - « OX »	C	cf. annexe II 23-15 = 10 <small>en division</small>
31	Plage [U12 : U101] cascade SAS 1 vs SAS 2.2 : valeurs <10Pa Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge	C	cf. annexe II
32	Plage [U12 : U101] fonctionnelle feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Conformité des valeurs par le calcul suivant : valeur de la cellule « Ux » = « Qx » - « Px »	C	cf. annexe II 25-24 = 12 <small>en division</small>
33	Plage [V12 : V101] cascade SAS 1 vs Labo : valeurs <5Pa Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge	C	cf. annexe II
34	Plage [V12 : V101] fonctionnelle feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Conformité des valeurs par le calcul suivant : valeur de la cellule « Vx » = « Qx » - « Rx »	C	cf. annexe II : 35-29 = 6 <small>en division</small> NA si : 50-407 cf. annexe IV
35	Plage [X12 : X101] Température : valeurs de température <15°C ou >25°C Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Les cellules concernées sont colorées en rouge	C	cf. annexe II
36	Plage [X12 : X101] Température : la valeur est égale à 0 Feuille « RappportsComptageParticulaire »	m	Le texte de la cellule est en rouge	C	cf. annexe II
37	Impression conforme	B	Les données imprimées sont celles affichées à l'écran	C	cf. annexe I et III
38	En-tête et pied de page conforme	m	L'en-tête comprend la date et l'heure d'impression, et la référence et la version du fichier Le pied de page comprend le numéro de page sous forme « Page x of y »	C	cf. annexe II

RESULTAT :

C NC	NC relevés :
	- m (mineur) = ..0.....
	- B (bloquant) = ..0.....
	DTA ouverte ? ..N/A.....
	NC ouverte ? ..N/A.....

Commentaires :

17:01 - 17:10 : Sheet 1 a été déprotégée, à l'aide d'un code confidentiel, afin de simuler toutes les situations, nécessaire pour validation.

sans contrôle NH-W.
NH albat.

Le numéro des tests est indiqué sur les annexes correspondantes.

Dans l'annexe IV, Labo 1 a été remplacé par ISO-407 sur sheet 1 pour vérifier que N/A apparaît correctement.

BB 29/06/21

sans contrôle NH-W.
NH albat.

L'annexe V représente les données brutes obtenues directement de MCPS

BB 30/06/21

Approbation AQ :

N.HUNBERT

Date de l'approbation :

01/07/21

Annexe I

BB 29/06/21

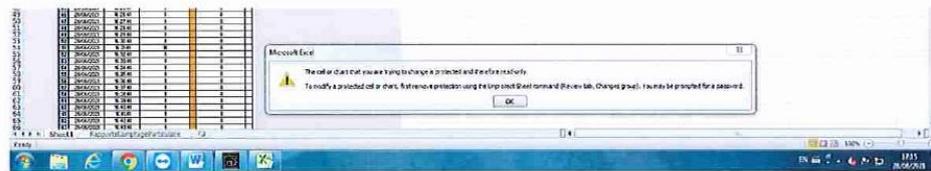
ENR-901-003 ANNEXE I

28/06/2021

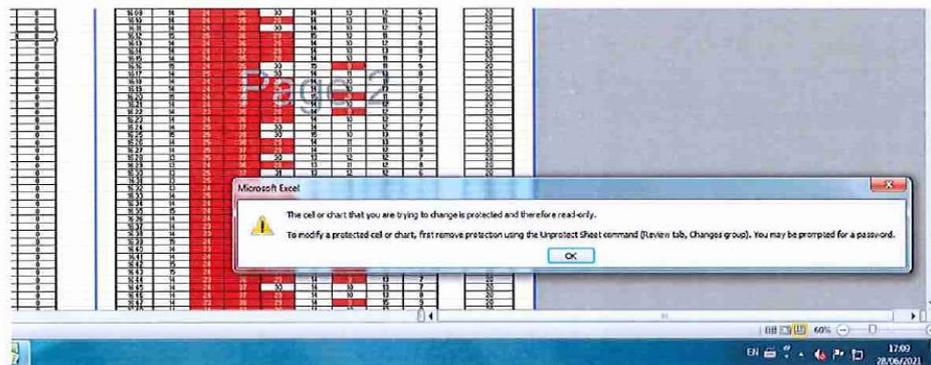
Tests 1 ; 2 ; 4



Test 3



Test 5



Page 1/3
BB 29/06/21

3B 29/06/21

Tests 6 ; 8

heure de production : 15:41 date : 28/06/2021 Visa heure de production : 15:41

Défecteur M2 (R 5µm)		
TOTAL	>30	part/m ³
Volume	2.55	m ³
Particules	>76	part
date	heure	part/piéq ³
28/06/2021	15:41	0
28/06/2021	15:42	0
28/06/2021	15:43	0
28/06/2021	15:44	0
28/06/2021	15:45	0
28/06/2021	15:46	0
28/06/2021	15:47	0
28/06/2021	15:48	0
28/06/2021	15:49	0
28/06/2021	15:50	0
28/06/2021	15:51	0
28/06/2021	15:52	0
28/06/2021	15:53	0
28/06/2021	15:54	0
28/06/2021	15:55	0
28/06/2021	15:56	0
28/06/2021	15:57	0
28/06/2021	15:58	0
28/06/2021	15:59	0
28/06/2021	16:00	0
28/06/2021	16:01	0
28/06/2021	16:02	0
28/06/2021	16:03	0
28/06/2021	16:04	0
28/06/2021	16:05	0
28/06/2021	16:06	0
28/06/2021	16:07	0
28/06/2021	16:08	0
28/06/2021	16:09	0
28/06/2021	16:10	0
28/06/2021	16:11	0
28/06/2021	16:12	0
28/06/2021	16:13	0
28/06/2021	16:14	0
28/06/2021	16:15	0
28/06/2021	16:16	0
28/06/2021	16:17	0
28/06/2021	16:18	0
28/06/2021	16:19	0
28/06/2021	16:20	0
28/06/2021	16:21	0

heure	Pressions				Cascades				Températures C/INC
	C/INC SAS 2.1 >10 / >20Pa	C/INC SAS 2.2 >30 / >50Pa	C/INC SAS 1 >40 / >70Pa	C/INC SAS 1 L. Chaud >55Pa	C/INC SAS 2.1 >10Pa	C/INC SAS 2.2 >10Pa	C/INC SAS 1 L. Chaud >5Pa		
15:41	13	25	37	30	13	12	12	7	20
15:42	13	25	36	30	13	12	11	6	20
15:43	12	24	35	29	12	12	11	6	20
15:44	16	38	38	30	16	10	12	8	20
15:45	15	26	36	30	15	10	12	6	20
15:46	13	24	36	29	13	11	12	7	20
15:47	12	23	34	29	12	11	11	5	20
15:48	14	25	37	29	14	11	12	8	20
15:49	14	25	38	30	14	11	13	8	20
15:50	13	24	36	29	13	11	12	8	20
15:51	14	25	38	30	14	11	13	8	20
15:52	13	23	35	28	13	10	12	7	20
15:53	13	24	35	29	13	11	11	6	20
15:54	14	25	35	29	14	10	12	6	20
15:55	14	24	36	29	14	10	12	7	20
15:56	14	25	37	29	14	11	12	8	20
15:57	13	24	36	30	13	11	12	6	20
15:58	14	24	36	29	14	10	12	7	20
15:59	12	23	35	28	12	11	12	7	20
16:00	14	25	37	30	14	11	12	7	20
16:01	14	24	35	28	14	10	11	7	20
16:02	13	24	36	29	13	11	12	7	20
16:03	14	25	36	29	14	11	11	7	20
16:04	14	24	35	29	14	10	11	6	20
16:05	13	23	34	27	13	10	11	7	20
16:06	14	24	36	29	14	10	12	7	20
16:07	13	23	36	27	13	10	13	9	20
16:08	14	24	37	30	14	10	13	7	20
16:09	14	24	36	30	14	10	12	6	20
16:10	14	24	35	28	14	10	11	7	20
16:11	14	24	36	30	14	10	12	6	20
16:12	15	25	36	29	15	10	11	7	20
16:13	14	24	36	28	14	10	12	8	20
16:14	14	24	37	29	14	10	13	8	20
16:15	14	24	35	28	14	10	11	7	20
16:16	15	24	35	30	15	9	11	5	20
16:17	14	25	38	30	14	11	13	8	20
16:18	14	24	38	28	14	10	11	7	20
16:19	14	24	37	29	14	10	13	8	20
16:20	15	24	38	29	15	9	11	6	20
16:21	14	24	38	28	14	10	12	8	20

Test 7

Formulaire d'édition

Informations d'édition
 Nom : bb
 N° de lot : valid99cn280621

Détection du labo
 Labo 1 Labo 2

Heure du début
 Date : 28/06/2021
 Heure : 15:41:00

Seuil particules 0,5µm Pression SAS 2.2 Pression Labo 1 Seuil hygrométrie %
 S1 : 0 Bas : 20 Haut : 30 Haut : 30 Haut : 15
 S2 : 100 Haut : 30

Seuil particules 5µm Pression SAS 2.1 Pression Labo 2 Seuil température °C
 S1 : 0 Bas : 10 Haut : 20 Haut : 30 Haut : 18
 S2 : 1 Haut : 20

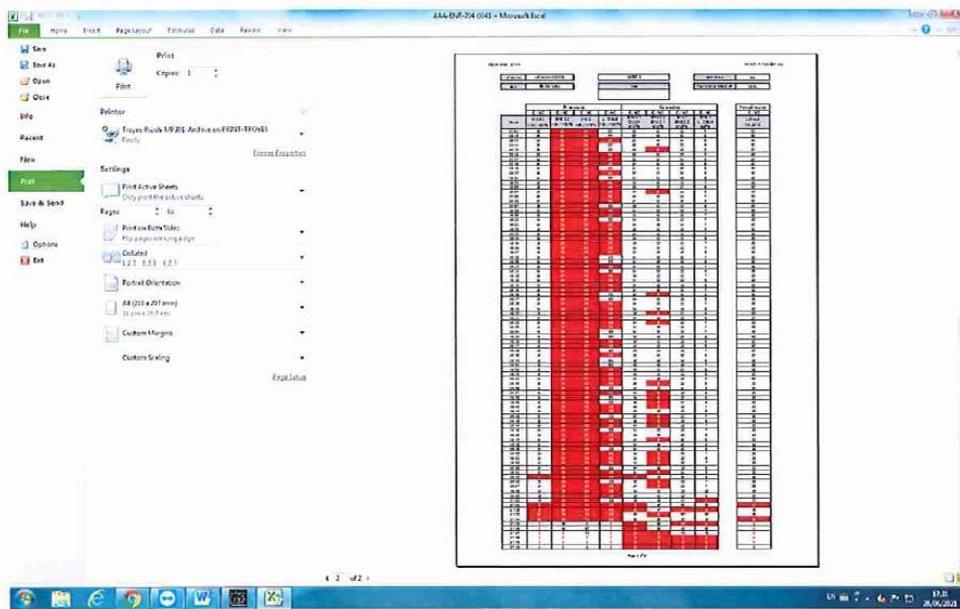
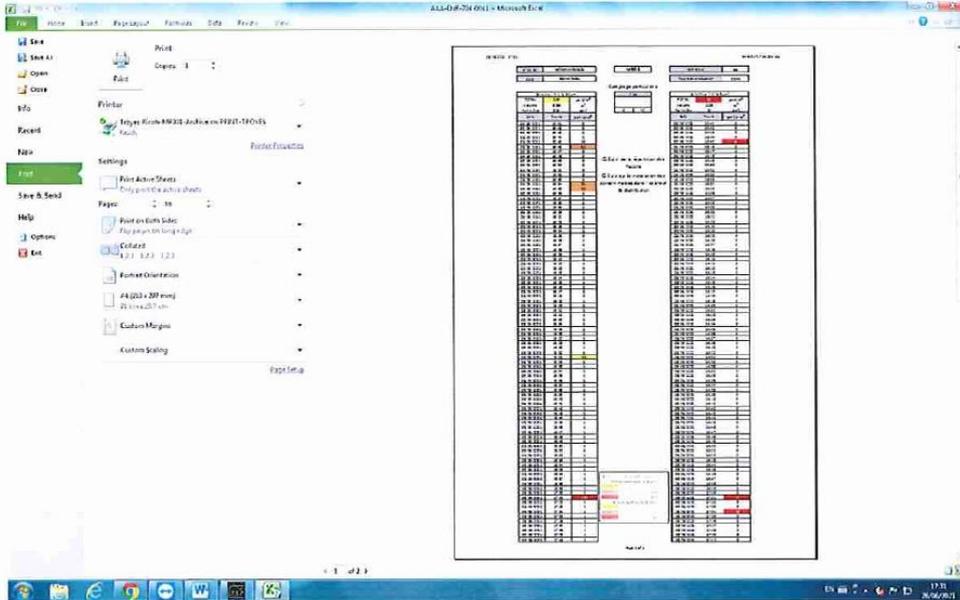
Pression SAS 1
 Bas : 30
 Haut : 40

OK Cancel

Page 2/3
3B 29/06/21

BB 23/06/21

Test 37 :



Page 3/3
BB 23/06/21

Annexe II

28/06/2021 17:33

Annexe II

BB 23/06/21

AAA-ENR-704-004.xls

n° de lot	validation280621	LABO 1	opérateur	bb
date	28/06/2021		heure de production	15:41

Détecteur M1 (≥ 0,5µm)		
TOTAL	122 124	part/m ³
Volume	2.55	m ³
Particules	315	part
date	heure	part/pied ³
28/06/2021	15:41	0
28/06/2021	15:42	0
28/06/2021	15:43	0
28/06/2021	15:44	0
28/06/2021	15:45	10
28/06/2021	15:46	61
28/06/2021	15:47	0
28/06/2021	15:48	0
28/06/2021	15:49	0
28/06/2021	15:50	0
28/06/2021	15:51	0
28/06/2021	15:52	0
28/06/2021	15:53	1
28/06/2021	15:54	21
28/06/2021	15:55	21
28/06/2021	15:56	1
28/06/2021	15:57	1
28/06/2021	15:58	1
28/06/2021	15:59	1
28/06/2021	16:00	1
28/06/2021	16:01	1
28/06/2021	16:02	1
28/06/2021	16:03	1
28/06/2021	16:04	1
28/06/2021	16:05	1
28/06/2021	16:06	1
28/06/2021	16:07	1
28/06/2021	16:08	1
28/06/2021	16:09	1
28/06/2021	16:10	1
28/06/2021	16:11	1
28/06/2021	16:12	1
28/06/2021	16:13	1
28/06/2021	16:14	1
28/06/2021	16:15	1
28/06/2021	16:16	1
28/06/2021	16:17	1
28/06/2021	16:18	1
28/06/2021	16:19	1
28/06/2021	16:20	1
28/06/2021	16:21	1
28/06/2021	16:22	1
28/06/2021	16:23	1
28/06/2021	16:24	1
28/06/2021	16:25	1
28/06/2021	16:26	1
28/06/2021	16:27	1
28/06/2021	16:28	1
28/06/2021	16:29	1
28/06/2021	16:30	1
28/06/2021	16:31	18
28/06/2021	16:32	1
28/06/2021	16:33	1
28/06/2021	16:34	1
28/06/2021	16:35	1
28/06/2021	16:36	1
28/06/2021	16:37	1
28/06/2021	16:38	1
28/06/2021	16:39	1
28/06/2021	16:40	1
28/06/2021	16:41	1
28/06/2021	16:42	1
28/06/2021	16:43	1
28/06/2021	16:44	1
28/06/2021	16:45	1
28/06/2021	16:46	1
28/06/2021	16:47	1
28/06/2021	16:48	1
28/06/2021	16:49	1
28/06/2021	16:50	1
28/06/2021	16:51	1
28/06/2021	16:52	1
28/06/2021	16:53	1
28/06/2021	16:54	1
28/06/2021	16:55	1
28/06/2021	16:56	1
28/06/2021	16:57	1
28/06/2021	16:58	1
28/06/2021	16:59	1
28/06/2021	17:00	1
28/06/2021	17:01	110
28/06/2021	17:02	1
28/06/2021	17:03	1
28/06/2021	17:04	1
28/06/2021	17:05	1
28/06/2021	17:06	1
28/06/2021	17:07	1
28/06/2021	17:08	1
28/06/2021	17:09	1
28/06/2021	17:10	1

Comptage particulaire

Visa	
C	NC

- Suivi de la répartition des flacons
- Suivi après installation des consommables dans l'isolateur de distribution

Détecteur M2 (≥ 5µm)		
TOTAL	32	part/m ³
Volume	2.55	m ³
Particules	81	part
date	heure	part/pied ³
28/06/2021	15:41	0
28/06/2021	15:42	0
28/06/2021	15:43	0
28/06/2021	15:44	0
28/06/2021	15:45	0
28/06/2021	15:46	0
28/06/2021	15:47	0
28/06/2021	15:48	0
28/06/2021	15:49	0
28/06/2021	15:50	0
28/06/2021	15:51	0
28/06/2021	15:52	0
28/06/2021	15:53	0
28/06/2021	15:54	0
28/06/2021	15:55	0
28/06/2021	15:56	0
28/06/2021	15:57	0
28/06/2021	15:58	0
28/06/2021	15:59	0
28/06/2021	16:00	0
28/06/2021	16:01	0
28/06/2021	16:02	0
28/06/2021	16:03	0
28/06/2021	16:04	0
28/06/2021	16:05	0
28/06/2021	16:06	0
28/06/2021	16:07	0
28/06/2021	16:08	0
28/06/2021	16:09	0
28/06/2021	16:10	0
28/06/2021	16:11	0
28/06/2021	16:12	0
28/06/2021	16:13	0
28/06/2021	16:14	0
28/06/2021	16:15	0
28/06/2021	16:16	0
28/06/2021	16:17	0
28/06/2021	16:18	0
28/06/2021	16:19	0
28/06/2021	16:20	0
28/06/2021	16:21	0
28/06/2021	16:22	0
28/06/2021	16:23	0
28/06/2021	16:24	0
28/06/2021	16:25	0
28/06/2021	16:26	0
28/06/2021	16:27	0
28/06/2021	16:28	0
28/06/2021	16:29	0
28/06/2021	16:30	0
28/06/2021	16:31	0
28/06/2021	16:32	0
28/06/2021	16:33	0
28/06/2021	16:34	0
28/06/2021	16:35	0
28/06/2021	16:36	0
28/06/2021	16:37	0
28/06/2021	16:38	0
28/06/2021	16:39	0
28/06/2021	16:40	0
28/06/2021	16:41	0
28/06/2021	16:42	0
28/06/2021	16:43	0
28/06/2021	16:44	0
28/06/2021	16:45	0
28/06/2021	16:46	0
28/06/2021	16:47	0
28/06/2021	16:48	0
28/06/2021	16:49	0
28/06/2021	16:50	0
28/06/2021	16:51	0
28/06/2021	16:52	0
28/06/2021	16:53	0
28/06/2021	16:54	0
28/06/2021	16:55	0
28/06/2021	16:56	0
28/06/2021	16:57	0
28/06/2021	16:58	0
28/06/2021	16:59	0
28/06/2021	17:00	0
28/06/2021	17:01	1
28/06/2021	17:02	0
28/06/2021	17:03	0
28/06/2021	17:04	76
28/06/2021	17:05	0
28/06/2021	17:06	0
28/06/2021	17:07	0
28/06/2021	17:08	0
28/06/2021	17:09	0
28/06/2021	17:10	0

Seuils	part/pied ³	part/m ³
Petites particules (0,5 µm)		
alerte	10	72
action	20	360
réglem.	100	3520
Grosses particules (5 µm)		
alerte	2	
action	5	
réglem.	1	20

BB 28/06/21

7

n° de lot	validation280621
date	28/06/2021

LABO 1
Visa

opérateur	bb
heure de production	15:41

heure	Pressions				Cascades				Températures C / NC L. Chaud (15-25°C)
	C / NC SAS 2.1 +10 / +20Pa	C / NC SAS 2.2 +30 / +50Pa	C / NC SAS 1 +60 / +70Pa	C / NC L. Chaud +30 / +55Pa	C / NC SAS 2.1 Coulour ≥10Pa	C / NC SAS 2.1 ≥10Pa	C / NC SAS 2.2 ≥10Pa	C / NC SAS 1 L. Chaud ≥5Pa	
15:41	13	25	37	30	13	12	12	7	20
15:42	13	25	36	30	13	12	11	6	20
15:43	12	24	35	29	12	12	11	6	20
15:44	16	26	38	30	16	10	12	8	20
15:45	15	24	36	30	15	9	12	6	20
15:46	13	24	36	29	13	11	12	7	20
15:47	12	23	34	29	12	11	11	5	20
15:48	14	25	37	29	14	11	12	8	20
15:49	14	25	38	30	14	11	13	8	20
15:50	13	24	36	28	13	11	12	8	20
15:51	14	25	38	30	14	11	13	8	20
15:52	13	23	35	28	13	10	12	7	20
15:53	13	24	35	29	13	11	11	6	20
15:54	14	23	35	29	14	9	12	6	20
15:55	14	24	36	29	14	10	12	7	20
15:56	14	25	37	29	14	11	12	8	20
15:57	13	24	36	30	13	11	12	6	20
15:58	14	24	36	29	14	10	12	7	20
15:59	12	23	35	28	12	11	12	7	20
16:00	14	25	37	30	14	11	12	7	20
16:01	14	24	35	28	14	10	11	7	20
16:02	13	24	36	29	13	11	12	7	20
16:03	14	25	36	29	14	11	11	7	20
16:04	14	24	35	29	14	10	11	6	20
16:05	13	23	34	27	13	10	11	7	20
16:06	14	24	36	29	14	10	12	7	20
16:07	13	23	36	27	13	10	13	9	20
16:08	14	24	37	30	14	10	13	7	20
16:09	14	24	36	30	14	10	12	6	20
16:10	14	24	35	28	14	10	11	7	20
16:11	14	24	36	30	14	10	12	6	20
16:12	15	25	36	29	15	10	11	7	20
16:13	14	24	36	28	14	10	12	8	20
16:14	14	24	37	29	14	10	13	8	20
16:15	14	24	35	28	14	10	11	7	20
16:16	15	24	35	30	15	9	11	5	20
16:17	14	25	38	30	14	11	13	8	20
16:18	14	24	35	28	14	10	11	7	20
16:19	14	24	37	29	14	10	13	8	20
16:20	15	24	35	29	15	9	11	6	20
16:21	14	24	36	28	14	10	12	8	20
16:22	14	23	35	28	14	9	12	7	20
16:23	14	24	36	29	14	10	12	7	20
16:24	14	25	37	30	14	11	12	7	20
16:25	15	25	38	30	15	10	13	8	20
16:26	14	25	38	29	14	11	13	9	20
16:27	14	25	37	29	14	11	12	8	20
16:28	13	25	37	30	13	12	12	7	20
16:29	13	24	36	28	13	11	12	8	20
16:30	13	25	37	31	13	12	12	6	20
16:31	13	25	38	31	13	12	13	7	20
16:32	13	24	35	29	13	11	11	6	20
16:33	14	25	37	29	14	11	12	8	20
16:34	14	24	37	28	14	10	13	9	20
16:35	15	24	37	29	15	9	13	8	20
16:36	14	24	38	30	14	10	14	8	20
16:37	14	23	36	28	14	9	13	8	20
16:38	14	23	36	31	14	9	13	5	20
16:39	15	24	38	30	15	9	14	8	20
16:40	14	23	36	29	14	9	13	7	20
16:41	14	24	36	28	14	10	12	8	20
16:42	15	24	37	30	15	9	13	7	20
16:43	15	24	37	29	15	9	13	8	20
16:44	14	23	36	29	14	9	13	7	20
16:45	14	24	37	30	14	10	13	7	20
16:46	14	24	37	29	14	10	13	8	20
16:47	14	23	38	29	14	9	15	9	20
16:48	14	24	37	29	14	10	13	8	20
16:49	14	25	38	30	14	11	13	8	20
16:50	14	23	36	29	14	9	13	7	20
16:51	14	23	36	26	14	9	13	8	20
16:52	14	23	36	29	14	9	13	7	20
16:53	14	24	37	31	14	10	13	6	20
16:54	14	23	37	29	14	9	14	8	20
16:55	14	16	32	24	14	12	16	8	20
16:56	15	24	37	30	15	9	13	7	20
16:57	14	23	36	29	14	9	13	7	20
16:58	14	25	38	28	14	11	13	10	20
16:59	13	24	37	29	13	11	13	8	20
17:00	13	23	34	32	13	10	11	2	20
17:01	8	25	55	25	8	17	30	14	25
17:02	8	55	55	60	8	47	0	-5	15
17:03	25	25	75	25	25	0	50	50	25
17:04	25	55	75	60	25	30	20	15	26
17:05	0	-30	0	0	0	30	-30	0	0
17:06	0	50	60	0	0	50	10	60	0
17:07	0	0	70	0	0	0	70	0	0
17:08	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17:09	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17:10	0	0	0	0	0	0	0	0	0

9

10

11

Annexe III

Annexe III

BB 29/06/21

Opérateur:		bb		N° de lot:		Particules validation 280621		Labo sélectionné:		LABO 1	
	Date	Heure	Détecteur M1 ≥ 0,5µm	Détecteur M2 ≥ 5µm							
1	28/06/2021	15:41:41	0	0							
2	28/06/2021	15:42:41	0	0							
3	28/06/2021	15:43:41	0	0							
4	28/06/2021	15:44:41	0	0							
5	28/06/2021	15:45:41	10	4							
6	28/06/2021	15:46:41	61	0							
7	28/06/2021	15:47:41	0	0							
8	28/06/2021	15:48:41	0	0							
9	28/06/2021	15:49:41	0	0							
10	28/06/2021	15:50:41	0	0							
11	28/06/2021	15:51:41	0	0							
12	28/06/2021	15:52:41	0	0							
13	28/06/2021	15:53:41	1	0							
14	28/06/2021	15:54:41	21	0							
15	28/06/2021	15:55:41	21	0							
16	28/06/2021	15:56:41	1	0							
17	28/06/2021	15:57:41	1	0							
18	28/06/2021	15:58:41	1	0							
19	28/06/2021	15:59:41	1	0							
20	28/06/2021	16:00:41	1	0							
21	28/06/2021	16:01:41	1	0							
22	28/06/2021	16:02:41	1	0							
23	28/06/2021	16:03:41	1	0							
24	28/06/2021	16:04:41	1	0							
25	28/06/2021	16:05:41	1	0							
26	28/06/2021	16:06:41	1	0							
27	28/06/2021	16:07:41	1	0							
28	28/06/2021	16:08:41	1	0							
29	28/06/2021	16:09:41	1	0							
30	28/06/2021	16:10:41	1	0							
31	28/06/2021	16:11:41	1	0							
32	28/06/2021	16:12:41	1	0							
33	28/06/2021	16:13:41	1	0							
34	28/06/2021	16:14:41	1	0							
35	28/06/2021	16:15:41	1	0							
36	28/06/2021	16:16:41	1	0							
37	28/06/2021	16:17:41	1	0							
38	28/06/2021	16:18:41	1	0							
39	28/06/2021	16:19:41	1	0							
40	28/06/2021	16:20:41	1	0							
41	28/06/2021	16:21:41	1	0							
42	28/06/2021	16:22:41	1	0							
43	28/06/2021	16:23:41	1	0							
44	28/06/2021	16:24:41	1	0							
45	28/06/2021	16:25:41	1	0							
46	28/06/2021	16:26:41	1	0							
47	28/06/2021	16:27:41	1	0							
48	28/06/2021	16:28:41	1	0							
49	28/06/2021	16:29:41	1	0							
50	28/06/2021	16:30:41	1	0							
51	28/06/2021	16:31:41	18	0							
52	28/06/2021	16:32:41	1	0							
53	28/06/2021	16:33:41	1	0							
54	28/06/2021	16:34:41	1	0							
55	28/06/2021	16:35:41	1	0							
56	28/06/2021	16:36:41	1	0							
57	28/06/2021	16:37:41	1	0							
58	28/06/2021	16:38:41	1	0							
59	28/06/2021	16:39:41	1	0							
60	28/06/2021	16:40:41	1	0							
61	28/06/2021	16:41:41	1	0							
62	28/06/2021	16:42:41	1	0							
63	28/06/2021	16:43:41	1	0							
64	28/06/2021	16:44:41	1	0							
65	28/06/2021	16:45:41	1	0							
66	28/06/2021	16:46:41	1	0							
67	28/06/2021	16:47:41	1	0							
68	28/06/2021	16:48:41	1	0							
69	28/06/2021	16:49:41	1	0							
70	28/06/2021	16:50:41	1	0							
71	28/06/2021	16:51:41	1	0							
72	28/06/2021	16:52:41	1	0							
73	28/06/2021	16:53:41	1	0							
74	28/06/2021	16:54:41	1	0							
75	28/06/2021	16:55:41	1	0							
76	28/06/2021	16:56:41	1	0							
77	28/06/2021	16:57:41	1	0							
78	28/06/2021	16:58:41	1	0							
79	28/06/2021	16:59:41	1	0							
80	28/06/2021	17:00:41	1	0							
81	28/06/2021	17:01:41	110	1							
82	28/06/2021	17:02:41	1	0							
83	28/06/2021	17:03:41	1	0							
84	28/06/2021	17:04:41	1	76							
85	28/06/2021	17:05:41	1	0							
86	28/06/2021	17:06:41	1	0							
87	28/06/2021	17:07:41	1	0							
88	28/06/2021	17:08:41	1	0							
89	28/06/2021	17:09:41	1	0							
90	28/06/2021	17:10:41	1	0							

Total
Détecteur M1
315

Total
Détecteur M2
81

9

Page 113
BB 29/06/21

BB 29/06/21

Pressions Labo Chaud, SAS 1, SAS 2.2, SAS 2.1						
Opérateur:	N° de lot:		Labo sélectionné:			
	Date	Heure	SAS 2.1 (+10;+20Pa)	SAS 2.2 (+30;+50Pa)	SAS 1 (+60;+70Pa)	L.chaud (+30;+55Pa)
1	28/06/2021	15:41:41	13.48	25.18	36.55	29.71
2	28/06/2021	15:42:41	13.09	24.51	36.40	29.84
3	28/06/2021	15:43:41	12.22	24.23	35.13	28.71
4	28/06/2021	15:44:41	15.93	26.08	38.16	30.31
5	28/06/2021	15:45:41	14.50	24.18	36.37	29.75
6	28/06/2021	15:46:41	13.45	23.65	35.98	29.17
7	28/06/2021	15:47:41	12.48	22.63	33.76	29.21
8	28/06/2021	15:48:41	14.10	24.66	37.04	29.24
9	28/06/2021	15:49:41	14.06	25.39	38.13	29.59
10	28/06/2021	15:50:41	13.47	24.31	36.28	28.47
11	28/06/2021	15:51:41	14.03	25.05	37.72	29.54
12	28/06/2021	15:52:41	12.96	22.93	35.24	28.34
13	28/06/2021	15:53:41	13.41	23.75	35.40	29.25
14	28/06/2021	15:54:41	13.60	23.49	34.63	28.62
15	28/06/2021	15:55:41	13.59	23.97	36.23	29.35
16	28/06/2021	15:56:41	14.21	24.98	36.82	28.94
17	28/06/2021	15:57:41	13.14	23.81	35.51	29.70
18	28/06/2021	15:58:41	13.56	23.84	35.85	28.66
19	28/06/2021	15:59:41	12.42	22.93	35.44	28.02
20	28/06/2021	16:00:41	13.95	24.89	36.59	29.53
21	28/06/2021	16:01:41	13.88	24.15	35.46	27.94
22	28/06/2021	16:02:41	13.01	23.65	35.99	28.63
23	28/06/2021	16:03:41	14.06	24.63	35.79	29.41
24	28/06/2021	16:04:41	14.01	24.40	35.17	28.72
25	28/06/2021	16:05:41	12.70	22.60	34.37	27.16
26	28/06/2021	16:06:41	13.66	24.33	35.79	29.15
27	28/06/2021	16:07:41	13.48	23.07	36.25	27.36
28	28/06/2021	16:08:41	14.25	23.98	37.12	29.62
29	28/06/2021	16:09:41	14.21	24.42	36.25	29.71
30	28/06/2021	16:10:41	13.75	23.84	35.46	27.68
31	28/06/2021	16:11:41	14.24	23.97	35.88	30.21
32	28/06/2021	16:12:41	14.72	24.75	36.20	28.87
33	28/06/2021	16:13:41	13.95	23.82	36.49	27.93
34	28/06/2021	16:14:41	14.07	24.37	36.88	28.64
35	28/06/2021	16:15:41	14.21	23.54	35.34	28.15
36	28/06/2021	16:16:41	14.97	24.42	35.13	29.50
37	28/06/2021	16:17:41	14.27	24.55	38.20	30.31
38	28/06/2021	16:18:41	14.43	24.27	35.39	28.46
39	28/06/2021	16:19:41	13.90	24.33	36.52	29.45
40	28/06/2021	16:20:41	14.51	24.15	35.22	29.27
41	28/06/2021	16:21:41	13.88	23.76	35.66	27.89
42	28/06/2021	16:22:41	13.53	23.28	34.77	27.71
43	28/06/2021	16:23:41	14.02	23.79	36.25	28.66
44	28/06/2021	16:24:41	14.41	24.76	37.27	29.51
45	28/06/2021	16:25:41	14.84	25.45	37.84	30.07
46	28/06/2021	16:26:41	13.95	24.89	37.70	29.45
47	28/06/2021	16:27:41	13.54	25.02	36.84	28.64
48	28/06/2021	16:28:41	13.42	24.82	36.97	30.22
49	28/06/2021	16:29:41	12.85	24.08	36.43	28.26
50	28/06/2021	16:30:41	12.85	24.76	36.95	31.39
51	28/06/2021	16:31:41	13.41	24.98	38.41	30.62
52	28/06/2021	16:32:41	13.15	23.99	35.16	28.96
53	28/06/2021	16:33:41	13.75	24.60	37.21	29.18
54	28/06/2021	16:34:41	14.35	23.65	36.84	28.29
55	28/06/2021	16:35:41	14.58	23.52	36.83	29.31
56	28/06/2021	16:36:41	14.49	23.60	37.83	29.97
57	28/06/2021	16:37:41	13.90	22.77	36.27	28.49
58	28/06/2021	16:38:41	14.04	23.15	35.61	30.77
59	28/06/2021	16:39:41	14.65	24.13	37.55	30.09
60	28/06/2021	16:40:41	14.05	23.21	35.54	28.96
61	28/06/2021	16:41:41	14.35	23.68	36.14	28.12
62	28/06/2021	16:42:41	14.59	23.97	36.63	30.30
63	28/06/2021	16:43:41	14.53	23.76	36.89	29.08
64	28/06/2021	16:44:41	14.01	23.06	36.15	28.72
65	28/06/2021	16:45:41	14.22	23.95	36.64	29.80
66	28/06/2021	16:46:41	14.26	23.50	37.12	29.03
67	28/06/2021	16:47:41	13.74	22.94	37.71	29.29
68	28/06/2021	16:48:41	14.44	24.05	37.30	29.24
69	28/06/2021	16:49:41	14.43	24.66	38.04	29.52
70	28/06/2021	16:50:41	14.48	23.38	36.18	29.01
71	28/06/2021	16:51:41	14.20	22.86	35.85	28.05
72	28/06/2021	16:52:41	13.65	23.18	35.98	29.21
73	28/06/2021	16:53:41	14.48	24.07	37.40	31.38
74	28/06/2021	16:54:41	14.36	23.37	36.70	29.11
75	28/06/2021	16:55:41	3.61	16.34	31.86	24.07
76	28/06/2021	16:56:41	14.77	24.36	37.34	29.60
77	28/06/2021	16:57:41	13.54	23.47	35.77	28.61
78	28/06/2021	16:58:41	13.98	24.69	37.51	27.94
79	28/06/2021	16:59:41	13.48	24.43	37.47	28.73
80	28/06/2021	17:00:41	12.94	22.87	33.77	31.53
81	28/06/2021	17:01:41	8.00	25.00	55.00	25.00
82	28/06/2021	17:02:41	8.00	55.00	55.00	60.00
83	28/06/2021	17:03:41	25.00	25.00	75.00	25.00
84	28/06/2021	17:04:41	25.00	55.00	75.00	60.00
85	28/06/2021	17:05:41	0.00	30.00	0.00	0.00
86	28/06/2021	17:06:41	0.00	50.00	60.00	0.00
87	28/06/2021	17:07:41	0.00	0.00	70.00	0.00
88	28/06/2021	17:08:41	0.00	0.00	0.00	0.00
89	28/06/2021	17:09:41				
90	28/06/2021	17:10:41				

bj

validation280621

LABO 1

10

Page 2/3
BB 29/06/21

BB 28/06/21

Températures et hygrométrie				
Opérateur:	Date	Heure	Température	Hygrométrie
			N° de lot:	Labo sélectionné:
1	28/06/2021	15:41:41	20	77.0
2	28/06/2021	15:42:41	20	78.1
3	28/06/2021	15:43:41	20	78.7
4	28/06/2021	15:44:41	20	79.1
5	28/06/2021	15:45:41	20	79.3
6	28/06/2021	15:46:41	20	79.6
7	28/06/2021	15:47:41	20	79.6
8	28/06/2021	15:48:41	20	79.5
9	28/06/2021	15:49:41	20	79.2
10	28/06/2021	15:50:41	20	79.2
11	28/06/2021	15:51:41	20	79.1
12	28/06/2021	15:52:41	20	79.1
13	28/06/2021	15:53:41	20	78.7
14	28/06/2021	15:54:41	20	78.5
15	28/06/2021	15:55:41	20	78.3
16	28/06/2021	15:56:41	20	78.3
17	28/06/2021	15:57:41	20	78.2
18	28/06/2021	15:58:41	20	78.3
19	28/06/2021	15:59:41	20	78.5
20	28/06/2021	16:00:41	20	78.3
21	28/06/2021	16:01:41	20	78.1
22	28/06/2021	16:02:41	20	78.1
23	28/06/2021	16:03:41	20	77.9
24	28/06/2021	16:04:41	20	77.6
25	28/06/2021	16:05:41	20	77.7
26	28/06/2021	16:06:41	20	77.6
27	28/06/2021	16:07:41	20	77.6
28	28/06/2021	16:08:41	20	77.6
29	28/06/2021	16:09:41	20	77.6
30	28/06/2021	16:10:41	20	77.8
31	28/06/2021	16:11:41	20	77.7
32	28/06/2021	16:12:41	20	77.0
33	28/06/2021	16:13:41	20	76.4
34	28/06/2021	16:14:41	20	75.9
35	28/06/2021	16:15:41	20	75.2
36	28/06/2021	16:16:41	20	74.4
37	28/06/2021	16:17:41	20	73.7
38	28/06/2021	16:18:41	20	73.1
39	28/06/2021	16:19:41	20	72.5
40	28/06/2021	16:20:41	20	72.0
41	28/06/2021	16:21:41	20	72.6
42	28/06/2021	16:22:41	20	73.4
43	28/06/2021	16:23:41	20	74.3
44	28/06/2021	16:24:41	20	75.0
45	28/06/2021	16:25:41	20	76.2
46	28/06/2021	16:26:41	20	77.4
47	28/06/2021	16:27:41	20	77.4
48	28/06/2021	16:28:41	20	77.1
49	28/06/2021	16:29:41	20	76.7
50	28/06/2021	16:30:41	20	76.3
51	28/06/2021	16:31:41	20	75.8
52	28/06/2021	16:32:41	20	75.2
53	28/06/2021	16:33:41	20	74.8
54	28/06/2021	16:34:41	20	74.2
55	28/06/2021	16:35:41	20	73.7
56	28/06/2021	16:36:41	20	73.0
57	28/06/2021	16:37:41	20	72.2
58	28/06/2021	16:38:41	20	71.7
59	28/06/2021	16:39:41	20	71.9
60	28/06/2021	16:40:41	20	72.6
61	28/06/2021	16:41:41	20	73.5
62	28/06/2021	16:42:41	20	74.7
63	28/06/2021	16:43:41	20	75.7
64	28/06/2021	16:44:41	20	76.9
65	28/06/2021	16:45:41	20	77.2
66	28/06/2021	16:46:41	20	77.1
67	28/06/2021	16:47:41	20	77.0
68	28/06/2021	16:48:41	20	76.3
69	28/06/2021	16:49:41	20	75.6
70	28/06/2021	16:50:41	20	75.0
71	28/06/2021	16:51:41	20	74.2
72	28/06/2021	16:52:41	20	73.3
73	28/06/2021	16:53:41	20	72.7
74	28/06/2021	16:54:41	20	72.2
75	28/06/2021	16:55:41	20	71.6
76	28/06/2021	16:56:41	20	71.7
77	28/06/2021	16:57:41	20	72.3
78	28/06/2021	16:58:41	20	73.0
79	28/06/2021	16:59:41	20	74.2
80	28/06/2021	17:00:41	20	75.0
81	28/06/2021	17:01:41	14	76.1
82	28/06/2021	17:02:41	15	77.1
83	28/06/2021	17:03:41	25	77.6
84	28/06/2021	17:04:41	26	77.8
85	28/06/2021	17:05:41	0	78.0
86	28/06/2021	17:06:41	0	78.1
87	28/06/2021	17:07:41	0	78.2
88	28/06/2021	17:08:41	0	78.3
89	28/06/2021	14:09:41		
90	28/06/2021	17:10:41		

-1-

Page 3/3
BB 28/06/21

Annexe IV

29/06/2021 18:06

AAA-ENR-704-004.xls

Annexe IV
E.T. BB 29/06/21

n° de lot	validation280621
date	28/06/2021

ISO-407

opérateur	bb
heure de production	15:41

Comptage particulaire

Visa	
C	NC

Détecteur M1 (≥ 0,5µm)			
TOTAL	124	part/m ³	
Volume	2,55	m ³	
Particules	315	part	
date	heure	part/pied ³	
28/06/2021	15:41	0	
28/06/2021	15:42	0	
28/06/2021	15:43	0	
28/06/2021	15:44	0	
28/06/2021	15:45	10	
28/06/2021	15:46	61	
28/06/2021	15:47	0	
28/06/2021	15:48	0	
28/06/2021	15:49	0	
28/06/2021	15:50	0	
28/06/2021	15:51	0	
28/06/2021	15:52	0	
28/06/2021	15:53	1	
28/06/2021	15:54	21	
28/06/2021	15:55	21	
28/06/2021	15:56	1	
28/06/2021	15:57	1	
28/06/2021	15:58	1	
28/06/2021	15:59	1	
28/06/2021	16:00	1	
28/06/2021	16:01	1	
28/06/2021	16:02	1	
28/06/2021	16:03	1	
28/06/2021	16:04	1	
28/06/2021	16:05	1	
28/06/2021	16:06	1	
28/06/2021	16:07	1	
28/06/2021	16:08	1	
28/06/2021	16:09	1	
28/06/2021	16:10	1	
28/06/2021	16:11	1	
28/06/2021	16:12	1	
28/06/2021	16:13	1	
28/06/2021	16:14	1	
28/06/2021	16:15	1	
28/06/2021	16:16	1	
28/06/2021	16:17	1	
28/06/2021	16:18	1	
28/06/2021	16:19	1	
28/06/2021	16:20	1	
28/06/2021	16:21	1	
28/06/2021	16:22	1	
28/06/2021	16:23	1	
28/06/2021	16:24	1	
28/06/2021	16:25	1	
28/06/2021	16:26	1	
28/06/2021	16:27	1	
28/06/2021	16:28	1	
28/06/2021	16:29	1	
28/06/2021	16:30	1	
28/06/2021	16:31	18	
28/06/2021	16:32	1	
28/06/2021	16:33	1	
28/06/2021	16:34	1	
28/06/2021	16:35	1	
28/06/2021	16:36	1	
28/06/2021	16:37	1	
28/06/2021	16:38	1	
28/06/2021	16:39	1	
28/06/2021	16:40	1	
28/06/2021	16:41	1	
28/06/2021	16:42	1	
28/06/2021	16:43	1	
28/06/2021	16:44	1	
28/06/2021	16:45	1	
28/06/2021	16:46	1	
28/06/2021	16:47	1	
28/06/2021	16:48	1	
28/06/2021	16:49	1	
28/06/2021	16:50	1	
28/06/2021	16:51	1	
28/06/2021	16:52	1	
28/06/2021	16:53	1	
28/06/2021	16:54	1	
28/06/2021	16:55	1	
28/06/2021	16:56	1	
28/06/2021	16:57	1	
28/06/2021	16:58	1	
28/06/2021	16:59	1	
28/06/2021	17:00	1	
28/06/2021	17:01	110	
28/06/2021	17:02	1	
28/06/2021	17:03	1	
28/06/2021	17:04	1	
28/06/2021	17:05	1	
28/06/2021	17:06	1	
28/06/2021	17:07	1	
28/06/2021	17:08	1	
28/06/2021	17:09	1	
28/06/2021	17:10	1	

Détecteur M2 (≥ 5µm)			
TOTAL	32	part/m ³	
Volume	2,55	m ³	
Particules	81	part	
date	heure	part/pied ³	
28/06/2021	15:41	0	
28/06/2021	15:42	0	
28/06/2021	15:43	0	
28/06/2021	15:44	0	
28/06/2021	15:45	4	
28/06/2021	15:46	0	
28/06/2021	15:47	0	
28/06/2021	15:48	0	
28/06/2021	15:49	0	
28/06/2021	15:50	0	
28/06/2021	15:51	0	
28/06/2021	15:52	0	
28/06/2021	15:53	0	
28/06/2021	15:54	0	
28/06/2021	15:55	0	
28/06/2021	15:56	0	
28/06/2021	15:57	0	
28/06/2021	15:58	0	
28/06/2021	15:59	0	
28/06/2021	16:00	0	
28/06/2021	16:01	0	
28/06/2021	16:02	0	
28/06/2021	16:03	0	
28/06/2021	16:04	0	
28/06/2021	16:05	0	
28/06/2021	16:06	0	
28/06/2021	16:07	0	
28/06/2021	16:08	0	
28/06/2021	16:09	0	
28/06/2021	16:10	0	
28/06/2021	16:11	0	
28/06/2021	16:12	0	
28/06/2021	16:13	0	
28/06/2021	16:14	0	
28/06/2021	16:15	0	
28/06/2021	16:16	0	
28/06/2021	16:17	0	
28/06/2021	16:18	0	
28/06/2021	16:19	0	
28/06/2021	16:20	0	
28/06/2021	16:21	0	
28/06/2021	16:22	0	
28/06/2021	16:23	0	
28/06/2021	16:24	0	
28/06/2021	16:25	0	
28/06/2021	16:26	0	
28/06/2021	16:27	0	
28/06/2021	16:28	0	
28/06/2021	16:29	0	
28/06/2021	16:30	0	
28/06/2021	16:31	0	
28/06/2021	16:32	0	
28/06/2021	16:33	0	
28/06/2021	16:34	0	
28/06/2021	16:35	0	
28/06/2021	16:36	0	
28/06/2021	16:37	0	
28/06/2021	16:38	0	
28/06/2021	16:39	0	
28/06/2021	16:40	0	
28/06/2021	16:41	0	
28/06/2021	16:42	0	
28/06/2021	16:43	0	
28/06/2021	16:44	0	
28/06/2021	16:45	0	
28/06/2021	16:46	0	
28/06/2021	16:47	0	
28/06/2021	16:48	0	
28/06/2021	16:49	0	
28/06/2021	16:50	0	
28/06/2021	16:51	0	
28/06/2021	16:52	0	
28/06/2021	16:53	0	
28/06/2021	16:54	0	
28/06/2021	16:55	0	
28/06/2021	16:56	0	
28/06/2021	16:57	0	
28/06/2021	16:58	0	
28/06/2021	16:59	0	
28/06/2021	17:00	0	
28/06/2021	17:01	1	
28/06/2021	17:02	0	
28/06/2021	17:03	0	
28/06/2021	17:04	76	
28/06/2021	17:05	0	
28/06/2021	17:06	0	
28/06/2021	17:07	0	
28/06/2021	17:08	0	
28/06/2021	17:09	0	
28/06/2021	17:10	0	

- Suivi de la répartition des flacons
- Suivi après installation des consommables dans l'isolateur de distribution

Seuil s	part/pied ³	part/m ³
Petites particules (0,5 µm)		
alerte	10	72
action	20	360
réglem.	100	3520
Grosses particules (5 µm)		
alerte		2
action		5
réglem.	1	20

Annexe V

Annexe IV *V* et 33 30/06/21

AutoSave Off | MONIT... | Benjamin Bloch

File Home Insert Draw Page Layout Formulas Data Review View Help

Paste Font Alignment Number Conditional Formatting Format as Table Cell Styles Cells Editing Ideas

Clipboard Styles Ideas

POSSIBLE DATA LOSS in the text (.txt) format. To preserve these features, save it in an Excel file format. Don't show again Save As...

Al1 | fx | 117

	B	C	O	R	S	T	V	W
2		Temp. labo chaud	Pression Labo 1	Pression SAS 2.1	Pression SAS 2.2	Pression SAS 1	Compteur particulaire m Labo 1	Compteur particulaire M Labo 1
3	15:44:41	19.8	29.71	13.48	25.18	35.55	0	0
4	15:42:41	19.9	29.84	13.09	24.51	35.40	0	0
5	15:43:41	19.9	28.71	12.22	24.23	35.13	0	0
6	15:44:41	19.9	30.31	15.93	26.08	38.16	0	0
7	15:45:41	19.9	23.75	14.50	24.18	36.37	10	4
8	15:46:41	19.9	23.17	13.45	23.85	35.98	61	0
9	15:47:41	19.9	29.21	12.48	22.63	33.76	0	0
10	15:48:41	19.9	29.24	14.10	24.66	37.04	0	0
11	15:48:41	19.9	29.59	14.06	25.39	38.13	0	0
12	15:50:41	19.9	28.47	13.47	24.31	36.28	0	0
13	15:51:41	19.9	29.54	14.03	25.05	37.72	0	0
14	15:52:41	19.9	28.34	12.96	22.93	35.24	0	0
15	15:53:41	19.9	29.25	13.41	23.75	35.40	1	0
16	15:54:41	19.9	28.62	13.60	23.49	34.63	21	0
17	15:55:41	19.9	29.35	13.59	23.97	36.23	21	0
18	15:56:41	19.9	28.94	14.21	24.98	36.82	1	0
19	15:57:41	19.9	29.70	13.14	23.81	35.51	1	0
20	15:58:41	19.9	28.66	13.56	23.84	35.85	1	0
21	15:59:41	19.9	28.02	12.42	22.93	35.44	1	0
22	16:00:41	19.9	29.53	13.95	24.89	36.59	1	0
23	16:01:41	19.9	27.94	13.88	24.15	35.46	1	0
24	16:02:41	19.9	28.63	13.01	23.85	35.99	1	0
25	16:03:41	19.9	29.41	14.06	24.63	35.79	1	0
26	16:04:41	19.9	28.72	14.01	24.40	35.17	1	0
27	16:05:41	19.9	27.16	12.70	22.60	34.37	1	0
28	16:06:41	19.9	29.15	13.66	24.33	35.79	1	0
29	16:07:41	19.9	27.36	13.48	23.07	35.25	1	0
30	16:08:41	19.9	29.62	14.25	23.98	37.12	1	0
31	16:08:41	19.9	29.71	14.21	24.42	36.25	1	0
32	16:10:41	19.9	27.68	13.75	23.84	35.46	1	0
33	16:11:41	19.9	30.21	14.24	23.97	35.88	1	0
34	16:12:41	19.9	28.87	14.72	24.75	36.20	1	0
35	16:13:41	19.9	27.93	13.96	23.82	35.43	1	0
36	16:14:41	19.9	28.64	14.07	24.37	36.88	1	0
37	16:15:41	19.9	28.16	14.21	23.54	35.34	1	0
38	16:16:41	19.9	29.50	14.97	24.42	35.13	1	0
39	16:17:41	19.9	30.31	14.27	24.55	39.20	1	0
40	16:18:41	19.9	28.46	14.43	24.27	35.39	1	0
41	16:19:41	19.8	29.45	13.90	24.33	36.52	1	0
42	16:20:41	19.8	29.27	14.51	24.15	35.22	1	0
43	16:21:41	19.8	27.89	13.88	23.76	35.66	1	0
44	16:22:41	19.8	27.71	13.53	23.28	34.77	1	0
45	16:23:41	19.8	28.66	14.02	23.79	36.25	1	0
46	16:24:41	19.9	28.51	14.41	24.76	37.27	1	0
47	16:25:41	19.9	30.07	14.84	25.45	37.84	1	0
48	16:26:41	19.9	29.45	13.95	24.89	37.70	1	0
49	16:27:41	19.9	28.64	13.54	25.02	36.84	1	0
50	16:28:41	19.9	30.22	13.42	24.82	36.97	1	0
51	16:29:41	19.9	28.26	12.85	24.08	36.43	1	0
52	16:30:41	19.9	31.39	12.85	24.76	36.95	1	0
53	16:31:41	19.9	30.62	13.41	24.98	38.41	18	0
54	16:32:41	19.9	28.96	13.15	23.99	35.16	1	0
55	16:33:41	19.9	29.18	13.75	24.60	37.21	1	0
56	16:34:41	19.9	28.29	14.35	23.85	36.84	1	0
57	16:35:41	19.9	29.31	14.58	23.52	36.83	1	0
58	16:36:41	19.9	29.97	14.49	23.80	37.83	1	0
59	16:37:41	19.9	28.49	13.90	22.77	36.27	1	0
60	16:38:41	19.9	30.77	14.04	23.15	35.61	1	0

MONITORING ZAC V2

Ready | 18°C Teilw. sonnig | 09:34 30/06/2021

Page 1/2
33 30/06/21

AutoSave Off | MONIT... | Benjamin Bloch

File Home Insert Draw Page Layout Formulas Data Review View Help

Paste Font Alignment Number Conditional Formatting Cells Editing Ideas

Clipboard Styles Ideas

Some features might be lost if you save this workbook in the text (.txt) format. To preserve these features, save it in an Excel file format. Don't show again Save As...

AI1 117

	B	C	D	R	S	T	V	W
25	16:03:41 19.9		29.41	14.06	24.63	35.79		0
26	16:04:41 19.9		28.72	14.01	24.40	35.17		0
27	16:05:41 19.9		27.16	12.70	22.60	34.37		0
28	16:06:41 19.9		29.15	13.66	24.33	35.79		0
29	16:07:41 19.9		27.96	13.48	23.07	36.25		0
30	16:08:41 19.9		29.62	14.25	23.98	37.12		0
31	16:09:41 19.9		29.71	14.21	24.42	36.25		0
32	16:10:41 19.9		27.69	13.75	23.84	35.46		0
33	16:11:41 19.9		30.21	14.24	23.97	35.88		0
34	16:12:41 19.9		28.87	14.72	24.75	36.20		0
35	16:13:41 19.9		27.83	13.96	23.82	36.49		0
36	16:14:41 19.9		28.64	14.07	24.37	36.88		0
37	16:15:41 19.9		28.15	14.21	23.84	35.34		0
38	16:16:41 19.9		29.60	14.97	24.42	35.13		0
39	16:17:41 19.9		30.31	14.27	24.58	36.20		0
40	16:18:41 19.9		28.46	14.43	24.27	35.39		0
41	16:19:41 19.9		29.45	13.90	24.33	36.52		0
42	16:20:41 19.9		29.27	14.51	24.15	35.22		0
43	16:21:41 19.9		27.89	13.88	23.76	35.65		0
44	16:22:41 19.9		27.71	13.53	23.28	34.77		0
45	16:23:41 19.9		28.66	14.02	23.79	35.25		0
46	16:24:41 19.9		29.51	14.41	24.76	37.27		0
47	16:25:41 19.9		30.07	14.84	25.45	37.84		0
48	16:26:41 19.9		29.45	13.95	24.89	37.70		0
49	16:27:41 19.9		28.64	13.54	25.02	36.84		0
50	16:28:41 19.9		30.22	13.42	24.82	36.37		0
51	16:29:41 19.9		28.26	12.85	24.08	36.43		0
52	16:30:41 19.9		31.39	12.85	24.76	36.95		0
53	16:31:41 19.9		30.62	13.41	24.98	38.41		0
54	16:32:41 19.9		28.96	13.15	23.99	35.16		0
55	16:33:41 19.9		29.18	13.75	24.80	37.21		0
56	16:34:41 19.9		28.29	14.35	23.65	36.84		0
57	16:35:41 19.9		29.31	14.58	23.52	36.93		0
58	16:36:41 19.9		29.97	14.49	23.60	37.93		0
59	16:37:41 19.9		28.49	13.90	22.77	36.27		0
60	16:38:41 19.9		30.77	14.04	23.15	35.61		0
61	16:39:41 19.9		30.03	14.65	24.13	37.55		0
62	16:40:41 19.9		28.96	14.05	23.21	35.54		0
63	16:41:41 19.9		28.12	14.35	23.68	36.14		0
64	16:42:41 19.9		30.30	14.59	23.97	36.63		0
65	16:43:41 19.9		29.08	14.53	23.76	36.89		0
66	16:44:41 19.9		28.72	14.01	23.05	36.15		0
67	16:45:41 20.0		29.80	14.22	23.95	36.64		0
68	16:46:41 20.0		29.03	14.26	23.50	37.12		0
69	16:47:41 19.9		29.29	13.74	22.94	37.71		0
70	16:48:41 19.9		29.24	14.44	24.05	37.30		0
71	16:49:41 19.9		29.52	14.43	24.66	38.04		0
72	16:50:41 19.9		29.01	14.48	23.38	36.18		0
73	16:51:41 19.9		28.05	14.20	22.86	35.85		0
74	16:52:41 19.9		29.21	13.65	23.18	35.98		0
75	16:53:41 19.9		31.38	14.48	24.07	37.40		0
76	16:54:41 19.9		29.11	14.36	23.37	36.70		0
77	16:55:41 19.9		24.07	3.61	16.34	31.86		0
78	16:56:41 19.9		23.60	14.77	24.36	37.34		0
79	16:57:41 19.9		28.61	13.54	23.47	35.77		0
80	16:58:41 19.9		27.94	13.98	24.69	37.51		0
81	16:59:41 19.9		28.73	13.48	24.43	37.47		0
82								
83								
84								

MONITORING ZAC V2

Ready 70%

18°C Teilw. sonnig 09:34 30/06/2021

Page 212
BB 30/06/21

Annexe D : Exemple de Non-Conformité

NON CONFORMITE		N° 72
Emetteur : BB	Service : AQ	
Système : AAA-ENR-704	Date : 18/06/2021	
Description de la non-conformité :		
<p>Des erreurs dans l'ENR-704-003 ont été détectées lors de l'exécution du protocole de validation (AAA-PRL-022), nécessitant une révision. L'heure de production renseignée en cellule K4 ne se reportait pas conformément en cellule X4 (format différent). L'impression du fichier Excel n'était pas satisfaisante (décalage).</p>		

1. Evaluation de la non-conformité par le Responsable du service concerné	
<input checked="" type="checkbox"/> Bloquante	<input type="checkbox"/> Non bloquante

2. Investigation et identification des causes de la non conformité
<p>Le print-preview était décalé d'une cellule par rapport à l'impression.</p> <p>Le format de la cellule X4 (h :mm) n'était pas le même que celui de la cellule K4 (hh:mm).</p>

3. Actions correctives /préventives		
Action	Responsable	Date jalon
Révision de l'AAA-ENR-704 pour y inclure : <ul style="list-style-type: none"> - Modification de la sélection de la zone d'impression pour que l'impression soit satisfaisante - Modification du format de la cellule X4 pour qu'elle affiche l'heure d'impression au même format que la cellule K4 	MH	29/06/21
N°CAPA (si jugé nécessaire par le RAQ conformément à la SOP-043) : N/A		

4. Clôture		
La NC a-t-elle déjà été observée par le passé	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
Numéros de NC et système précédemment impacté : NA		
La date jalon a-t-elle été dépassée ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
Levée de la non-conformité	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Conclusion / Efficacité des actions : Levée de la NC en révision le template AAA-ENR-704. Version 004.		
Traitement de la NC satisfaisant (par RAQ)	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Date de clôture	29/06/21	
Signature de l'émetteur	BB	
Signature du Responsable du service concerné		MH
Signature du RAQ Site		MH

TITRE DE LA THÈSE :

Médicaments radiopharmaceutiques : gestion des paramètres environnementaux de la zone d'atmosphère contrôlée en vue de la libération anticipée

AUTEUR : BLOCH Benjamin

RESUMÉ :

Les médicaments radiopharmaceutiques à courte durée de vie sont soumis à une réglementation particulière : la libération anticipée. En effet, ils sont injectés aux patients avant l'obtention de la totalité des résultats du contrôle qualité alors que leur processus de fabrication augmente le risque de la contamination microbologique et particulière.

Ce travail cible le rôle du pharmacien dans la gestion des paramètres environnementaux de la zone d'atmosphère contrôlée dans le but de maîtriser ce risque. Nous allons plus précisément nous intéresser à la gestion des données de pression et de comptage particulière.

Dans un premier temps, il doit s'assurer que les différentes réglementations concernant ces paramètres sont appliquées. Le calcul des pressions, la qualification de la ZAC et des compteurs particuliers font ainsi partie de ses missions.

Dans un second temps, il doit prouver que les données environnementales présentes dans le dossier de lot sont le reflet des paramètres réels. La validation des logiciels, des fichiers d'extraction et des données sont vérifiés par le pharmacien.

MOTS-CLÉS : Radiopharmacie, paramètres environnementaux, libération anticipée, ZAC, validation Excel®.