

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -**



**FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**

Gestion des risques de la contamination croisée : Cas pratique du transfert technologique de la machine « BOSCH GKF 701 » d'un site d'antibiotique vers un site de fabrication de forme générale.

**Mémoire de fin d'études Présenté en vue de l'obtention du Diplôme
de Docteur en Pharmacie
Session : juillet 2021**

Présenté par :

**-ABED Abdel-fateh
-GUERMACHE Mohammed Zakaria**

Encadré par :

Dr. BOUCHEKCHOUKH, Maître-assistante en Chimie minérale.

Devant le jury :

**-Présidente du jury : Dr.F.BELAIDI, Maître-assistante en chimie analytique.
-Examineurs : Dr. F.BOUZEKRI, Maître-assistant en chimie thérapeutique.
-Promotrice : Dr. A.BOUCEKCHOUKH, Maître-assistante en chimie minérale**

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la patience et surtout la force d'accomplir ce modeste travail de mémoire.

Nous tenons à remercier du fond du Cœur et à exprimer notre entière gratitude à :

Notre promotrice, Dr bouchekchoukh Amina, qui a assuré la direction de ce travail, et qui était présente pour nous depuis le premier jour, jusqu'à la dernière minute de l'élaboration de ce mémoire, ses conseils pertinents et judicieux, ses orientations mais surtout sa disponibilité à tout instant, et à chaque appel, nous ont été d'une importance capitale dans la réalisation de cette thèse, qu'elle trouve en ces modestes mots, l'expression de notre éternelle gratitude.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury, qu'on remercie chaleureusement pour leur intérêt, présence et pour avoir accepté d'examiner le présent mémoire, et de l'enrichir par leurs propositions.

Notre maître de stage, Mr Saadi Sofiane pour qui, les mots de remerciements ne suffiront Jamais, un homme dont le dévouement pour la science est incontestable, ses précieux conseils, son humour vif, et sa grande disponibilité pour nous, nous ont certainement marqué, sans oublier de remercier tout le personnel du groupe Hikma Pharma Algeria, en particulier l'ensemble du personnel du site de Al Dar Al Arabia où s'est déroulé notre stage, votre aide fût pour nous inestimable.

On remercie également tous les enseignants et les responsables de la faculté de médecine de Blida croisés tout au long de notre parcours universitaire pour leur aide et leurs encouragements, sans oublier nos camarades dans le domaine de la recherche, que nous remercions pour ces 6 ans d'aventures.

La réalisation de cette thèse s'est révélée être un véritable travail d'équipe.

Nous vous remercions tous pour votre aide et pour votre grande implication.

Abdel-fateh et Zakaria

Dédicace

« Ce n'est pas tant l'aide de nos proches qui nous aide que notre confiance dans cette aide ».

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers ...

À

L'éternelle combattante qui m'a mise au monde et donné la vie : ma mère, mon porte-bonheur pour la vie, mon horizon, consolatrice de mes chagrins, et la flamme de mon cœur,

Je te remercie du plus profond de mon cœur, en priant le bon Dieu pour qu'il t'accorde joie prospérité, et une longue vie pour me permettre de t'aimer plus à chaque instant et à chaque moment.

À

Mes sœurs, Madina et Sirine, car Il n'y a pas de consolation plus réconfortante que celle qui se trouve dans les bras d'une sœur, je n'oublierai jamais votre encouragement et sacrifice pour moi.

À

Mes frères et amis d'enfance, Alaa et Islem, merci pour les combats menés, merci pour les larmes séchées, et merci pour la promesse d'une fraternité éternelle.

À

Mes compagnons de travail, Nabil, Abdenmour, Kamel et Amir, vos conseils et votre soutien moral m'étaient indispensables.

À

Mon compagnon de sacrifice, et à l'assoiffer du savoir, Chouaib, dont la présence est inconditionnelle, et le sens du devoir indéniable.

À

Mes camarades d'études, Mohammed, Hichem, Riad, Soheib, Oussama, Hassene, et Issam merci pour nos 6 ans de souvenirs.

À

Toute ma famille maternelle et paternelle, votre soutien durant tout mon parcours et vos encouragements resteront gravés en moi.

À

Mes amis de voyage, Ayoub, Youcef, Moncef, Rabah, Loncif, Riad, Mohammed, Iheb, Osom, votre présence m'est très chère

À

Mon binôme ou compagnon de guerre, que Dieu t'accorde tout le succès que tu mérites.

À

Tous mes enseignants, qui ne m'ont pas inculqué un simple savoir, mais une philosophie de vie.

*Toute personne ayant impacté ma vie, de près ou de loin,
merci de m'avoir épaulé pendant ces six années d'études, vous êtes dans mon cœur,
« Soutenir et consoler sont deux piliers qui devraient apparaître dans l'édifice du temple humain ».*

ABED Abdelfateh

Dédicace

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude :

À ma mère qui m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir et qui n'a pas cessé de prier pour moi. Je te remercie pour tes sacrifices et l'affection dont tu m'as toujours entourée. Que Dieu tout puissant te protège et te garde pour nous.

A mon père : Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude et ma Reconnaissance, pour ton dévouement et tes sacrifices. Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'épauler. Que Dieu te préserve et te procure santé et longue vie inchallah

A ma très chère sœur : Je te remercie pour ton soutien continu. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès

A tous les membres de ma famille. Mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A mes chers amis et collègues : Yacine, Mohamed, Issam, Hichem, Ismail... pour les moments partagés ensemble et leur accompagnement tout au long de ces années d'études.

A mon binôme Abdelfateh pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble durant ces six dernières années, Je te souhaite plein de succès dans ta future carrière.

A toutes les personnes qui me connaissent, à qui je dois mon attachement.

Mohammed Zakaria

Table des matières

Remerciements.....	II
Dédicace.....	III
Sommaire.....	IV
Liste des tableaux.....	V
Liste des figures.....	VI
Liste des abréviations.....	VII
Liste des unités.....	VII
Liste des annexes.....	VIII
Introduction générale.....	1

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Définitions et notions générales de la gestion du risque....	3
I.1 Introduction.....	3
I.1. Risque concept général.....	3
I.3 Analyse du risque.....	5
I.4 Appréciation du risque processus.....	5
I.5 Evaluation du risque.....	5
I.6 L'approche par les risques.....	6
I.7 Définition de la gestion.....	6
I.8 Notion de qualité.....	6
I.9 Définition du management de la qualité.....	10
I.9.1 Notion de la planification de la qualité.....	10
I.9.2 Notion de l'assurance de la qualité.....	10
I.9.3 Notion de la maîtrise de la qualité.....	10

I.9.4 Notion d'amélioration de la qualité.....	11
I.10 Définition de la gestion qualité.....	11
I.11 Notion de danger.....	11
I.11.1 Définition.....	11
I.11.2 Risque versus danger.....	11
I.12 Notion d'accident.....	12
I.13 Notion sécurité.....	12

Chapitre II : Gestion de la contamination croisée : Définition et enjeux.....13

II.1 Définition de la contamination.....	13
II.2 Définition des différents types de contaminations.....	13
II.2.1 La contamination croisée.....	13
II.2.1.1 Types ou procédé de la contamination croisée.....	14
II.2.2 Autres types de contamination.....	15
II.2.2.1 Présentation de l'ASPEC.....	15
II.2.2.2 Définition de la contamination particulière.....	15
II.2.2.3 Définition de la contamination microbiologique.....	16
II.2.2.4 Définition de la contamination chimique.....	16
II.3 Triangle de la contamination croisée.....	16
II.3.1 Les sources.....	17
II.3.2 Les vecteurs.....	18
II.3.2.1 L'air ambiant.....	18
II.3.2.2 Le matériel ou les équipements.....	19
II.3.2.3 Les fluides.....	19
II.3.2.3.1 L'air comprimé.....	19
II.3.2.3.2 L'huile.....	19
II.3.2.3.3 Hydrogène.....	19
II.3.3 Les récepteurs.....	20

Chapitre III : Référentiels et guides en vigueur applicables dans la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique.....21

III.1 Les Agences.....	21
III.1.1 Food and Drugs Administration (FDA).....	21
III.1.2 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.....	22
III.1.3 Agence européenne des médicaments (EMA).....	23

III.2 L'Organisation internationale de normalisation (ISO).....	23
III.2.1 ISO 9000 :2015 « Systèmes de Management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire »	24
III.2.2 ISO 9001:2015 « Système de Management de la qualité – Exigences».....	24
III.2.3 ISO 31000:2018 «Management du risque - Lignes directrices».....	25
III.3 Les textes réglementaires.....	26
III.3.1 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	26
III.3.2 Les cGMP (current Good Manufacturing Practice).....	28
III.4 Conseil international d'harmonisation (ICH).....	29
III.4.1 Présentation de l'ICH.....	29
III.4.2 Les objectifs de l'ICH.....	29
III.4.3 Les lignes directrices de l'ICH (guidelines).....	30
III.4.4 ICH Q9.....	30
III.5 Les lignes directrices de l'OMS (WHO guidelines).....	32
 Chapitre IV : Méthodes et outils de la gestion du risque.....	 34
IV.1 Introduction.....	34
IV.2 L'AMDEC - analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité.....	34
IV.2.1 Présentation et définition.....	34
IV.2.2 Différents types d'AMDEC.....	35
IV.2.3 Démarche AMDEC.....	35
IV.2.3.1 Découpage fonctionnel.....	37
IV.2.3.2 Analyse des défaillances : causes et effets.....	38
IV.2.3.3 Analyse de la criticité.....	39
IV.2.3.3.1 Les grilles de cotations.....	39
IV.2.3.3.1.1 Gravité.....	40
IV.2.3.3.1.2 Fréquence.....	40
IV.2.3.3.1.3 Détectabilité.....	40
IV.2.3.4 Actions correctives ou préventives mises en œuvre.....	41
IV.2.3.5 Présentation des résultats et tableau AMDEC.....	41
IV.3 HACCP : Analyse des risques et maîtrise des points critiques.....	42
IV.3.1 Définition et historique.....	42
IV.3.2 Etape de la méthode HACCP.....	44
IV.3.2.1 Constitution de l'équipe et définition du champ de l'étude par produit.....	44
IV.3.2.2 Description du produit.....	45
IV.3.2.3 Définition de l'utilisation attendue.....	45
IV.3.2.4 Description du procédé de fabrication (diagramme).....	45
IV.3.2.5 Vérification sur site du diagramme des opérations.....	45

IV.3.2.6 PRINCIPE 1 : Analyse des dangers (causes, mesures préventives).....	45
IV.3.2.7 PRINCIPE 2 : identification des points critiques pour la maîtrise (CCP).....	46
IV.3.2.8 PRINCIPE 3 : établissement des valeurs cibles et tolérances pour chaque CCP.....	46
IV.3.2.9 PRINCIPE 4 : établissement d'un système de surveillance pour chaque CCP.....	46
IV.3.2.10 PRINCIPE 5 : Etablissement des actions correctives pour les CCP non maîtrisés.....	47
IV.3.2.11 PRINCIPE 6 : Etablissement des procédures de vérification.....	47
IV.3.2.12 PRINCIPE 7 : Etablissement d'un système documentaire.....	47
IV.3.3 Présentation des résultats et tableau HACCP.....	48
IV.3.4 Avantages et inconvénients de la méthode	48
IV.4 Autres outils à utiliser.....	48
IV.4.1 QQQQCCP.....	48
IV.4.2 Brainstorming.....	49
IV.4.3 Diagramme d'Ishikawa - 5M.....	49
IV.4.4 La méthode 5S.....	50
IV.4.5 Les 5 pourquoi.....	51
IV.4.6 Le diagramme de Pareto.....	51
IV.5 Choix de l'outil.....	51

Chapitre V : Maîtrise curative de la contamination croisée : Le

Nettoyage.....	53
V.1 Définition de nettoyage.....	53
V.2 Types de nettoyage.....	53
V.2.1 Nettoyage manuel.....	53
V.2.1.1 Dépoussiérage.....	54
V.2.1.2 Lavage par un détergent (détergence).....	54
V.2.1.3 Elimination des solutions souillées.....	54
V.2.1.4 Rinçage par l'eau.....	54
V.2.1.5 Désinfection.....	54
V.2.1.6 Elimination des solutions souillées dues au rinçage (rinçage final).....	54
V.2.1.7 Séchage.....	54
V.2.2 Nettoyage semi-automatique.....	55
V.2.3 Nettoyage automatique.....	55
V.2.3.1 Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique.....	55
V.3 Les 10 principes du nettoyage.....	56
V.4 Paramètres influençant le nettoyage.....	57

V.4.1 L'action chimique.....	57
V.4.2 L'action mécanique.....	57
V.4.3 L'action de la température.....	57
V.4.4 L'action du temps.....	58
V.5 Les aspects réglementaires.....	58
V.5.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....	59
V.5.1.1 Locaux et matériel du chapitre 3 des BPF.....	59
V.5.1.1.1 Les locaux.....	59
V.5.1.1.2 Le matériel.....	60
V.5.1.2 Documentation du chapitre 4 des BPF.....	60
V.5.2.3 Production du chapitre 5 des BPF.....	61
V.5.2.4 Mesures techniques à mettre en place.....	61
V.5.2.5 Mesures organisationnelles.....	61
V.5.2 FDA – GMP.....	61

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction et problématique de l'étude.....	64
II. Objectif de l'étude.....	64
III. Présentation de l'organisme Hikma Pharma Algeria.....	65
III.1 Introduction.....	65
III.2 Hikma pharma en Algérie.....	65
III.3 SPA Al Dar Al Arabia pour la fabrication des médicaments.....	65
III.3.1 Le site.....	66
III.3.2 La superficie du terrain.....	66
III.3.3 les effectifs.....	66
III.3.4 Les machines et équipements de production.....	67
III.3.5 Présentation de la machine : BOSCH GKF 701.....	68
III.3.6 Spécifications techniques.....	68

IV. Analyses et évaluation du risque du transfert de la machine « BOSCH GKF 701 » au niveau de Al Dar Al Arabia.....	70
IV.1 Introduction.....	70
IV.2 Méthodologie de travail et démarche AMDEC.....	70
IV.2.1 Constitution de l'équipe AMDEC.....	70
IV.3 Méthodologie d'évaluation des risques.....	71
IV.3.1 L'étude qualitative.....	71
IV.3.2 L'étude quantitative.....	73
IV.3.2.1 Les grilles de cotations.....	73
IV.3.2.1.1 Gravité [G].....	73
IV.3.2.1.2 Fréquence [F].....	74
IV.3.2.1.3 Détectabilité [D].....	75
IV.3.3 Analyse de la criticité.....	76
IV.3.4 Classement en fonction de la criticité ou hiérarchisation des modes de défaillances.....	76
IV.3.5 Présentation des résultats et tableau AMDEC.....	77
IV.3.6 Interprétations et actions correctives ou préventives mises en œuvre.....	84
IV.3.7 Interprétation des résultats et procédures additionnels.....	84
IV.3.8 Actions correctives ou préventives mises en œuvre (CAPA).....	86
IV.3.9 Documentation de la procédure.....	87
V. Validation de nettoyage.....	88
V.1 Introduction.....	88
V.2 Méthodologie et procédure de travail.....	88
V.2.1 Conditions préalables à la validation.....	88
V.2.2 Détergent utilisé.....	89
V.2.2.1 Anioistérl DDN 2%.....	89
V.2.2.2 Caractéristiques de l'Anioistérl DDN.....	89
V.2.3 Description et Flowchart de la validation du nettoyage.....	90
V.2.4 Exécution du protocole de validation.....	91
V.3 Identification de surfaces concernées par la validation de nettoyage.....	91
V.3.1 Surface en contact direct.....	91
V.3.2 Surface en contact indirect.....	91
V.3.3 Surface non en contact.....	91
V.4 Critères de choix du produit « Worst case ».....	91
V.4.1 Surface critique.....	92
V.4.2 Produit worst-case et propriétés physico-chimiques.....	92
V.5 Méthode de décontamination.....	92
V.5.1 La méthode de décontamination adoptée.....	92
V.5.2 Les différents modes de décontamination.....	93

V.5.2.1 Pulvérisation.....	93
V.5.2.2 Essuyage.....	93
V.5.2.3 Trempage.....	93
V.6 Choix de la méthode de prélèvement.....	93
V.7 Les critères d'acceptation.....	106
V.7.1 Critère visuel.....	106
V.7.1.1 Principe.....	106
V.7.1.2 Aspect visuel sur les équipements.....	107
V.7.1.3 Aspect visuel des prélèvements.....	107
V.7.1.4 Echelle de propreté des écouvillons.....	107
V.7.1.5 Norme.....	108
V.8 Recherche de traces de principe actif.....	108
V.8.1 La formule de calcul de l'ARL.....	108
V.8.1.1 Le critère de 10 ppm.....	108
V.8.1.2 Le critère de la dose de 0.001.....	108
V.8.1.2.1 Principe.....	108
V.8.1.3 Prélèvements par écouvillonnage.....	109
V.8.1.4 Prélèvements par eaux de rinçage.....	109
V.9 Limite maximale de pénicilline autorisée dans le produit ultérieur.....	110
V.9.1 Détermination de la taille de lot minimale.....	110
V.9.2 La limite d'acceptation des eaux de rinçages peut être calculée comme suit.....	111
V.10 Résultats de recherches des traces de l'amoxicilline.....	111
V.11 Recherche Microbiologique.....	111
V.11.1 Prélèvement par écouvillonnage.....	111
V.11.2 Prélèvement des eaux de rinçage.....	111
V.12 Recherche de trace du détergent.....	111
V.12.1 Hydroxyde de sodium.....	111
V.12.2 Anioستéril DDN 2%.....	111
V.12.2.1 Principe.....	111
V.12.2.2 Méthode.....	111
V.12.2.3 Réactifs.....	111
V.12.2.4 Matériels.....	112
V.12.2.5 Mode opératoire.....	112
V.12.2.6 Résultats.....	112
V.12.2.7 Seuil de détection.....	112
V.12.2.8 Résultats de recherches des traces de détergent.....	113
VI. Dosage et détermination de l'amoxicilline par la méthode HPLC....	114
VI.1 Introduction et définition de la méthode.....	114
VI.2 Principe de la méthode.....	114
VI.3 Procédure de dosage des traces de l'amoxicilline.....	115

VI.3.1 Objectif.....	115
VI.3.2 Responsabilités.....	115
VI.3.3 Documents internes de référence en liaison avec l'établissement de la procédure.....	115
VI.3.4 Procédure à suivre.....	115
VI.3.4.1 Solvant : HPLC Grade Water.....	115
VI.3.4.1.1 Phase mobile.....	115
VI.3.4.1.2 Préparation de l'échantillon.....	116
VI.3.4.1.3 Préparation du standard.....	116
VI.4.4 Protocole de test QC pour minimiser les erreurs d'analyse possibles.....	116
VI.4.5 Conditions opératoires.....	116
Conclusion.....	118
Bibliographie.....	119
Annexes.....	123
Résumé.....	146

Liste des tableaux

Tableau 1 : Importance relative des vecteurs de contamination successive ou simultanée.....	20
Tableau 2 : Correspondance de l'indice de gravité.....	40
Tableau 3 : Correspondance de l'indice de fréquence d'apparition.....	40
Tableau 4 : Correspondance de l'indice de détectabilité.....	41
Tableau 5 : Tableau AMDEC-processus.....	42
Tableau 6 : Exemple d'un Plan HACCP.....	48
Tableau 7 : Caractéristiques de l'HACCP.....	48
Tableau 8 : Questions et exemples de l'outil QQQCCP.....	49
Tableau 9 : Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique.....	56
Tableau 10 : L'étude qualitative des risques potentiels.....	71
Tableau 11 : Désignation de l'indice de gravité.....	72
Tableau 12 : Désignation de l'indice de fréquence.....	73
Tableau 13 : Désignation de l'indice de détectabilité.....	74
Tableau 14 : Tableau de l'outil AMDEC.....	76
Tableau 15 : Hiérarchisation des risques en fonction de leurs IPR...../.....	83
Tableau 16 : Différentes causes d'un mauvais nettoyage.....	84
Tableau 17 : Surface prélevée en contact avec le produit.....	93
Tableau 18 : Surface prélevée en non-contact avec le produit.....	97
Tableau 19 : Surface prélevée en contact indirect avec le produit.....	98
Tableau 20 : Parties prélevées à partir des pièces de rechange courantes.....	99
Tableau 21 : Surface prélevée en contact et en non contact avec le produit – Addendum	100
Tableau 22 : Surface prélevée en contact indirect avec le produit – Addendum.....	104
Tableau 23 : Résultats des tubes témoin, échantillon et étalon.....	110
Tableau 24 : Résultats et comparaison de la coloration.....	110
Tableau 25: Recovery Surface Test for amoxicillin.....	115

Liste des figures

Figure 1 : Processus de management du risque.....	5
Figure 2 : De la qualité attendue à la qualité perçue.....	8
Figure 3 : Réduction du risque: combinaison d'efforts durant les phases de conception et d'utilisation.....	9
Figure 4 : Triangle de la contamination.....	17
Figure 5 : Evolution de la qualité selon l'ISO.....	25
Figure 6 : Chapitres principaux des BPF.....	27
Figure 7 : Procédé de gestion du risque qualité classique défini par l'ICH Q9.....	32
Figure 8 : La démarche AMDEC.....	36
Figure 9 : Les quatre questions de base de l'AMDEC.....	37
Figure 10 : Initialisation d'une étude AMDEC.....	38
Figure 11 : Représentation d'un mode de défaillance.....	38
Figure 12 : Séquence logique d'application du HACCP.....	44
Figure 13 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique.....	50
Figure 14 : Cercle de SINNER.....	58
Figure 15 : Site de Al Dar Al Arabia à Rahmania, Zéralda, Alger, Algérie.....	65
Figure 16 : Mélangeur V – Shape 4000L et Shape 1000L.....	66
Figure 17 : Compression machine Fette2200i et Coating machine Vector.....	67
Figure 18 : L'encapsuleuse« BOSCH GKF 701 ».....	68
Figure 19 : Flowchart de la validation du nettoyage.....	89
Figure 20 : Écouvillons propre (0%).....	105
Figure 21 : Présence de traces peu visibles (25%).....	105
Figure 22 : Présence de traces visibles (50%)	105
Figure 23 : Présence de traces très visibles (75%).....	105
Figure 24 : Présence de traces énormément visibles (100%).....	105
Figure 25 : Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC.....	113

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique.
AFNOR: Association Française de Normalisation.
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé.
AMDE : Analyse des modes de défaillance et de leurs effets.
AMDEC : Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité.
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
ARL : Acceptable ResidualLevel.
ASPEC : Association pour la prévention et l'étude de la contamination.
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.
CAPA : Corrective and Preventive Action.
CTA : Centrale de Traitement d'Air.
CCP : Critical Control Point.
CFR : Code of Federal Regulations.
cGMP : Current Good Manufacturing Practice.
D : Détectabilité.
DDN : N-(3-aminopropyl)-N-dodécylpropane-1,3- diamine - Anioistérl
DE : Décision d'Enregistrement.
EFPIA : EuropeanFederation of Pharmaceutical Industries and Associations.
EMA:EuropeanMedicines Agency.
EN : Normes Européennes.
F : Fréquence.
FDA: Food and Drug Administration.
FTA : Fault Tree Analysis.
G :Gravité.
HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point.
HAZOP : Hazard and operability studies.
HPLC : high performance liquid chromatography
HVAC : Heating, Ventilation and Air-conditioning.
ICH: International Council for Harmonization.
IEC : International Electrotechnical Commission.
IPR : Indice de Priorité de Risque.
ISO : International Organization for Standardization.
JPMA : Japan Pharmaceutical Manufacturers Association.
L : Volume du solvant.
MACO : Maximum Allowable Carryover.
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MTI : Médicament de Thérapie Innovante.
N° : Numéro.
NASA : National Aeronautics and Space Administration.
NEP : Nettoyage En Place.
NF : Norme Française.
OMS: Organisation Mondiale de Santé.
PDCA : Plan, Do, Check, Act.
PHA : Preliminary Hazard Analysis.

PhRMA : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.
PMQ : Principe de Management de la Qualité.
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.
QA : Quality Assurance.
QC : Quality control.
QQOQCCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien et Pourquoi.
R.E.F : Relevant Extraction Factor.
SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques.
SMQ : Système de Management de la Qualité.
SOP :Standard Operating Procedure.
TC :Comité Technique.
Vp : volume à prélever.
WD-40 : Water Displacement, 40th formula.
ZAC : Zones à Atmosphère Contrôlée.
5M : Matériels, Méthodes, Matières, Milieu, Main d'œuvre.
5S :Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke.

Liste des unités

% : Pourcent.
 μg : Microgramme.
 μm : Micromètre.
 $^{\circ}\text{C}$: Degré Celsius.
cm : Centimètre.
 cm^2 : Centimètre carré.
g : Gramme.
Kg : Kilogramme.
m : Mètre.
min : Minute.
ml : Millilitre.
mm : Millimètre.
PH : Potentiel hydrogène.
ppm : Partie par million.

Liste des annexes

Annexe 01 : Résultats de la recherche de traces de l'amoxicilline dans les différentes pièces prélevées.....	123
Annexe 02 : Résultats de vérification visuelle du nettoyage après premier nettoyage avec DDN 2% au niveau du site donneur.....	126
Annexe 03 : Résultats de vérification visuelle après premier nettoyage de surfaces de l'équipement avec NaOH 1% au niveau du site donneur.....	129
Annexe N°4 : Vérification des procédures.....	131
Annexe N°5 : Suivi de vérification de la conformité du nettoyage, surface en contact et non en contact avec le produit.....	132
Annexe N°6 : Suivi de vérification de la conformité du nettoyage, surface en contact indirect avec le produit.....	136
Annexe N°7 : Suivi de vérification de la conformité du nettoyage, surface en contact avec le produit – Addendum.....	137
Annexe N°8 : Suivi de vérification de la conformité du nettoyage, surface en non-contact avec le produit – Addendum.....	141
Annexe N°9 : Suivi de vérification de la conformité du nettoyage, surface en contact indirect avec le produit – Addendum.....	143

INTRODUCTION

Le médicament, produit au cœur du système de santé, dangereux en soi, mais d'une importance cruciale dans la pyramide de santé. Cette dangerosité, et le risque dont il est question, justifie sa surveillance par une réglementation contraignante, de part de l'état d'un côté, qui impose ou recommande les différents référentiels et guides applicables dans la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique, en particulier les BPF, mais d'une autre part, par les industries pharmaceutiques, qui se dotera d'un système de management des risques, qui garantit tout au long du cycle de vie du médicament, la protection du patient, qui reste la priorité pour ces industries de santé.

L'un des risques abordés durant ce travail et qui est particulièrement dangereux, consiste en la contamination, et comme nous le verrons durant cette thèse, plusieurs types de contaminations peuvent exister, en raison donc de la grande diversité du sujet traité, dans ce manuscrit, nous nous baserons et focaliserons sur la contamination croisée.

La contamination croisée est la contamination d'un produit par un autre, et peut survenir à toutes étapes de la vie du médicament. Afin de l'éviter il est nécessaire de mettre en place un système de management du risque qualité basé sur les principes du management de la qualité, et ceci permettra de maîtriser, contrôler et garantir sûreté, efficacité et la qualité du médicament durant toutes les étapes de sa préparation, fabrication, conditionnement, ainsi que son stockage, jusqu'à sa distribution.

A travers ce document, nous définirons tout d'abord qu'est-ce que la qualité en industrie pharmaceutique. Le risque, le management qualité, danger et sécurité seront également des notions fondamentales à clarifier durant notre travail.

Nous aborderons par la suite, le cœur de ce mémoire, qui est la contamination croisée, détaillerons ses procédures et ses types, ainsi qu'une approche du triangle composant cette contamination croisée.

Ensuite nous détaillerons les référentiels et les guides, suivis par les outils et méthodes de qualité qui sont la base de tout manager de la qualité, ainsi qu'une approche curative de la contamination croisée à travers les procédures de nettoyage en dernier lieu, ces thématiques se verront attribuer des chapitres entiers pour les traiter.

Enfin, nous mettrons en pratique l'ensemble de ces connaissances dans un cas pratique, portant sur le transfert de l'encapsuleuse « BOSCH GKF 701 » d'un site d'antibiotique vers un site de production de formes générales.

Partie théorique

Chapitre I : Définitions et notions générales de la gestion du risque

I.1 Introduction

Les notions constitutives de la gestion de la qualité, en relation avec les BPF et les principes de la gestion du risque qualité s'enchevêtrent, c'est pourquoi nous proposons les différentes définitions nécessaires et fondamentales pour concocter la formule de la qualité et offrir une base à cet ensemble de travaux.

I.2 Risque concept général

Les organisations de tout type et de toute taille font face à un éventail de risques susceptibles d'avoir un impact sur la réalisation de leurs objectifs.

Le domaine industriel dont il est question, n'est certainement pas une exception et ces risques sont traités avec un tact qui ne reflète que le haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des produits pharmaceutiques.

Dans une interprétation plus littéraire que technique du mot « risque », ce dernier est défini par le dictionnaire français Larousse comme étant :

« Possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage » ;

« Danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé » ;

« Fait de s'engager dans une action qui pourrait apporter un avantage, mais qui comporte l'éventualité d'un danger. ».

La norme internationale ISO 31000 : 2018, qui fournit les lignes directrices concernant le management du risque auquel sont confrontés les organismes, présente le risque comme « l'effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs ». [38]

Toujours dans un langage plus technique, le risque, tel que défini par l'ISO 9000 : 2015 est « l'effet de l'incertitude », l'effet étant « un écart, positif ou négatif, par rapport à une attente. » et l'incertitude « l'état, même partiel, de manque d'information, qui entrave la compréhension ou la connaissance d'un événement, de ses conséquences ou de sa vraisemblance. »[8]

Entre autres, « Un risque est souvent caractérisé par référence à des événements potentiels et à des conséquences également potentielles, ou par référence à une combinaison des deux. et souvent exprimé en termes de combinaison des conséquences d'un événement (y compris des changements de circonstances) et de la vraisemblance de son occurrence.»[8]

Le Guide ISO/CEI 51:2014 intitulé « Aspects liés à la sécurité — Principes directeurs pour les inclure dans les normes » indique que le risque est la « combinaison de la probabilité de la survenue d'un dommage et de sa gravité », additionnellement « la probabilité de survenue

inclut l'exposition à une situation dangereuse, la survenue d'un événement dangereux et probabilité d'éviter ou de limiter le dommage. »

Le risque, ici relié à une situation dangereuse et au danger, puisque la notion de risque et de danger s'entrecroise, n'est pas le danger. Nous définirons donc le danger dans ce premier chapitre des définitions afin d'en clarifier les nuances.

On parle souvent de niveau de risque en gestion qualité, pour lequel il faudra adapter ou dédier des locaux et/ou des équipements pour les opérations de production et/ou conditionnement, ce niveau de risque peut-être accepté ou toléré, c'est à dire qu'il se situe dans un contexte donné et fondé sur les valeurs admises par la société ou non accepté. Etant donné que notre thématique traite de la contamination croisée en industrie pharmaceutique, nous ajouterons que « des mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques » [1] sans omettre que dans le cadre de l'ISO 9001, la priorité est donnée au traitement des risques ayant une répercussion directe ou indirecte sur la satisfaction du client.

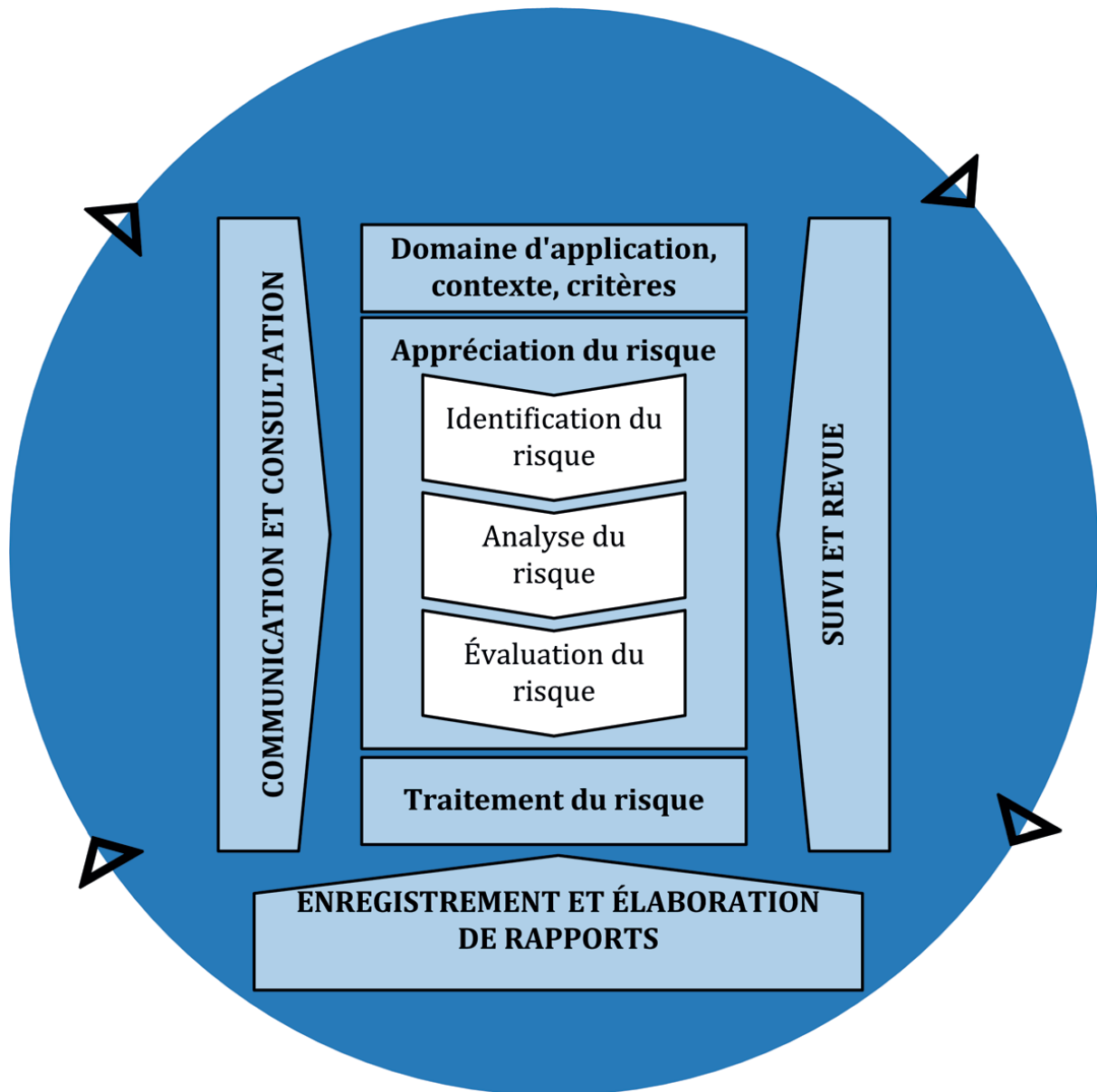


Figure1 : Processus de management du risque. [38]

I.3 Analyse du risque

Utilisation systématique des informations disponibles pour identifier les dangers et estimer le risque.[14]

I.4 Appréciation du risque processus

Englobant une analyse du risque et une évaluation du risque.[14]

I.5 Evaluation du risque

Procédure fondée sur l'analyse du risque pour déterminer si le risque tolérable a été dépassé.[14]

I.6 L'approche par les risques

Dans les industries pharmaceutiques, la notion du risque ne s'arrête pas à le définir ou à le vulgariser, mais à élaborer et planifier une approche et des actions à mettre en œuvre face à ces risques et opportunités.

L'approche par les risques, notion introduite implicitement dans l'ISO 9001:2008 puis révisée et adaptée par l'ISO 9001:2015, L'approche par les risques est l'un des nouveaux thèmes apporté par la nouvelle révision de la norme ISO 9001:2015 et se voit être essentiel afin d'obtenir un système de management de la qualité efficace.

«L'approche par les risques permet à un organisme de déterminer les facteurs susceptibles de provoquer un écart de ses processus et de son système de management de la qualité par rapport aux résultats attendus, de mettre en place une maîtrise préventive afin de limiter les effets négatifs et d'exploiter au mieux les opportunités lorsqu'elles se présentent. »[12]

I.7 Définition de la gestion

Avant de définir la gestion qualité, décortiquer qu'est-ce que la gestion et qu'est-ce la qualité est primordiale. Pour la gestion, Notre société, étant régie par divers types d'organisations ou structures organisationnelles ayant pour commun la nécessité de l'existence d'une gestion convenable.

Gestion vient du latin « gestio » ce qui veut dire action de gérer. Le dictionnaire français Larousse définit la gestion comme étant « l'Action ou manière de gérer, d'administrer, de diriger, d'organiser quelque chose ; période pendant laquelle quelqu'un gère une affaire. » [13]

Cette gestion passe dans une certaine mesure, par l'établissement ou la mise en œuvre d'un processus par lequel nous allons planifier, organiser, contrôler et orchestrer les ressources d'une façon adéquate et optimale d'une organisation afin d'atteindre les objectifs préétablis.

I.8 Notion de qualité

En ce qui concerne la qualité, l'Organisation internationale de normalisation, plus grand organisme de normalisation au monde, nous propose à travers ses normes dénommées «normes ISO», une première définition de la qualité à travers la norme ISO 8402 qui définit la qualité comme étant « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. » [8]

Datant de 1994, cette définition a été remplacée par celle soumise par l'ISO 9000:2015 qui définit la qualité par « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. » [11]

ISO 9000:2015 décrit les concepts fondamentaux, principes et vocabulaire du management de la qualité, et sert de base aux autres normes relatives aux systèmes de management de la qualité.

Le terme « Intrinsèque » signifie que la caractéristique en question est permanente dans l'objet et non « attribuée ».

« Le terme qualité peut être utilisé avec des qualificatifs tels que médiocre, bon ou excellent. » [11]

Selon J.M. JURAN, auteur du Quality Control Handbook, parmi les différentes définitions de la qualité nous retrouvons ces deux définitions qui revêtent d'une importance capitale sur le management de la qualité et qui évoque la relation qualité-revenu qui est toujours au cœur du débat en industrie.

« La qualité désigne les caractéristiques des produits qui répondent aux besoins des clients et assurent ainsi leur satisfaction. En ce sens, le sens de la qualité est orienté vers le revenu. Le but d'une telle qualité supérieure est de fournir une plus grande satisfaction de la clientèle et, on l'espère, d'augmenter les revenus. Cependant, fournir des fonctionnalités plus nombreuses et / ou de meilleure qualité nécessite généralement un investissement et implique donc généralement une augmentation des coûts. Une meilleure qualité dans ce sens «coûte généralement plus cher. » [9]

Mais d'un autre côté, « la qualité signifie l'absence de carences - l'absence d'erreurs qui nécessitent de recommencer le travail (retravailler) ou qui entraînent des échecs sur le terrain, l'insatisfaction des clients, les réclamations des clients, etc. En ce sens, le sens de la qualité est orienté vers les coûts et une qualité supérieure coûte généralement moins cher. » [9]

Ces deux définitions illustrent clairement la perception de la qualité comme étant un levier pour augmenter les revenus ou à l'inverse, un drainage supplémentaire des ressources de l'entreprise, puisque le mot qualité, écrit et prononcé de la même façon chez les industriels mais signifiant deux choses distinctes en termes de management financier.

Cette dualité, ne devrait pas nous éloigner d'une notion importante qui est que « faire de la qualité, c'est partir du client pour essayer de faire fonctionner ce circuit magique de la qualité », [10] puisque les objectifs du SMQ sont doubles : garantir la qualité du produit et accroître la satisfaction des clients en même temps, puisque « la recherche de la qualité passe par quatre phases successives qui partent du client, transitent par l'entreprise pour revenir au client. » [10]

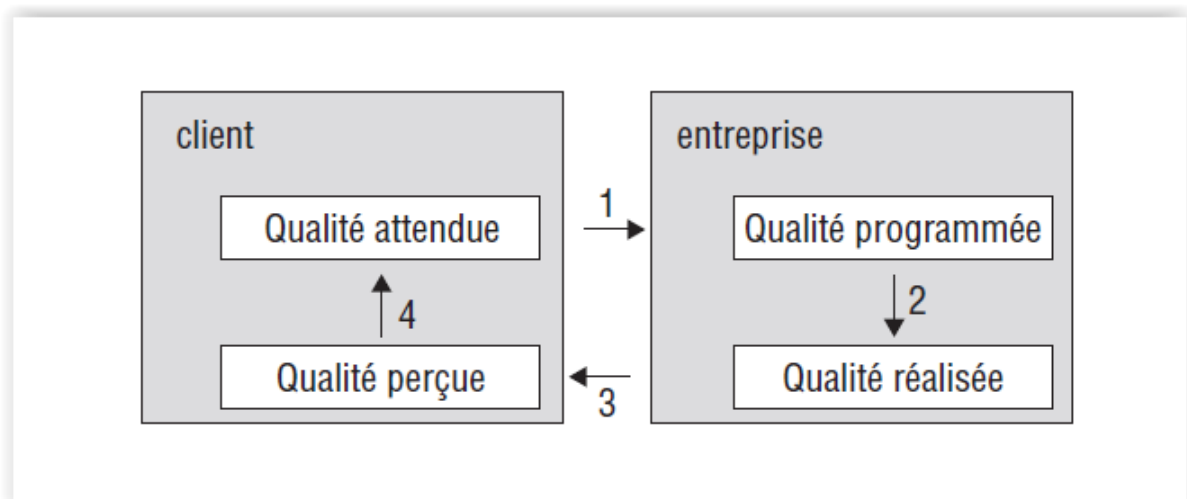


Figure 2 : De la qualité attendue à la qualité perçue. [10]

En Algérie, pour attribuer une DE (décision d'enregistrement) à un fabricant, notamment une industrie pharmaceutique, pour un produit déterminé, la qualité de ce dernier doit être clairement définie dans son dossier.

Un système qualité pharmaceutique devrait garantir une connaissance du produit et du process, avec une amélioration continue non seulement de ce dernier, mais du système général de la production pharmaceutique de la réception, fabrication, allant jusqu'à la chaîne d'approvisionnement qui devrait être approuvée, avec à la fin de cette boucle un mécanisme d'auto-inspection jumelé à un audit qualité régulier. La mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ) permettrait d'atteindre ces objectifs.

De ce fait, un système de réduction du risque se doit d'être instauré, avec des mesures spécifiques et précises, se basant sur les lignes directrices, normes et autres référentiels traitant du concept du risque. A rajouter sur les normes en question que « lorsqu'une norme de sécurité offre plusieurs options de réduction du risque, il convient que la norme indique clairement comment déterminer la méthode la plus appropriée pour réduire le risque à un niveau tolérable en appliquant les principes d'une appréciation du risque. »

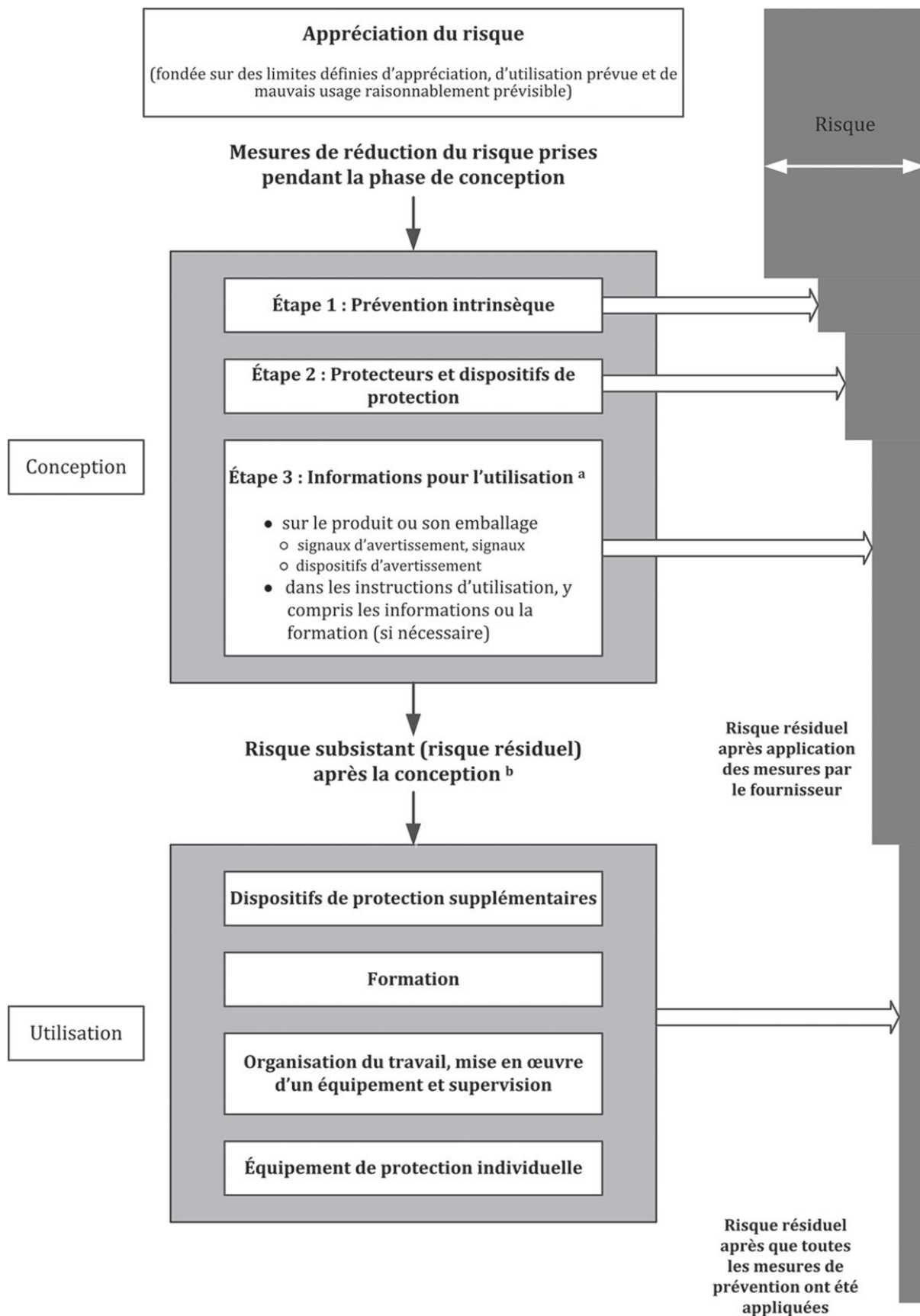


Figure 3 : Réduction du risque: combinaison d'efforts durant les phases de conception et d'utilisation. [14]

I.9 Définition du management de la qualité

L'ISO 9000:2015 définit tout d'abord le management en tant que concept général comme étant des « activités coordonnées pour orienter et diriger un organisme », [11] par extension le management de la qualité est ce management et cet ensemble d'activités coordonnées mais relatif à la qualité, ce « management de la qualité peut inclure l'établissement de politiques qualité et d'objectifs qualité, et de processus permettant d'atteindre ces objectifs qualité par la planification de la qualité, l'assurance de la qualité, la maîtrise de la qualité et l'amélioration de la qualité. » [11]

L'ISO 9000:2015 ajoute la précision que «le management de la qualité peut inclure l'établissement de politiques qualité et d'objectifs qualité, et de processus permettant d'atteindre ces objectifs qualité par la planification de la qualité, l'assurance de la qualité, la maîtrise de la qualité et l'amélioration de la qualité. » [11]

Décrit en premier lieu dans la norme ISO 9004 version 2000, les principes de management de la qualité ont été intégrés plus tard dans la norme ISO 9000 version 2005 à travers 8 principes. Dans la version ISO 9000 version 2015, il n'est question que de 7 principes. Le 5ème, concernant l'approche système, a été retiré. Il est en fait intégré dans l'approche processus. Les sept principes de management de la qualité sont : [11]

PMQ 1 – Orientation client

PMQ 2 – Leadership

PMQ 3 – Implication du personnel

PMQ 4 – Approche processus

PMQ 5 – Amélioration

PMQ 6 – Prise de décision fondée sur des preuves

PMQ 7 – Management des relations avec les parties intéressées.

En pratique, les sept principes du management de la qualité ne sont pas donnés par ordre de priorité puisque la variation observée d'un organisme à un autre est significative et importante, et donc l'importance relative de chaque principe par rapport à un organisme donné varie amplement.

I.9.1 Notion de la planification de la qualité

« Partie du management de la qualité axée sur la définition des objectifs qualité et la spécification des processus opérationnels et des ressources associées, nécessaires pour atteindre les objectifs qualité. » [11]

I.9.2 Notion de l'assurance de la qualité

« Partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité. » [11]

I.9.3 Notion de la maîtrise de la qualité

« Partie du management de la qualité axée sur la satisfaction des exigences pour la qualité. » [11]

I.9.4 Notion d'amélioration de la qualité

« Partie du management de la qualité axée sur l'accroissement de la capacité à satisfaire aux exigences pour la qualité. »[11]

I.10 Définition de la gestion qualité

La gestion qualité est une thématique en plein développement, de ce fait, de multiples définitions et différents points de vues existent sur ce qu'elle représente ou implique pour une entreprise, ainsi que sur la manière de la canaliser et la maîtriser, et fait partie intégrante de la mise en œuvre de la stratégie de toute organisation, puisque dans un environnement économique basé très fortement sur la concurrence dans lequel les différentes entreprises pharmaceutiques évoluent, une entreprise, pour garantir sa pérennité et sa survie, se doit de considérer la qualité comme la variable stratégique la plus performante de la compétitivité.

Selon les BPF « la gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication. »

En d'autres lieux, et toujours selon les BPF, la gestion du risque qualité est définie comme étant un « processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. »

Que ça soit pour un organisme recherchant des performances durables ou des clients cherchant à s'assurer de l'aptitude d'un organisme à être à la hauteur des exigences, une gestion qualité performante permettant d'identifier les risques et les opportunités est une procédure imputable à l'activité de toutes entreprises pharmaceutiques.

I.11 Notion de danger

I.11.1 Définition

Le danger, tel que vu par le guide de l'ISO 31 000:2018 , est « une source potentielle de dommage » et ce dommage étant une « blessure physique ou atteinte à la santé des personnes, ou atteinte aux biens ou à l'environnement. » [38]

Les dangers peuvent dresser divers problèmes de sécurité, avec une variation révélatrice des lacunes de l'intégrité des remparts des mécanismes de commande.

I.11.2 Risque versus danger

Du point de vue de l'auteur ingénieur Yves Mortureux, dans son livre « Fondamentaux de l'analyse de risque - Regard fiabiliste sur la sécurité industrielle - » C'est un véritable pont aux ânes de la discipline que de s'insurger contre la confusion entre risque et danger, puisque toujours selon lui « si les définitions sont quasiment innombrables et l'objet d'après discussions, elles tournent autour de la progression : le danger est un potentiel de nuisance, d'accident, d'atteinte aux personnes ou aux biens... La rencontre du danger avec un système

génère une situation dangereuse... Le risque associe une évaluation, une mesure à une possibilité d'accident. » [15]

I.12 Notion d'accident

L'absence d'historique d'incidents, un petit nombre d'accidents ou une faible gravité des blessures n'implique pas nécessairement un risque faible. [11]

Également, « l'enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts aux procédures » entre dans les mesures organisationnelles de la prévention des contaminations croisées pendant la production.

I.13 Notion sécurité

La sécurité, vu par l'ISO 31 000:2018 est « l'absence de risque intolérable » [38] et est donc une réduction de ce risque à un niveau acceptable.

En terme de sécurité en générale, une expression est interprétée presque toujours à tort par le public ou par le personnel en industrie pharmaceutique, qui est «de sécurité» et « de sûreté », faisant croire à un niveau de sécurité élevé ou même à un état de protection contre tous les dangers, donnant ainsi une fausse garantie d'absence de risque, provoquant par ceci un relâchement des mécanismes de sécurité et de commande précédemment cités, de plus est, l'expression ne communique aucune information additionnelle utile.

L'approche recommandée par l'ISO 31 000:2018 est qu'à « chaque fois que possible, à remplacer les expressions « de sécurité » ou «de sûreté» par une indication du but poursuivi. » [38]

Chapitre II : Gestion de la contamination croisée :

Définition et enjeux

II.1 Définition de la contamination

Puisque toutes les industries de production pharmaceutique sous contrat doivent être en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) , nous reprenons la définition de la contamination tel que définie par les BPF comme étant « l'Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport. » [1]

La contamination croisée étant exclue de cette définition, puisqu' elle n'est pas conjointe à une impureté étrangère, ni définie par le type de contaminant, mais peut-être assimilé à un 4^{ème} type de contamination dans le classement global par groupe des contaminations à savoir :

- La contamination particulière
- La contamination microbiologique
- La contamination chimique
- La contamination croisée

Les impuretés, comme mentionné dans la définition des BPF, correspondent à trois différents types d'introduction non intentionnelle par ce que nous définirons par la suite de « contaminant », ce dernier altère le médicament durant son cycle de production et donc mets en menace la sécurité du patient, axe principal du système de santé, mais également influence le triangle des exigences de l'AMM pour un médicament à savoir : la qualité, la sécurité, et l'efficacité de ce dernier.

Parler de contamination s'en suit forcément d'évoquer le contaminant, qui est nous ait défini par l'ISO 14644-4 comme étant « toute entité particulière, moléculaire, non particulière ou biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou le procédé. » [2]

L'effet indésirable engendré varie bien évidemment en fonction de la nature du contaminant et de celle du produit contaminé.

II.2 Définition des différents types de contaminations

II.2.1 La contamination croisée

La contamination croisée ou en anglais « cross contamination » ou même « mix-up » qui est aussi couramment utilisé en industrie pharmaceutique est définie par les BPF comme la « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit. »

Dans un sens plus large, les BPF nous proposent une autre définition plus ample et définie la contamination croisée comme étant la « contamination d'un produit par un autre. »

cette définition inclusive prend en considération les différentes étapes du cycle de vie industriel d'un médicament de la réception des matières premières, passant par les différentes étapes de production jusqu'au conditionnement final, ainsi, par le terme « produit » la définition englobe également tout ce qui peut : composer, déterminer et tracer le médicament dans la firme pharmaceutique à savoir le dossier de lot du médicament, ou un changement d'une feuille d'un dossier du lot A avec une feuille du dossier du lot B est considéré comme une contamination croisée.

De ce fait, et en raison du processus extrêmement réglementé mais long du produit pharmaceutique, la contamination croisée peut donc concerner de variant composés et éléments entrant dans la production pharmaceutique comme les articles de conditionnement primaires (Blisters, ampoules, flacons ...) et secondaires (boîte cartonnée, la notice, cuillères, compte-goutte ...), principe actif, excipient, produit semi-finis... etc.

II.2.1.1 Types ou procédé de la contamination croisée

-La contamination dite « simultanée » : Ce type de contamination est dit simultanée puisqu'il implique que deux productions de différents produits ayant lieu en même temps et dans des ateliers assez proches ou à proximité.[3]

Cette contamination nécessite la présence par ce que nous définirons par la suite de vecteur de contamination, qui définit le mix-up direct et indirect suivant la présence ou non de ce vecteur ou d'un transmetteur de la contamination.

Les BPF considèrent que « ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs...etc. » [1]

-La contamination dite « successive » : Ce type de contamination concerne les produits fabriqués successivement et consécutivement l'un à l'autre sur le même équipement ou matériel, sans qu'un nettoyage satisfaisant aux BPF ne soit réalisé entre les deux productions, on parle alors de résidus contaminants.

En raison de l'implication du matériel dans ce type de contamination, les BPF estime que « les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits. » [1]

A noter que dans les deux précédents cas de contamination, le personnel peut engendrer cette contamination s'il n'y a pas de changement de tenue entre deux procédés de fabrication de produits distincts, on parle alors de contamination aéroportée, mais également l'air ambiant peut amener à une contamination en cas d'un renouvellement non satisfaisant aux BPF de l'air

circulant, ces points seront détaillés un peu plus loin dans le paragraphe 2.3 du triangle de la contamination croisée.

De surcroît, La forme galénique influence sur la nature de la contamination, « la contamination successive qui se fait essentiellement via le matériel est d'autant plus importante que le nettoyage est difficile; les formes galéniques les plus en cause sont donc les formes pâteuses et les liquides peu hydrosolubles tels que les huiles, mais aussi les sirops. La contamination simultanée qui est essentiellement aéroportée met surtout en cause les substances pulvérulentes et les processus poussiéreux. » [6]

Ces deux types de contaminations feront l'objet de notre thèse afin d'établir dans un début une analyse de ces contaminations croisée et par la suite définir un plan de prévention de ces dernières à travers une étude détaillée des différents flux de produits et à travers diverses étapes de la production

II.2.2 Autres types de contamination

Dans l'industrie pharmaceutique, et en particulier dans la fabrication de produits stériles, une connaissance des autres types de contaminations possibles a permis une meilleure maîtrise de cette contamination, puisque les contaminants indésirables peuvent être très divers en nature et en quantité, de ce fait, nous nous baserons pour l'étude de ces autres types de contamination sur les travaux de l'ASPEC

II.2.2.1 Présentation de l'ASPEC

L'ASPEC ou l'association pour la prévention et l'étude de la contamination :

Leader français de la normalisation sur les technologies de salles propres, l'ASPEC a été fondé en 1971 et regroupe près de 900 membres d'univers et de métiers diversifiés réuni et ayant pour comme objectif une maîtrise des problèmes de contamination particulière, biologique ou chimique, et ceci à travers divers formations, publication de guides techniques et événements ayant lieu tout au long de l'année.

II.2.2.2 Définition de la contamination particulière

« Particules inertes (ou amas de particules) de composition physico-chimique complexe et de forme très variée. La plupart du temps, on les assimile à des sphères en volume ou des disques en surface. La taille de ces particules est alors définie par le diamètre ou la dimension du plus grand axe de la particule et s'étend en général du nanomètre au millimètre.

Exemple : poussière, fibre.

Dans le domaine des salles propres et des environnements maîtrisés, les tailles des particules considérées sont généralement comprises entre 0,1 et 5 µm. A ces dimensions, les particules sont invisibles à l'œil nu. »

Cette définition ci-dessus, s'inspire de la norme EN/ISO 14644-1 qui nous propose une classification de ces particules, selon leurs tailles et diamètres, afin de classer les ZAC en fonction de la propreté particulière de l'air.

Dans l'industrie pharmaceutique (Hikma pharma Algérie) dans lequel notre partie pratique a été réalisée, une grande importance dans la gestion et le maîtrise de ce type de contamination est attribué au système HVAC.

II.2.2.3 Définition de la contamination microbiologique (bio-contamination)

En raison que dans l'industrie pharmaceutique, et dans certains lieux de production, l'humidité et la température favorisent la multiplication de nombreux micro-organismes altérant ainsi la qualité du produit final, la maîtrise de ce type de contamination revêt toute son importance. L'ASPEC définit les contaminants en question ici par des : « micro-organismes vivants que sont les bactéries, les virus, les champignons, et les algues de taille microscopique. Ils sont généralement déposés sur des surfaces. La viabilité des micro-organismes nécessite la présence, dans leur environnement proche, d'eau, de matières organiques et d'oligoéléments. Dans notre domaine, on parle aussi de bio contaminant»

Un Soin attentif devra alors être porté sur ce type de contamination, et une procédure rigoureuse de décontamination microbienne intimement liée à une procédure de nettoyage valides et conformes aux BPF est exigé pour maintenir un niveau de contamination microbienne acceptable dans le produit fini, acceptabilité dépendante bien évidemment

II.2.2.4 Définition de la contamination chimique

Le contaminant incriminé dans ce type de contamination est défini par l'ASPEC comme étant une « espèce chimique individuelle (ion, atomes ou molécule) ou un ensemble d'espèces chimiques (Film, goutte ou particule) pouvant avoir un effet indésirable sur le produit ou le patient. Suivant les cas, ces espèces chimiques sont classées en différentes catégories suivant leurs effets : organiques condensables, acides, bases, dopants, corrosifs... etc. »

Ces contaminants chimiques, comme pour les autres types de contaminants, sont susceptibles de contaminer divers composants du produit : matière première, excipient, principe actif dont la finalité sera une altération de la qualité du produit.

II.3 Triangle de la contamination croisée

La contamination croisée peut se positionner en pivot dans une relation direct ou indirect entre les trois éléments : Source, vecteur et récepteur

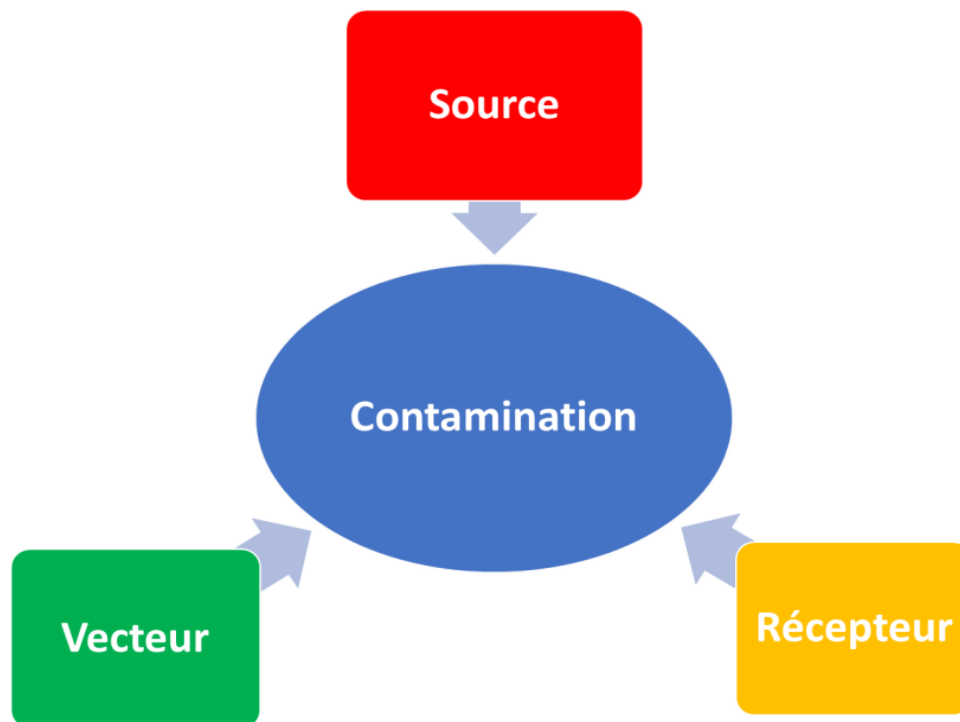


Figure 4 : Triangle de la contamination. [25]

II.3.1 Les sources

Les sources de contamination sont diverses, et leurs connaissances nous permettent de mieux les maîtriser, faisant toujours suite à notre définition de la « mix-up », ces divers constituants peuvent être source de contamination croisée ou autres types, à savoir :

- Les matières premières : Principes actifs, excipients, réactifs ... etc,
- Les produits en cours de fabrication ou intermédiaires : mélanges semi-finis de préparation liquide, de mélanges poudres ... etc,
- Les vrac : produits non conditionnés tel que les gélules,
- Les articles de conditionnement primaires ou secondaires,
- Autres : Déchets, Échantillon, composés mis en quarantaine, dossier lot ou l'un de ses composants... etc.

La difficulté qui réside dans la maîtrise causée par ces constituants est le fait qu'ils ne sont pas considérés comme « matière étrangère » et donc peuvent être négligés en termes de décontamination et de nettoyage ou même de séparation (cas de la contamination simultanée).

Ces constituants cités ci-dessus peuvent être assimilés à une source « interne » de contamination, dans la mesure où des sources dites « externe » peuvent également participer à la contamination croisée, nous citerons:

- L'environnement extérieur : contaminants chimiques et microbiens en suspension dans l'air,
- Le personnel : la source de la contamination peut-être particulière par les fibres de vêtements, poils, cellules de peau morte, ou par la chevelure (d'où la nécessité de porter une charlotte qui

doit efficacement envelopper toute la chevelure) ou même par les pellicules qui passent facilement inaperçues, de plus, « il y a une relation proportionnelle entre l'intensité de l'état pelliculaire du cuir chevelu et la densité des levures. La quantité de levures *Malassezia* est multipliée par deux par rapport à celle retrouvée chez les sujets indemnes. » [4]

L'homme en bonne santé est colonisé par des milliards de micro-organismes, ainsi, le comportement lui-même du personnel tel que l'éternuement ou la présence d'une quinte de toux (contamination par émission de particules porteuses de germes ou gouttelettes de Pflügge) peut être source de contamination microbiologique.

En règle générale, le personnel de maintenance se met au niveau de l'hygiène des zones dans lesquelles il intervient, une hygiène particulièrement soignée minimise le risque de contamination.

A prendre en considération également le risque de contamination dû aux visiteurs et personnes extérieures, soumis aux mêmes consignes que le personnel, pour lesquels il est recommandé de faire remplir un questionnaire "sanitaire" afin de les sensibiliser aux risques de contamination des produits en cours de fabrication en garantissant leurs engagements de respecter les règles d'hygiène interne de l'entreprise, autrement, ils devront se contenter d'observer les ateliers à partir d'une galerie latérale prévue à cet effet.

-Les produits de nettoyage : la base de l'entretien et de l'hygiène des entreprises peuvent être source de contamination chimique (cas des désinfectants et détergents).

L'attribution de source interne ou externe à une source donnée passe par l'estimation de si cette source fait partie d'une façon directe ou indirecte aux constituants d'un produit pharmaceutique ou non.

II.3.2 Les vecteurs

Sont des supports ou des acteurs de la transmission (transmetteurs) d'un contaminant et qui est nécessaire à la dispersion de ce dernier en le transportant vers le récepteur.

Les vecteurs peuvent, dans certains cas représenter également la source de contamination
Exemple : le personnel, tout étant source de contamination comme cité précédemment, peut véhiculer des résidus à travers ses vêtements.

D'autres vecteurs sont rencontrés dans l'industrie pharmaceutique, nous citerons :

II.3.2.1 L'air ambiant

L'air ambiant définit l'un des vecteurs les plus marquants de la contamination en raison d'une altération de cette aire par des agents chimiques, biologiques (micro-organismes) ou physiques.

Cet air est traité par des centrales de traitement d'air ou CTA, qui sont des dispositifs permettant d'extraire, de renouveler et de traiter l'air, en fonction des différents niveaux de tailles d'éléments indésirables et la classe de la zone de production en question.

La contamination en question ici se manifeste par des transmissions de particules d'un poste à un autre à l'intérieur d'une même zone ou même d'une zone à une autre à l'intérieur du bâtiment.

La contamination de l'air dépend de trois conditions essentielles :

- Présence des sources de contaminations déjà détaillées un peu plus haut.
- Amplification microbienne.
- Dissémination microbienne.

Qui conduisent à une contamination soit permanente, soit le plus souvent transitoire de l'air ambiant, ou flore microbienne de l'air. [5]

II.3.2.2 Le matériel ou les équipements

En raison que des dépôts ou des résidus de matières peuvent persister sur les équipements et le matériel peuvent être à l'origine de contaminations croisées, et sont rigoureusement contrôlés et soumis à des procédures de nettoyage validés pour éviter toute vectorisation ou transmission de contaminants.

II.3.2.3 Les fluides

Qui désigne des substances liquides ou gazeuses, qui sont nécessaires au bon fonctionnement d'un bâtiment industriel, ou nécessaires à ses process de production. Nous citerons à titre d'exemple :

II.3.2.3.1 L'air comprimé

II.3.2.3.2 L'huile

Utilisé pour la maintenance, la lubrification et le refroidissement de machines industrielles

II.3.2.3.3 Hydrogène

Gaz retrouvé dans différents process de production industrielle.

Tous ces fluides que nous désignerons par « utilités » peuvent être vecteurs de transmission contaminante.

Les vecteurs de contamination ont une influence relative sur le type de contamination croisée rencontré dans une industrie pharmaceutique :

Tableau 1 : Importance relative des vecteurs de contamination successive ou simultanée. [17]

Contamination	Successive Même local, même matériel	Simultanée Locaux et matériel différents (mais à proximité)
Facteurs		
Matériel	+++	0
Personnel	++	++
Locaux (Surfaces)	++	+
Air (ventilé)	+	+++

Le principal vecteur d'une contamination successive est le matériel (vecteur de résidus du produit précédent) alors que, pour une contamination simultanée, il s'agit de l'air qui va transporter tout particulièrement les formes solides à l'état de poudre. Le rôle joué par le personnel est très dépendant des contraintes d'hygiène et vestimentaires imposées aux opérateurs. Si le personnel change de tenue à chaque produit et ne transite pas d'un local à l'autre, son rôle devient nul. [6]

II.3.3 Les récepteurs

Les récepteurs sont les produits au sens large (Matière première, excipient, produit semi-fini...etc.) qui recevront ou témoigneront de cette contamination croisée.

Chapitre III : Référentiels et guides en vigueur applicables dans la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique

III.1 Les Agences

Ce sont des instances qui imposent des contraintes en termes de développement, d'essais cliniques, de fabrication et de commercialisation des médicaments et contribuent à la mise en œuvre et l'application des différentes réglementations.

Aujourd'hui, la gestion des risques représente une préoccupation majeure pour les industries pharmaceutiques, mais également pour les autorités de santé, en conséquence ces agences telles que la Food and Drug Administration aux États-Unis ou FDA, l'Agence Européenne des Médicaments ou EMA, et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ou ANSM en France, mettent en place des dispositions législatives et réglementaires concernant tout le cycle de vie du médicament, dès sa conception grâce à la recherche et le développement, jusqu'à sa commercialisation.

III.1.1 Food and drugs administration (FDA)

La Food and Drug Administration est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, elle assure la protection de la santé publique en garantissant la sécurité et l'efficacité des médicaments, des produits biologiques et des dispositifs médicaux à usage humain et vétérinaire.

Elle est chargée de faire progresser la santé publique en aidant à accélérer les innovations qui rendent les produits médicaux plus efficaces, plus sûrs et plus abordables, en fournissant au public les informations scientifiques nécessaires dont il a besoin pour l'utilisation efficace et sécurisée des produits médicaux. [33]

La FDA autorise la commercialisation des produits de santé sur le territoire américain, néanmoins, cette agence n'a pas l'autorité nécessaire pour retirer un médicament du marché.

La FDA publie les cGMP américaines (current Good Manufacturing Practice) qui sont incluses dans le 21 CFR (Code of Federal Regulations) de la même manière que l'ANSM publie les BPF, elle publie également des Guidelines pour l'industrie pharmaceutique qui apportent la perspective de la FDA sur les différents thèmes et enjeux concernant le secteur pharmaceutique, ces guidelines ne sont pas obligatoires mais fournissent des recommandations pratiques qui permettent de répondre aux obligations réglementaires établis par la FDA.

Concernant ces guidelines, la FDA a récemment publié une directive dans le but d'aider les entreprises pharmaceutiques à adopter des systèmes qualité modernes qui soient entièrement conformes aux normes de bonnes pratiques de fabrication (CGMP) actuelles. Selon le Dr Janet Woodcock, commissaire adjointe de la FDA et médecin en chef, la directive vise à encourager les acteurs du secteur à tirer profit des dernières avancées technologiques et à adopter des systèmes qualité intégrés. La directive finale, qui concerne la fabrication de produits et de composants médicamenteux, a été publiée par l'agence américaine en septembre

2019, Intitulé « Guidance on Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations » (Directive relative à une approche des systèmes qualité pour les normes CGMP des entreprises pharmaceutiques), le document vise à concilier les normes CGMP datant de 1978 avec les systèmes de la qualité et les approches en termes de gestion des risques actuels. En suivant cette directive, les fabricants seront en mesure de tirer plus facilement parti des avancées technologiques dans leurs tâches quotidiennes et de bénéficier d'une supervision réglementaire appropriée. [33]

L'un des principaux problèmes associés à la fabrication des médicaments est leur tendance à contaminer l'un l'autre si on n'arrive pas à les séparer correctement. C'est pour cela que la FDA (Food and Drug administration) a publié une série de recommandations concernant la fabrication des antibiotiques afin de maîtriser le risque de contamination croisée. En conséquence, les fabricants doivent prendre les précautions et les mesures rigoureuses pour s'assurer que la fabrication de pénicilline par exemple se déroule dans des installations entièrement distinctes

III.1.2 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) est l'organisme public français en charge de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, elle a repris les missions, obligations et pouvoirs de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé (AFSSAPS), le 1er mai 2012 suite au renforcement des moyens, des missions accordées à l'agence par la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 et a été chargée de nouvelles missions et responsabilités. [34]

L'ANSM accomplit plusieurs activités pour le compte de l'Union Européenne, dans le cadre de la sécurité du médicament et des produits de santé, l'une de ses principales missions concernant l'instauration d'un système qualité est la publication des Bonnes Pratiques de Fabrication, texte issu d'une traduction des BPF Européennes avec l'intégration de la réglementation. [34]

Parmi les missions de l'ANSM on peut citer :

- Réaliser des évaluations techniques et scientifiques de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des produits de santé à usage humain pour autoriser notamment leur mise sur le marché,
- Effectuer une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des produits de santé à usage humain,
- Autoriser l'ouverture des établissements pharmaceutiques par le biais de l'état des lieux des établissements,
- Inspecter les sites de production, distribution, importation, pharmacovigilance et les sites menant des essais cliniques.

En complément, l'ANSM établit un programme de surveillance renforcée fondée sur une analyse des risques de certaines situations ou produits, sans qu'il existe nécessairement un signal identifié, Différents outils sont utilisés pour effectuer cette surveillance renforcée : enquêtes de pharmacovigilance, détection statistique des signaux, veille des bases de données de surveillance, etc.

III.1.3 Agence européenne des médicaments (EMA)

L'Agence européenne du médicament, en anglais European Medicines Agency (EMA) est une agence décentralisée de l'Union Européenne fondée en 1995. Elle autorise et contrôle les médicaments et produits de santé afin de garantir la protection de la santé publique au sein de l'Union Européenne

Aujourd'hui, sept comités scientifiques de l'EMA et plus de 30 groupes de travail apportent une expertise scientifique pour la réglementation des médicaments en s'appuyant sur un pôle de plusieurs milliers d'experts scientifiques européens. [35]

Tout comme l'ANSM, l'EMA est responsable de l'évaluation et la supervision scientifique, ainsi que de la surveillance de la sécurité vis-à-vis des industries pharmaceutiques dont les produits sont destinés au marché européen.

Avec la création du comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques (PRAC) en 2012, l'EMA a commencé à jouer un rôle encore plus important dans la surveillance de la sécurité des médicaments à travers l'Europe.

Les principales missions de l'EMA sont menées en collaboration avec les agences nationales. Elles consistent à : [35]

- Promouvoir l'innovation et la recherche pharmaceutique,
- Contrôler les médicaments tout au long de leur cycle de vie, en mettant en place des réseaux de pharmacovigilance,
- Réaliser une évaluation scientifique des autorisations de mise sur le marché européen.

L'EMA a publié le 20 novembre 2014 la ligne directrice « Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities » qui se traduit par « Définition des limites d'exposition à utiliser pour l'identification des risques sanitaires dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes. » [36]

Cette ligne directrice, qui est entrée en vigueur le 1er juin 2015, est incluse dans la partie 3 des BPF européennes « documents relatifs aux BPF », elle permet l'élaboration d'une approche basée sur les données pharmacologiques et toxicologiques disponibles de chaque principe actif afin de déterminer des valeurs limites comme préconisé dans les BPF. Ces valeurs limites pourront être utilisées comme outils d'identification du risque et donc contribuer à la lutte contre la contamination croisée.

III.2 L'Organisation internationale de normalisation (ISO)

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, composée de 164* organismes nationaux de normalisation. Par ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux, l'ISO a publié plus de 22 500 Normes internationales et publications associées, couvrant la quasi-totalité des secteurs, des technologies à la sécurité des denrées alimentaires, en passant par l'agriculture et la santé. [37]

Plusieurs types de normes existent parmi lesquelles des méthodes d'essai, des codes de bonne pratique, des lignes directrices ou encore des normes de systèmes de management. Un certain nombre d'entre elles, telles que ISO 9001 "Management de la Qualité" et ISO 31000 "Management du risque" sont applicables dans l'industrie pharmaceutique.

Dans le secteur pharmaceutique, le caractère international des normes ISO renforce la notion d'harmonisation désirée par l'ICH.

Commençons par les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité qui sont décrites dans la série des 9000 à savoir :

III.2.1 ISO 9000 :2015 « Systèmes de Management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire »

Cette norme décrit les 7 principes du management de la qualité (abordé dans le chapitre 1) et définit la terminologie employée dans la norme ISO 9001, l'ISO 9000 :2015 spécifie les termes et définitions s'appliquant à toutes les normes relatives au management de la qualité et aux systèmes de management de la qualité élaborées par l'ISO/TC 176.

III.2.2 ISO 9001 : 2015 « Système de Management de la qualité – Exigences »

Il s'agit de la seule norme de la famille ISO 9000 à pouvoir être utilisée pour la certification (mais ce n'est pas une obligation), elle détermine des exigences afin d'établir un système de management de la qualité pour les entreprises souhaitant améliorer la satisfaction de leurs clients et fournir des produits conformes, cette norme indique « En mettant en œuvre un système de management de la qualité fondé sur la présente Norme internationale, les avantages potentiels pour un organisme sont les suivants: [12]

- Aptitude à fournir en permanence des produits et des services conformes aux exigences du client et aux exigences légales et réglementaires applicables ;
- Plus grandes opportunités d'amélioration de la satisfaction du client ;
- Prise en compte des risques et opportunités associés au contexte et aux objectifs de l'organisme ;
- Aptitude à démontrer la conformité aux exigences spécifiées du système de management de la qualité. »

Elle mentionne l'emploi de l'approche processus avec l'intégration du cycle PDCA et l'approche par les risques qui sont très importants comme moyens préventifs contre la contamination croisée : « la présente Norme internationale emploie l'approche processus, qui intègre le cycle PDCA (Plan-Do-Check-Act) et L'approche par les risques.

Le cycle PDCA permet à un organisme de s'assurer que ses processus sont dotés de ressources adéquates et gérés de manière appropriée et que les opportunités d'amélioration sont déterminées et mises en œuvre.

L'approche par les risques permet à un organisme de déterminer les facteurs susceptibles de provoquer un écart de ses processus et de son système de management de la qualité par rapport aux résultats attendus, de mettre en place une maîtrise préventive afin de limiter les effets négatifs et d'exploiter au mieux les opportunités lorsqu'elles se présentent. » [12]

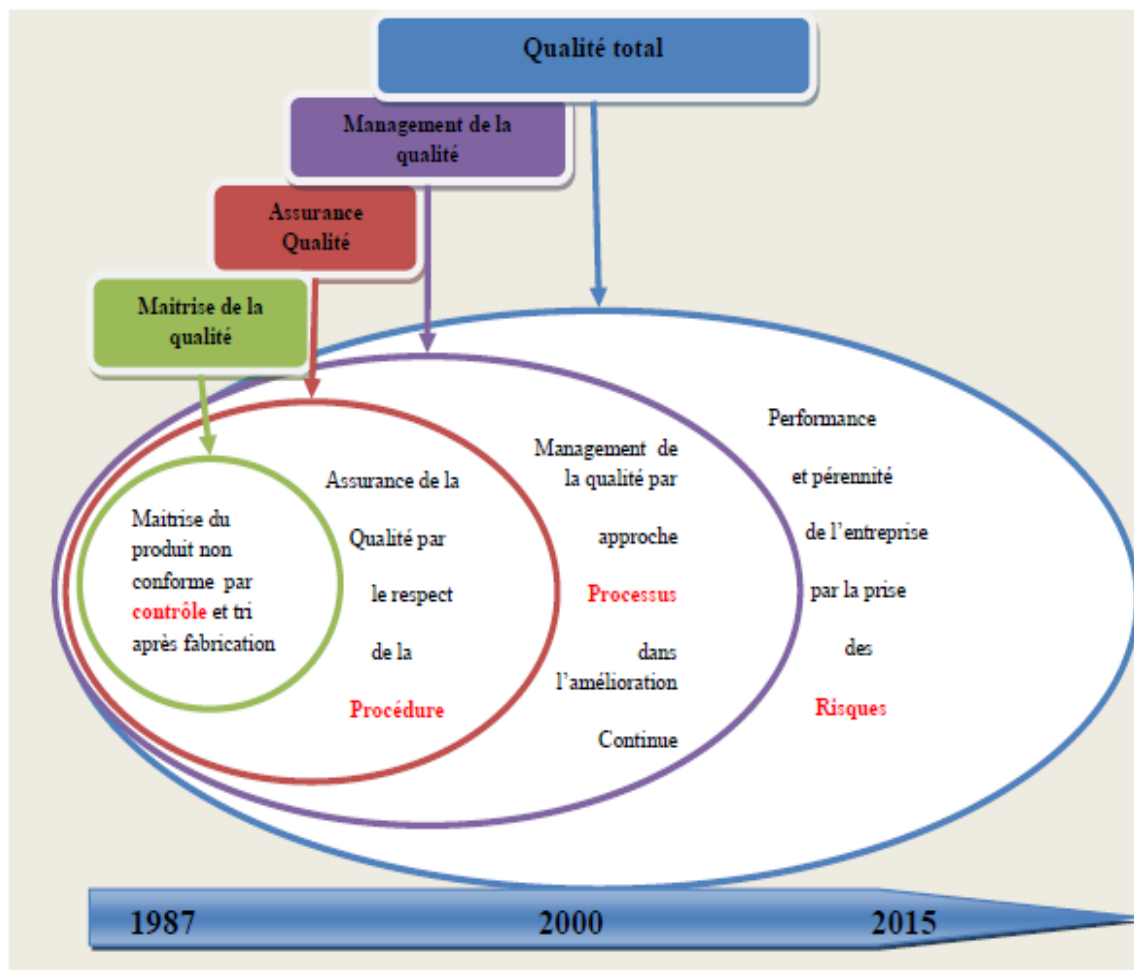


Figure 5 : Evolution de la qualité selon l'ISO. [12]

III.2.3 ISO 31000 : "2018 Management du risque - Lignes directrices"

C'est la principale norme en matière de gestion des risques, la première version a été élaborée en 2009 puis elle a été revue en 2018.

Elle propose une approche générale de la gestion des risques et s'adresse à tous les types d'organismes « les organismes de tous types et de toutes tailles sont confrontés à des facteurs et des influences internes et externes qui rendent l'atteinte de leurs objectifs incertaine, cette norme s'adresse aux personnes qui, au sein des organismes, créent de la valeur et la préservent par le management du risque, la prise de décisions, la définition et l'atteinte d'objectifs et l'amélioration de la performance. » [38]

Elle fournit les principes et lignes directrices permettant aux entreprises de gérer leurs risques et améliorer leur performance, la norme ISO 31000 est divisée en quatre sections : [38]

- Le vocabulaire lié au management des risques ;
- Les principes du management du risque ;
- Le cadre organisationnel ;
- Le processus de management des risques

Dans le secteur pharmaceutique, la norme ISO 31000 :2018 doit être associée à l'ICH Q9 et aux BPF pour permettre le développement d'un système de management des risques efficace et adapté aux exigences et aux besoins.

Dans la partie processus de management des risques, on voit clairement l'implication et l'importance de la gestion des risques au sein de l'entreprise : « Il convient que le processus de management du risque fasse partie intégrante du management et de la prise de décisions et soit intégré à la structure, aux opérations et aux processus de l'organisme. Il peut être appliqué aux niveaux stratégique, opérationnel, programme ou projet.

Il peut y avoir de nombreuses applications du processus de management du risque au sein d'un organisme, adaptées pour atteindre des objectifs en fonction du contexte externe et interne dans lequel elles s'appliquent. » [38]

III.3 Les textes réglementaires

III.3.1 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Selon l'OMS, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont « 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. »

Les articles L.5121-5 et L.5138-3 du code de la santé publique français précisent que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières pour la fabrication des médicaments doit être réalisée en respectant les bonnes pratiques « la préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (...) » [39]

Les BPF sont basées sur la sécurité et l'efficacité du médicament. Elles sont régulièrement mises à jour et en constante évolution via des projets de révision de la part de l'ANSM pour y intégrer les évolutions liées à la réglementation. Elles regroupent l'ensemble des dispositions qui doivent être appliquées par l'industrie pharmaceutique afin de garantir la sécurité du patient.

Ce référentiel est le guide de base pour toute industrie pharmaceutique. Il est applicable à tous les services. En effet, l'ensemble des processus d'un site doit être en conformité avec ce guide. Les BPF fixent des objectifs à atteindre en termes de qualité et offrent une flexibilité quant aux moyens employés pour les atteindre.

Aujourd'hui, le guide des BPF est disponible sur le site de l'ANSM, il est scindé en quatre parties (I, II, III, IV) et complété par une série d'annexes :

- Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain ;
- Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments ;
- Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication ;
- Guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante.

La première partie concernant la fabrication des médicaments comporte neuf chapitres ayant comme objectif de « fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'AMM [...] et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à la sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. » [1] Bien illustrés dans la figure :

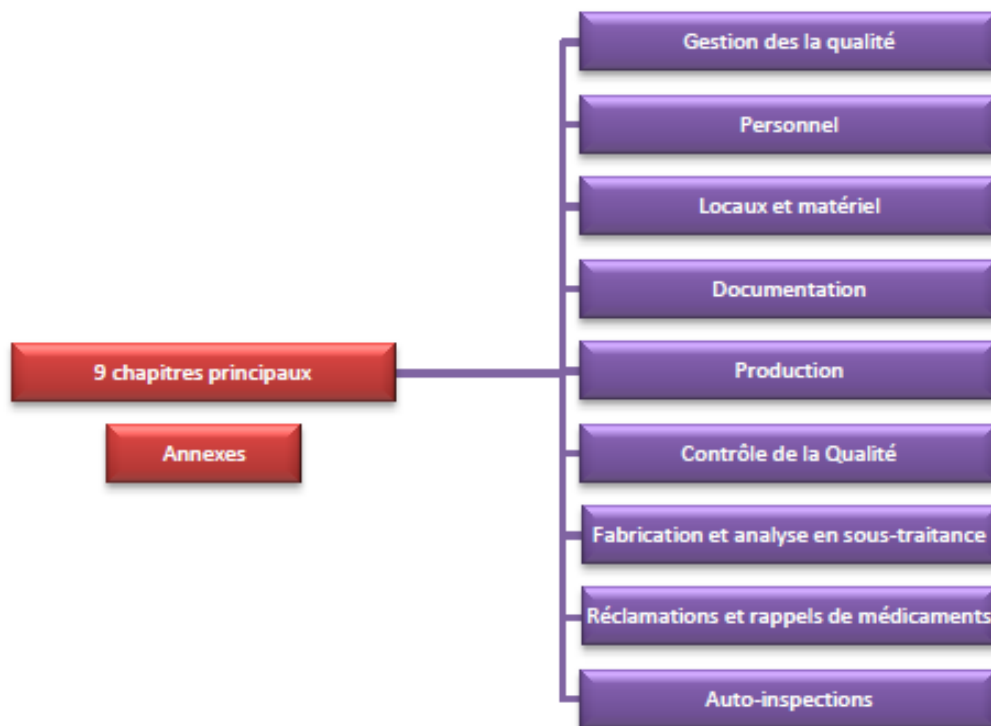


Figure 6: Chapitres principaux des BPF.

Une partie du chapitre 1 « Système qualité pharmaceutique » est consacrée à la gestion du risque qualité (Annexe 2). Les BPF ont ainsi rendu obligatoire depuis les années 2000 la mise en œuvre en routine d'un système efficace de gestion des risques au sein des entreprises pharmaceutiques.

La deuxième partie est consacrée aux substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments. Elle compte dix-neuf chapitres et permet « la fabrication des substances actives sous un système approprié de management de la qualité [...] s'assurer que les substances actives sont conformes aux exigences de qualité et de pureté qu'elles prétendent ou sont censées avoir. » [1]

Cette partie qui est directement issue de l'ICH Q7, regroupe plusieurs aperçu concernant les substances actives : management de la qualité, personnel, bâtiment et installations, équipements de fabrication, documents et enregistrements, ainsi que tout son cycle de vie : gestion des matières, production et contrôles en cours de procédé, conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives et intermédiaires, stockage et distribution,

contrôles en laboratoire, validation, maîtrise des modifications, refus et réutilisation des matières, réclamations et rappels, fabricants sous contrat.[1]

La partie 3 regroupe les lignes directrices ICH : la gestion du risque qualité (ICH Q9) avec ses champs d'application et ses principes incluant aussi l'intégration de la gestion du risque qualité aux différentes activités de l'industrie. Et le système qualité pharmaceutique (ICH Q10, adopté en juin 2008) qui vient en complément du chapitre 1.

La partie 4 : qui est spécifique aux médicaments de thérapie innovante. Les MTI sont à l'avant-garde de l'innovation scientifique et ce secteur d'activité connaît une évolution technologique rapide qui influe également sur les procédés de fabrication.

III.3.2 Les cGMP (current Good Manufacturing Practice) américaines

En 1963, la FDA (Food and Drug Administration) publie le premier référentiel pour les industries pharmaceutiques aux Etats-Unis : les cGMP (current Good Manufacturing Practices), CGMP fait référence aux réglementations actuelles sur les bonnes pratiques de fabrication appliquées par la FDA, elles fournissent les dispositions et les recommandations nécessaires qui assurent une conception, une surveillance et un contrôle appropriés des processus de fabrication ,Cela comprend la mise en place de système de gestion de la qualité, l'obtention de matières premières de qualité, l'établissement de procédures opérationnelles robustes, la détection et l'enquête sur les écarts de qualité des produits.

La notion de contamination croisée est mentionnée dès la première publication des cGMP à travers les termes « mix up » et « cross contamination », qui doit être évitée au niveau des locaux et des équipements que ce soit durant les étapes de production ou de conditionnement. [40]

Concernant la fabrication des produits spécifiques citant comme exemple les antibiotiques, la tendance commune pour prévenir la contamination croisée est de séparer leur fabrication En 1996, la FDA a proposé de prolonger les lignes directrices existantes pour la séparation de fabrication au-delà de la pénicilline pour couvrir les céphalosporines et d'autres antibiotiques. [41]

En avril 2013, la FDA publie une ligne directrice « Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs : A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination » cette ligne directrice élargit le champ d'application de la fabrication séparée des médicaments à base de pénicilline à tous les médicaments à base de bêta-lactames (incluant la pénicilline), qui peuvent également être des agents sensibilisants. Les zones de fabrication de ces produits doivent être complètement séparées des autres produits, avec un système de traitement d'air indépendant. D'autre part, si des médicaments produits sont exposés à un risque de contamination croisée avec les pénicillines, ils doivent être testés et si des niveaux détectables de pénicilline sont trouvés, les médicaments ne pourront être mis sur le marché [42]. Ce dernier cadre réglementaire des GMP destiné aux fabricants des produits Pharmaceutiques, y compris les services de conditionnement, comprend les exigences suivantes : [43]

- La conception des installations devrait veiller à ce que la fabrication, la transformation et l’emballage de l’un quelconque des cinq classes sensibilisantes des non pénicillines bêta-lactames (par exemple les céphalosporines) sont isolés de celles utilisés pour d’autres produits pharmaceutiques pour usage humain, afin d’éviter la contamination entre les différents non pénicillines bêta-lactames, ainsi que la contamination de toute autres produits par les non pénicilline bêta-lactames.
- Les systèmes de traitement de l’air pour les non-pénicillines bêta-lactames doivent être distincts de ceux utilisés pour d’autres drogues à usage humain.
- La fabrication spécifique de chaque classe des non-pénicillines bêta-lactames ne nécessitent pas de séparation des installations et de système de traitement d’air, à condition que leur fabrication se fasse « par campagne » et les protocoles de nettoyage doivent être valides.
- Les fabricants doivent tester les médicaments non-pénicillines où la possibilité d’exposition à la contamination croisée existe, et leurs interdits de commercialiser ces produits si les niveaux détectables de la pénicilline se retrouvent.

III.4 Conseil international d’harmonisation (ICH)

III.4.1 Présentation de l’ICH

Les ICH constituent un processus d’harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain. Il a pour objectif de développer les règles communes au niveau des 3 régions mondiales : Union Européenne, Etats-Unis, Japon.

Aujourd’hui, en plus de ces 3 régions, le Canada et la Suisse sont des parties intégrantes des ICH aussi bien que des groupements d’industries du secteur pharmaceutique comme pour

- L’Europe : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA),
- Le Japon : Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA),
- Les USA : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA).

Ces règles peuvent aussi s’appliquer aux pays et organisations ayant le rang d’observateurs comme l’OMS, l’Australie, la Chine, le Brésil, et la Russie entre autres.

L’ICH a progressivement évolué pour répondre aux évolutions de plus en plus mondiales du secteur pharmaceutique et ses lignes directrices sont appliquées par un nombre croissant d’autorités de régulation, la mission de l’ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation à l’échelle mondiale afin de garantir la production des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité, enregistrés et maintenus de la manière la plus efficace possible tout en respectant les normes internationales. Depuis l’annonce des changements organisationnels en octobre 2015, l’ICH a grandi en tant qu’organisation et compte désormais 18 membres et 33 observateurs.

Cet effort d’harmonisation est inspiré de la nécessité d’améliorer la disponibilité des Produits pharmaceutiques et de répondre aux pressions du commerce international en offrant des règles techniques suffisamment complètes et uniformisées relatives à l’innocuité, à la qualité et à l’efficacité des médicaments. [44]

III.4.2 Les objectifs de l’ICH

Avec la création de l’ICH en tant qu’association internationale à but non lucratif, la mission de l’ICH a été incarnée dans ses statuts comme suit : [44]

- Faire des recommandations pour parvenir à une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et des exigences pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques ;
- Maintenir un forum pour un dialogue constructif sur les questions scientifiques entre les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique sur l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques ;
- Contribuer à la protection de la santé publique dans l'intérêt des patients dans une perspective internationale ;
- Surveiller et mettre à jour les exigences techniques harmonisées conduisant à une plus grande acceptation mutuelle des données de recherche et développement ;
- Encourager la mise en œuvre et l'intégration des normes communes par la diffusion, la communication d'informations et l'établissement des formations explicatives sur les lignes directrices harmonisées et leur utilisation ;
- Faciliter l'adoption de nouvelles approches techniques de recherche et de développement qui mettent à jour ou remplacent les pratiques actuelles ;
- Développer une politique pour le Dictionnaire médical ICH pour la terminologie des activités réglementaires (MedDRA) tout en assurant la maintenance scientifique et technique.

III.4.3 Les lignes directrices de l'ICH (guidelines)

Pour parvenir à ces objectifs, l'ICH a instauré un certain nombre de lignes directrices ou guidelines destinés à l'industrie pharmaceutique qui fournissent des recommandations qui couvrent actuellement 4 grands thèmes : [44]

- ICH Q : International Conference on Harmonization Quality avec 12 lignes directrices sur la qualité depuis le principe actif jusqu'au produit fini.
- ICH S : International Conference on Harmonization Security avec 11 lignes directrices traitant les études précliniques in-vitro et in-vivo.
- ICH E : International Conference on Harmonization Efficacy avec 18 lignes directrices sur les études cliniques chez l'homme.
- ICH M : International Conference on Harmonization Multidisciplinary avec 8 lignes directrices utilisées dans le développement et la mise en place de ces guides.

Les lignes directrices de l'ICH font partie intégrante de la réglementation pharmaceutique mais leur application n'est pas obligatoire. Elles viennent en complément des normes et Bonnes Pratiques

Au début des années 2000, le comité de l'ICH a constaté la nécessité d'intégrer une nouvelle approche de la qualité, de ce fait Les ICH Q9 "Gestion du risque qualité" et Q10 "Système qualité pharmaceutique" ont été inclus dans les BPF depuis 2015.

III.4.4 ICH Q9

La Conférence Internationale pour l'Harmonisation, ou ICH, a élaboré en 2005 la première version de l'ICH Q9 qui présente les principes de base de la gestion des risques et proposa alors un ensemble d'outils permettant d'évaluer et maîtriser les risques au sein des Industries Pharmaceutiques

Le champ d'application de ce texte est étendu et permet l'intégration de la gestion des risques qualité aux différentes activités de l'industrie en englobant l'ensemble du cycle de vie du médicament.

Selon l'ICH Q9 on distingue deux principes fondamentaux de la gestion du risque qualité :

- L'évaluation du risque qualité doit se baser sur la connaissance scientifique et elle doit assurer la sécurité du patient.
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionnel à la complexité et/ou la criticité de ce risque. [45]

ICH Q9 apporte une approche globale dans la gestion du risque, il sert de base et complète les pratiques qualités, exigences, normes...etc, existantes dans l'environnement réglementaire de l'industrie pharmaceutique en passant par les étapes suivantes :

- Compréhension du processus étudié,
- Identification et analyse des risques,
- Évaluation et priorisation des risques,
- Traitement et réduction de l'exposition aux risques,
- Surveillance et mise en place de compte-rendu de l'efficacité des mesures d'atténuation des risques.

Le schéma suivant (figure 7) présente le modèle de management du risque Qualité tel que défini dans l'ICH Q9

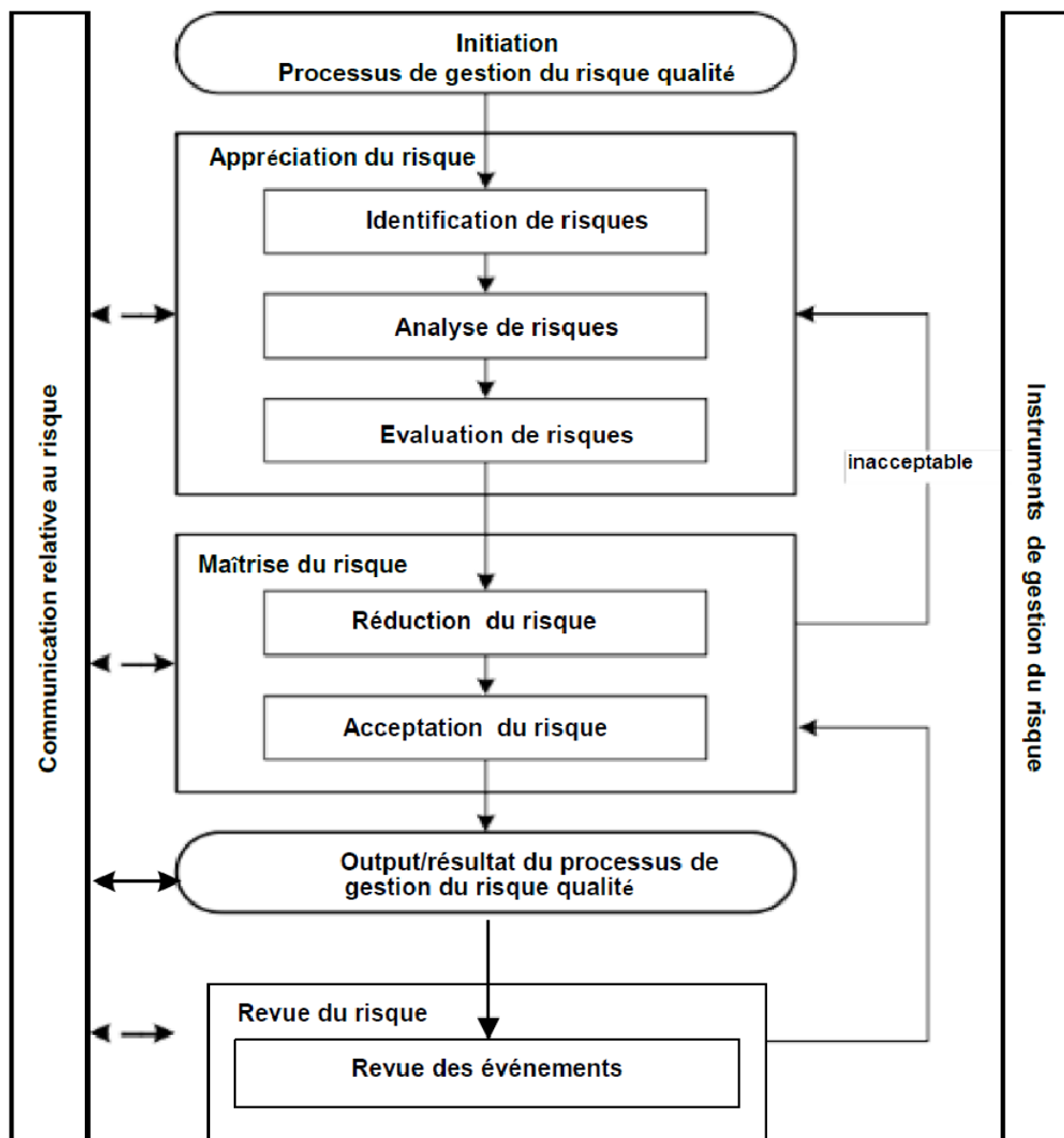


Figure 7 : Procédé de gestion du risque qualité classique défini par l'ICH Q9. [45]

III.5 Les lignes directrices de l'OMS (WHO guidelines)

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est l'institution internationale du système des Nations Unies spécialisée dans la santé. Les experts de l'OMS donnent des éléments d'orientation, établissent des normes sanitaires et aident les pays à faire face aux problèmes de santé publique. De plus, l'OMS soutient et encourage la recherche en santé.

L'OMS compte 192 Etats Membres et deux membres associés. Ils se réunissent chaque année à l'Assemblée mondiale de la Santé à Genève pour décider de la politique de l'Organisation, approuver son budget et, à intervalles de cinq ans, nommer le Directeur général. Ils sont assistés dans leur tâche par les 34 membres du Conseil exécutif, élus par l'Assemblée de la Santé.

L'OMS fournit un guide des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication disponible sur le site de l'OMS qui comporte des lignes directrices concernant la gestion des risques pharmaceutiques « Annex 2 WHO guidelines on quality risk management. » [46]

Ces guidelines définissent et détaillent les points suivants :

- Les principes de gestion du risque qualité ;
- Les processus de gestion du risque qualité ;
- L'application de gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique ;
- La gestion du risque qualité et les considérations vis-à-vis les autorités de réglementation des médicaments ;
- Les outils de la gestion du risque qualité.

Chapitre IV : Méthodes et outils de la gestion du risque

IV.1 Introduction

En termes de management qualité, tout responsable de la gestion du risque se voit obligé d'être muni d'une boîte à outils essentielle à son activité en tant que qualitatif, peu importe le type d'entreprise et son activité. La démarche qualité elle-même suggère toute une panoplie d'outils d'aide (méthode, analyse, statistique, suivi contrôle)

Parmi les outils utilisés en gestion et analyses des risques, et en management qualité, dont certains sont cités par les ICH Q9 nous retrouvons l'AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité), l'HACCP (Analyse des dangers - Points critiques pour leur maîtrise), HAZOP (L'analyse de risques et d'opérabilité), FTA, PHA ... etc, qui sont des méthodes largement utilisées dans des secteurs industriels comme l'automobile, l'aéronautique, l'agroalimentaire et le domaine pharmaceutique ou elles peuvent être adaptées à tout organisme recherchant la conformité aux exigences en vigueur.

Certains de ces outils utilisés peuvent être complexes et issus de l'ingénierie et de la logistique, ou simples utilisables par tout public sans formation particulière.

IV.2 L'AMDEC - analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité.

IV.2.1 Présentation et définition

L'AMDEC (analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité) ou en anglais FMECA (Failure Modes Effects and Criticality Analysis) « trouve ses racines historiquement dans l'industrie aéronautique et aérospatiale militaire américaine du début des années 1950. » L'essor de l'AMDEC en Europe se réalise au cours des années 1970 dans l'industrie automobile, chimique et nucléaire, et a fait ses preuves dans d'autres secteurs industriels tel que le secteur électronique, électrotechnique et même informatique. Elle est aujourd'hui employée dans tous les secteurs d'activité, y compris dans les activités de prestations de services. [16]

AMDEC est un outil d'analyse rigoureux qui permet d'éliminer les risques de dysfonctionnement et les risques de production de produits non conformes en listant les défaillances potentielles imputables à chaque fonction de l'équipement, puisque la méthode « AMDEC est qualifiée « d'inductive » au sens où elle s'appuie, pour l'analyse des défaillances, sur une logique de décomposition d'un système en sous-ensemble successifs pour parvenir au niveau des composants élémentaires » [16] c'est-à-dire une identification des domaines qui sera suivie par des actions préventives supplémentaires ou même correctives, établies ou appropriées afin d'éviter l'apparition de ces risques ou ces mêmes défaillances.

L'AMDEC, admettant qu'aucun système n'est infaillible, se base sur un travail de groupe qui met en commun l'expérience et les compétences de chaque participant, c'est pour cela qu'il est préférable de réunir au préalable un groupe de travail comportant autant de personnes que

nécessaires pour disposer de toute la connaissance du système à étudier. Ces personnes-là, qualifiées de spécialistes, seront dans l'habilité de décrire les modes de défaillances susceptibles d'affecter chaque élément ou composantes et que chacun puisse projeter ou concevoir l'impact sur la partie qu'il maîtrise. Ce groupe de spécialistes va être piloté par un pilote ou animateur, maîtrisant bien la méthode, les conditions de succès et les risques d'échec. « La clé du succès de l'équipe AMDEC réside dans l'engagement total de ses membres et l'interaction entre ceux-ci. » [19] et donc en faisant confiance à ceux qui savent.

A noter que L'AMDEC se distingue de l'AMDE (Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets), car elle associe à chacun des modes de défaillance sa criticité, en fonction des effets qu'il produit et est donc fréquemment utilisée en industrie pharmaceutique spécialement en contamination croisée, puisque « le principal objectif de cet outil est de privilégier la mise en place d'actions préventives, plutôt que curatives. C'est pourquoi cette étude doit être réalisée le plus tôt possible, afin d'anticiper, au mieux, l'apparition de non-conformités.» [3] même si que, parmi les limites de cette méthode est le fait que la survenue d'anomalies ne peut pas systématiquement être anticipée.

IV.2.2 Différents types d'AMDEC

L'une des avantages de la technique AMDEC est le fait d'avoir un champ d'application très large, Selon Gérard Landy dans son guide pratique de l'AMDEC nous avons :

- AMDEC organisation s'applique aux différents niveaux du processus d'affaires du premier niveau qui englobe le système de gestion, le système d'information, le système production, le système personnel, le système marketing et le système financier, jusqu'au dernier niveau comme l'organisation de la dernière tâche de travail.
- AMDEC produit : appliqué pour définir les points critiques du produit et ses fonctionnalités.
- AMDEC processus : appliqué aux processus de fabrication pour définir leurs points critiques.
- AMDEC moyens : appliquer pour évaluer la criticité des machines, outils et les équipements.
- AMDEC service : proposer des changements sur le service ou la prestation et que la réalisation du service n'engendre pas de défaillances.
- AMDEC sécurité : appliqué pour assurer la sécurité des opérateurs.

Tous ces types ont la même structure et suivent les mêmes étapes « dans l'industrie pharmaceutique, l'AMDEC est plus fréquemment utilisée pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication. » [3]

IV.2.3 Démarche AMDEC

Une conception de la démarche AMDEC est proposée dans la figure 8ci-dessous illustrant de façon plus détaillé la démarche

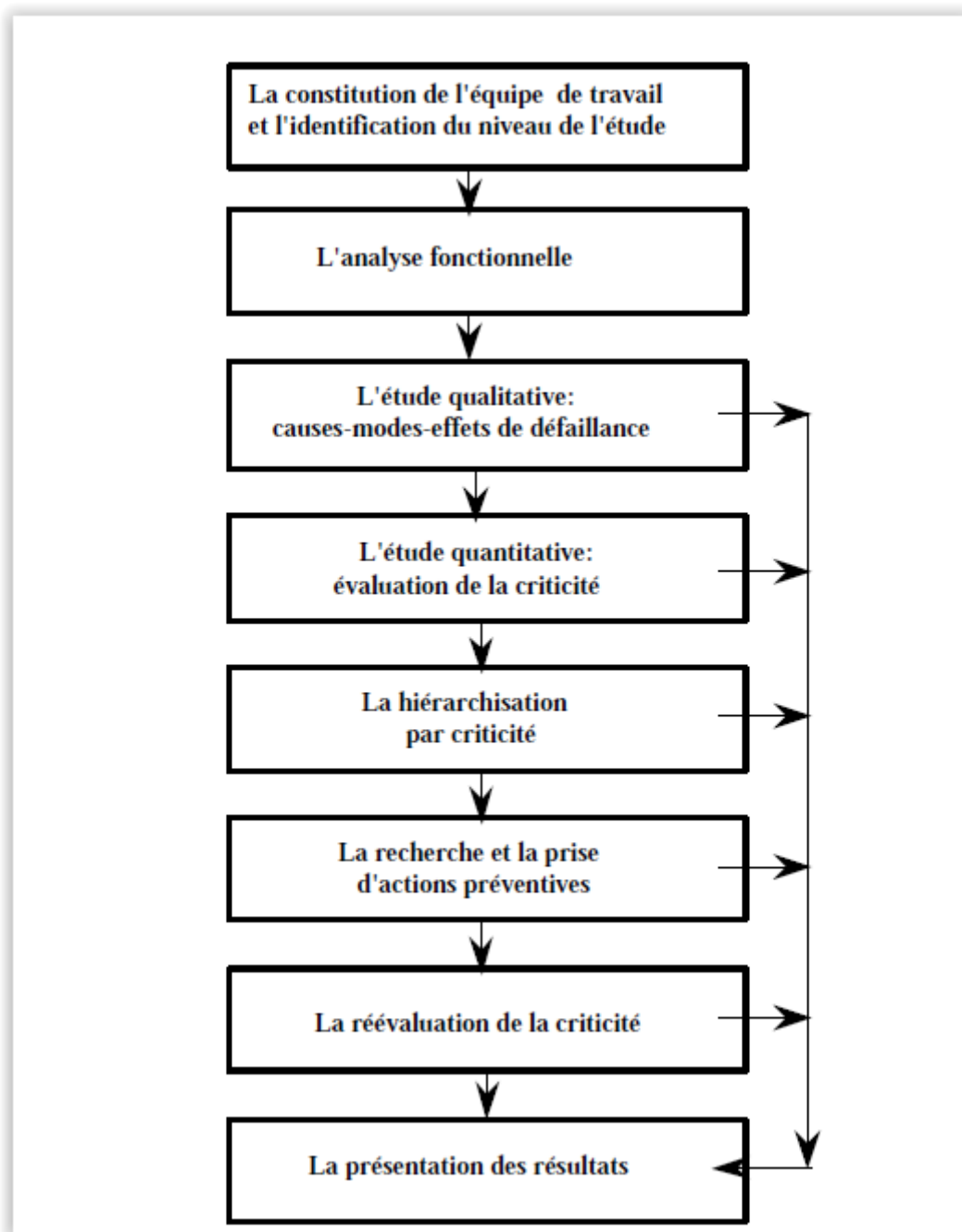


Figure 8 : La démarche AMDEC

Une autre démarche AMDEC nous est proposée par l'ingénieur Yves MORTUREUX, et qui peut être illustrée en 4 principales étapes ou phases, c'est la démarche dont nous détaillerons chacune de ses étapes :

1. Découpage fonctionnel
2. Analyse des défaillances : causes et effets
3. Analyse de la criticité
4. Actions correctives mises en œuvre

Modes de défaillance potentielle	Effets possibles	Causes possibles	Plan de surveillance
Qu'est-ce qui pourrait aller mal ?	Quels pourraient être les effets ?	Quelles pourraient être les causes ?	Comment faire pour voir ça ?

Figure 9 : Les quatre questions de base de l'AMDEC. [20]

« La logique AMDEC est sous-tendue par ces quatre questions, pour tous les types d'AMDEC existantes, cette logique restera la recherche des modes de défaillances potentielles, réponse à la question de base : Qu'est-ce qui pourrait aller mal ? » [20]

IV.2.3.1 Découpage fonctionnel

Durant cette première étape d'une démarche AMDEC, le terme « découpage » retrace clairement le but de cette phase qui est une décomposition du système en question et de son fonctionnement, ou nous allons décomposer ce produit complexe (système) en plusieurs niveaux d'arborescence où le niveau sommet est le système et le niveau le plus bas est formé des composants ou les éléments de bases. L'un des moyens employés pour cette décomposition est l'organigramme de processus.

Une partie importante de cette étape a été évoquée par plusieurs auteurs et qui consiste à la constitution du dossier préalable AMDEC, contenant différents documents et analyses aidant à l'établissement de l'AMDEC, ces documents qui peuvent être impératif, souhaitable ou même optionnel en fonction de leurs intérêts pour la démarche comprennent : cahier de charge du système, plans du produit, gamme de fabrication, AMDEC précédentes, plan de surveillance, historique qualité ... etc.

La norme AFNOR : "NF EN IEC 60812" publiée en Octobre 2018 et qui est la référence de la démarche AMDEC précise également « qu'il convient que les conditions d'environnement du système soient spécifiées, y compris les conditions ambiantes et celles créées par d'autres systèmes voisins. Il convient que le système soit tracé en fonction de ses relations, dépendances, ou interconnexions avec les systèmes auxiliaires ou autres et les interfaces humaines. » [31]

L'animateur ou le pilote du groupe AMDEC, doté de ces documents, et muni de son expérience et son aptitude à gérer l'équipe, guidera le groupe multifonctionnel et pluridisciplinaire cité précédemment pour lequel les objectifs et mission pour cette AMDEC seront nettement fixés.

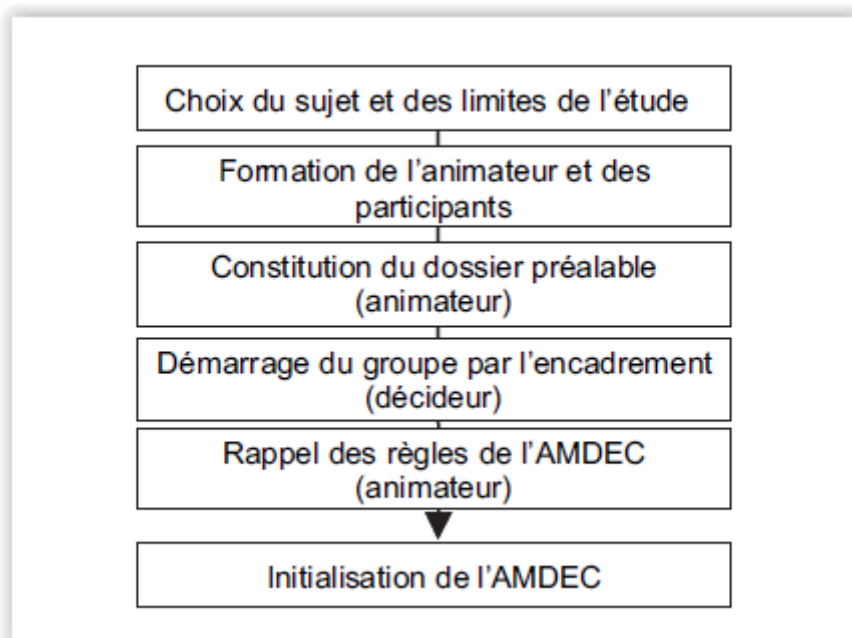


Figure 10 : Initialisation d'une étude AMDEC. [20]

IV.2.3.2 Analyse des défaillances : causes et effets

Dans cette phase, chaque élément de base décrit précédemment se verra octroyer un mode de défaillance, c'est-à-dire la façon dont cet élément manifestera un écart de ses spécifications (ou la dégradation de la fonction en question) suivis par la recherche de la cause ou des causes de la défaillance décelée, on parle alors ici de l'origine de la défaillance.

« Pour déterminer les modes de défaillance susceptibles d'affecter un composant, on peut s'appuyer sur différentes sources : écarts de fonctionnement, retours d'expérience, documentation disponible (exemple des recueils de fiabilité d'accès publics), avis d'expert dans le domaine. L'intérêt est d'être le plus exhaustif possible et de considérer tous les modes de défaillances pouvant affecter le système. Il faut veiller à ne pas oublier, négliger ni écarter des modes de défaillance considérés comme mineurs. » [3]

Cette phase peut être qualifiée de qualitative puisqu'elle se base sur un recensement des écarts observés.

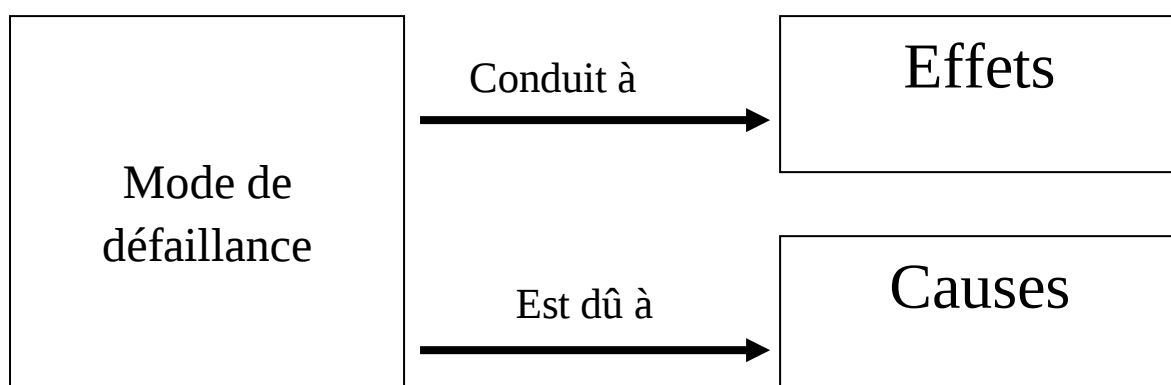


Figure 11 : Représentation d'un mode de défaillance.

IV.2.3.3 Analyse de la criticité

Ou l'étape quantitative de l'analyse de la défaillance, puisque dans cette phase, nous apprécierons la criticité des défaillances énumérées et citées, en d'autres termes, la gravité de ces défaillances détectées.

Cette étape permettra la hiérarchisation des défaillances potentielles et donc de « prioriser le traitement de défaillances très critiques et/ou récurrentes et de fixer un seuil de déclenchement, pour la mise en place d'actions correctives/curatives. Ce principe de notation est systématiquement utilisé pour le traitement des anomalies et des réclamations-clients. » [18]

En raison de la grande variabilité de l'interprétation de l'échelle, il est primordial de bien définir les trois paramètres de la cotation.

La criticité, l'indice de Priorité de Risque (IPR), ou même l'indice de criticité résulte d'une triple cotation quantifiée des trois paramètres en question, en tenant compte de la formule suivante :

$$C = G \times F \times D$$

En raison de la grande variabilité de l'interprétation de l'échelle, il est primordial de bien définir les trois paramètres de la cotation :

- Note "G" : l'indice de gravité ou sévérité de l'effet du défaut ou de la défaillance,
- Note "F" : l'indice de fréquence ou d'occurrence d'apparition de la cause,
- Note "D" : l'indice de détection ou probabilité de la non-détection de la cause.

IV.2.3.3.1 Les grilles de cotations

Aucune mesure spécifique n'existe pour la cotation des trois paramètres, nous constituons donc des grilles de cotations pour chaque paramètre, des grilles génériques ou standard n'existent pas, donc il sera indispensable de constituer des grilles propres à chaque organisme.

Pour l'IPR, plus la criticité est élevée, plus le mode de défaillance considéré est préoccupant, néanmoins, les valeurs de criticités calculées n'ont aucun intérêt dans l'absolu, et une évaluation relative de la criticité des défaillances (par comparaison des IPR) est crucial et permettra la hiérarchisation citée précédemment par un classement par catégorie d'importance :

- Criticité non significatif
- Criticité significatif
- Criticité tolérable
- Criticité moyenne
- Criticité majeur
- Criticité critique ... etc.

A noter que les différents éléments sont notés indépendamment les uns des autres, la plupart du temps de 1 à 10, et que le 0 n'existe pas même si la valeur de l'élément est non significative ou mineure, voici un exemple d'une grille de cotation graduées de 1 à 4 :

IV.2.3.3.1.1 Gravité

La gravité est une pondération des conséquences des différents scénarios possibles par la probabilité conditionnelle de ces scénarios. [3]

Tableau 2 : Correspondance de l'indice de gravité. [3]

Indice de gravité	
Note	Correspondance
1	Sans conséquences
2	Important : effets secondaires sans séquelles
3	Grave : effets secondaires avec séquelles
4	Catastrophique : mort

IV.2.3.3.1.2 Fréquence

La fréquence du mode de défaillance est une évaluation du nombre de cas par unité de temps. Elle sera ramenée à une échelle à autant de niveau que la gravité, linéaire par rapport au nombre de cas par unité de temps. [3]

Tableau 3 : Correspondance de l'indice de fréquence d'apparition. [3]

Indice de Fréquence d'apparition	
Note	Correspondance
1	Quasiment jamais : moins d'une fois par an
2	Rare : moins d'une fois par mois
3	Fréquent : moins d'une fois par semaine
4	Très fréquent : plus d'une fois par semaine

IV.2.3.3.1.3 Détectabilité

La détectabilité est représentée par un coefficient sur une échelle à plusieurs niveaux reflétant l'atténuation de la gravité des conséquences en cas de détection pondérée par la probabilité de détection. [3]

Tableau 4 : Correspondance de l'indice de détectabilité. [3]

Indice de Détectabilité	
Note	Correspondance
1	Défaillance détectée à 100%
2	Défaillance détectable mais non fiable
3	Défaillance très difficile à détecter
4	Défaillance indétectable

IV.2.3.4 Actions correctives ou préventives mises en œuvre

Après le classement des modes de défaillances, vient alors la prise en charge de ces défaillances par des actions d'ordres correctives ou préventives qui sont mise en œuvre :

- Action corrective : a pour but d'éliminer les causes d'une non-conformité, d'un défaut et de tout autre événement indésirable existant pour empêcher son renouvellement. L'objectif d'une action corrective est de remédier de façon durable à un dysfonctionnement avéré. [40]
- Action préventive : a pour but d'empêcher, éviter et parer à un défaut ou tout autre événement potentiel considéré comme indésirable par élimination des causes de non-conformité. Des outils qui se seront détaillé un peu plus bas dans cet ouvrage pourront être utilisés dans cette étape (Brainstorming, diagramme de Pareto ... etc.)

Une diminution de la criticité de la défaillance en question sera obtenue en modulant un ou plusieurs termes du produit $G \times F \times D$, c'est-à-dire en agissant sur la gravité, fréquence et détectabilité, séparément ou conjointement selon la défaillance.

Après avoir établi et mis en application l'ensemble des solutions proposé par l'équipe AMDEC, ces différentes étapes finales se succèdent :

- Suivre et analyser les solutions correctives proposées et établies jusqu'à ce que l'indice de criticité soit inférieur aux seuils.
- Vérifier l'efficacité des mesures prises sur le terrain et capitaliser l'expérience en archivant l'étude dans une base de données qui servira ultérieurement dans une prochaine étude AMDEC.

IV.2.3.5 Présentation des résultats et tableau AMDEC

En pratique courante, nous utilisons des tableaux conçus spécifiquement et adapté pour l'ensemble du système étudié et préparé en fonction des objectifs recherchés. Ces tableaux sont disposés en colonnes, et leurs compositions varient en fonction du cas, pouvant comprendre le système considéré, sous-système et ou même les composants de bases, les

modes de défaillances, causes, effets, les trois paramètres de l'IPR, et les mesures correctives et préventives.

Nous présentons le tableau suivant, qui n'est donné qu'à titre d'exemple et ne représente pas forcément un modèle à suivre.

Tableau 5 : Tableau AMDEC-processus. [23]

Identification des risques		Analyse des risques								Réévaluation de la criticité			
Opération de processus ou activité	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle mis en place	D	IPR	Actions préventives et correctives	G	P'	D'	IPR'

IV.3 HACCP : Analyse des risques et maîtrise des points critiques.

Une méthode dérivée de l'AMDEC est utilisée dans l'agro-alimentaire, la chimie et le Secteur pharmaceutique : le HACCP.

IV.3.1 Définition et historique

HACCP, acronyme anglais de Hazard Analysis Critical Control Point, ou en français analyse des risques et maîtrise de points critiques, est un outil, ou « approche systématique d'identification, de localisation, d'évaluation et de maîtrise des risques potentiels de détérioration de la salubrité des denrées dans la chaîne alimentaire. » [24] mais en règle générale permet de contrôler les sources de variation dans les procédés critiques qui peuvent mener à un potentiel danger. Historiquement cette méthode « été mis au point pendant les années 60 par les pionniers que sont la Société Pillsbury, l'armée des États Unis d'Amérique et son administration de l'aéronautique et de l'espace (NASA). »[28]

L'HACCP est aujourd'hui imposée en Algérie à travers le décret, en Europe et aux Etats-Unis pour l'hygiène des denrées alimentaires. En industrie pharmaceutique, cette méthode citée par les ICH Q9 comme méthode de référence « s'intéresse à trois classes de dangers : les dangers biologiques(micro-organismes d'origine humaine...), chimiques (lubrifiants, reste de produit de nettoyage, contamination croisée...) et physiques à toutes les étapes de fabrication (de la matière première au patient). C'est pour cette raison qu'elle est principalement utilisée dans l'industrie pharmaceutique sur des sites de production de biotechnologies / stériles. » [26]

« La mise en œuvre du HACCP se base sur une démarche en douze étapes selon le Codex Alimentarius » [24], dont cinq étapes préliminaires et sept principes fondamentaux :

1. Constitution de l'équipe,
2. Définition du champ de l'étude par produit,
3. Description du produit,
4. Définition de l'utilisation attendue,
5. Description du procédé de fabrication (diagramme), vérification sur site,
6. PRINCIPE 1 : analyse des dangers (causes, mesures préventives),
7. PRINCIPE 2 : identification des points critiques pour la maîtrise (CCP),
8. PRINCIPE 3 : établissement des valeurs cibles et tolérances pour chaque CCP,
9. PRINCIPE 4 : établissement d'un système de surveillance pour chaque CCP,
10. PRINCIPE 5 : établissement des actions correctives,
11. PRINCIPE 6 : vérification,
12. PRINCIPE 7 : établissement d'un système documentaire.

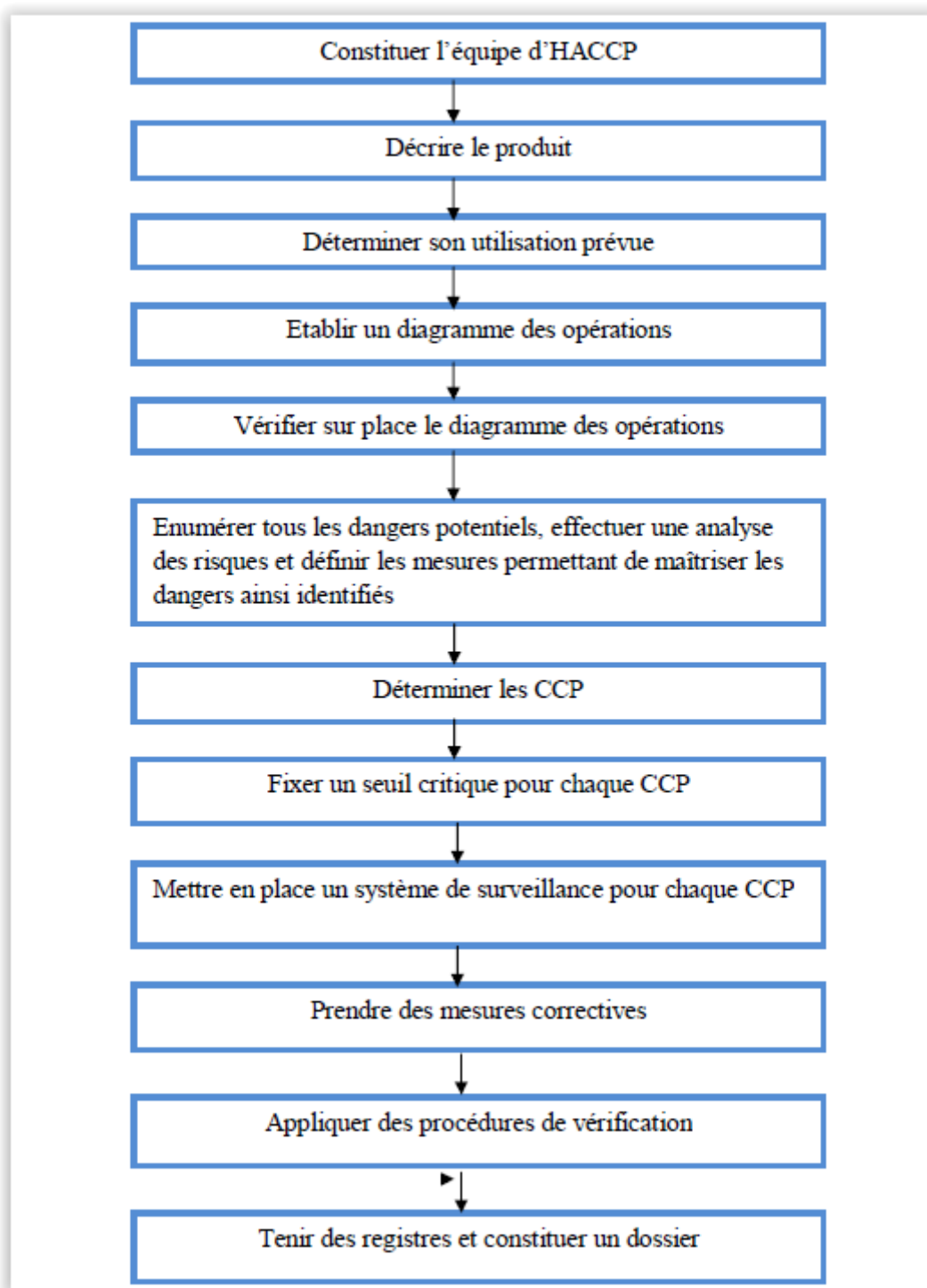


Figure 12 : Séquence logique d'application du HACCP. [27]

IV.3.2 Etape de la méthode HACCP

Nous allons décrire brièvement les différentes étapes composantes l'outil HACCP.

IV.3.2.1 Constitution de l'équipe et définition du champ de l'étude par produit

En HACCP comme avec l'AMDEC, l'équipe doit être obligatoirement une équipe pluridisciplinaire émanant des différents départements de production, hygiène, assurance

qualité, laboratoire, maintenance et inspection, tous ayant reçu une formation adéquate et complète en la méthode HACCP et donc disposant des connaissances et de l'expertise nécessaires au moment de l'étude.

Cette équipe sera guidée et pilotée par un animateur capable de maîtriser la méthode HACCP, coordonner le travail, et être convaincant et efficace.

En raison de la complexité des différents processus impliquant l'ensemble des produits fabriqués, nous subdivisons le processus en sous processus, plus pratiquement interprétable par une étude HACCP pour chaque sous processus.

IV.3.2.2 Description du produit

Consiste en une description complète des caractéristiques du produit, incluant ses propriétés physicochimiques (activité de l'eau, PH ... etc.), ingrédients de compositions ou de formulation, procédé technologique de fabrication, conditionnement, conditions de stockage et de conservation, jusqu'à sa distribution.

IV.3.2.3 Définition de l'utilisation attendue

Ce produit concerné par l'étude, ayant été distribué, atteindra naturellement le consommateur, pour lequel il nous faudra en appréhender l'usage, faisant donc suite à l'étape de description du produit, l'étape de l'utilisation attendue se focalise dans un premier temps sur l'usage du produit par les personnes sensibles (enfants, sujets âgés, immunodéficients, femmes enceintes, ...) pour ensuite définir les modalités habituelles d'utilisation du produit par le consommateur, en tenant compte des mauvais usages récurrents et leurs effets.

IV.3.2.4 Description du procédé de fabrication (diagramme)

Une étude détaillée des procédés de fabrication et de processing s'impose en HACCP, permettant de visualiser la conception et le voyage du produit, depuis la réception des matières premières, passant par les étapes de transformation et de fabrication, et arrivant aux dernières étapes de stockage et d'expédition. Le diagramme des flux indiquera également la circulation des employés à travers les différentes salles, et aidera à distinguer toute zone de contamination croisée potentielle et mettre en œuvre le plan de la marche en avant.

IV.3.2.5 Vérification sur site du diagramme des opérations

Étape primordiale concluant la précédente, consistant en un parcours du processing précédemment établi par une inspection sur place (sur site). L'ensemble de l'équipe HACCP alors inspectera dans les conditions réelles de travail les différents procédés de transformations.

En cas d'oubli et ou de négligence d'une étape ou d'un élément du process, ce dernier sera documenté.

IV.3.2.6 PRINCIPE 1 : Analyse des dangers (causes, mesures préventives)

Le danger, précédemment défini, est dans ce premier principe analysé et identifié, et une liste comprenant les dangers significatifs (physico-chimiques et biologiques) mettant en menace la sécurité du produit sera établie et illustrée dans le tableau HACCP. Nous nous baserons pour

l'élaboration de cette analyse sur divers documents : la recherche et les articles scientifiques, données épidémiologiques, que les textes de référence ainsi que l'expérience propres des membres de l'équipe HACCP qui revêtent ici toute son utilité.

Cette étape est une étape clé puisqu'une mauvaise analyse conduira forcément à une étude HACCP erronée, et donc sera conduite pour chaque produit et process existants y compris les nouveaux produits.

L'analyse sera suivie par la suite par une détermination des causes ou nous associerons à chaque danger une ou plusieurs causes, afin de les hiérarchiser et les compléter par des mesures de maîtrise mise en œuvre pour prévenir ou éliminer ces dangers. Le niveau de maîtrise à mettre en œuvre sera fonction de la gravité et de la fréquence des dangers. Nous porterons une attention particulière pour la contamination croisée durant cette phase

IV.3.2.7 PRINCIPE 2 : identification des points critiques pour la maîtrise (CCP)

Le CCP ou point critique pour la maîtrise, est définis par La norme NF V01-006 : 2008 qui traduit les clés de la méthode HACCP comme étant « une étape (point, procédure, opération ou stade) à laquelle une mesure de maîtrise peut être exercée et est essentielle pour prévenir ou éliminer un danger menaçant la sécurité d'un produit ou le ramener à un niveau acceptable. À ces étapes (CCP), des actions de surveillance permettent de s'assurer de la mise en œuvre effective des mesures de maîtrise et, à défaut, d'entreprendre des actions correctives ». Le CCP peut être déterminé dans un système HACCP à travers l'utilisation de l'arbre de décision du Codex Alimentarius, ou à travers divers autres méthodes ou outils basées sur l'analyse du risque

IV.3.2.8 PRINCIPE 3 : établissement des valeurs cibles et tolérances pour chaque CCP

Nous associerons dans cette partie à chaque point critique pour la maîtrise (CCP) une ou des limites critiques d'acceptabilités. Ces dernières, clairement spécifiées, sont définies comme des critères qui séparent l'acceptable du non-acceptable, en d'autres termes, le produit conforme du non conforme et doivent être rapidement mesurables, observables, qualifiables et conformes aux exigences de la législation.

« Si la surveillance révèle un glissement vers la perte de maîtrise au niveau d'un CCP, le responsable peut agir pour prévenir cette perte de maîtrise avant que la limite critique ne soit dépassée. La limite qui déclenche cette action préventive est appelée « limite opérationnelle » et ne doit pas être confondue avec une limite critique. » [28]

IV.3.2.9 PRINCIPE 4 : établissement d'un système de surveillance pour chaque CCP

Les intervalles ou les limites critiques établis, il s'agira alors dorénavant de mettre en place un système de suivi pour ces valeurs cibles.

Cette surveillance est définie par Le système d'analyse des risques - points critiques pour leur maîtrise (HACCP) et directives concernant son application du Codex comme étant « l'acte de conduire une série programmée d'observations ou de mesures de paramètres de maîtrise afin de déterminer si un CCP est maîtrisé » [29] et doit revêtir certaines caractéristiques primordiales pour un système de surveillance efficace à savoir :

1. De détecter en temps réel une perte de contrôle,
2. Analyses rapides,
3. Opérateur de surveillance pré établi,
4. La méthode de suivi (test analytique, observation visuelle...) clairement définis,
5. Mise en place d'actions correctives rapides,
6. L'enregistrement des données et archivage.

Dans l'idéal, si la surveillance est continue, et donc en temps réel et sur 100% des produits, permettra un meilleur suivi. Si les mesures sont en discontinu, le volume et la fréquence doivent être suffisants pour garantir un niveau d'assurance convenable de la maîtrise du CCP.

IV.3.2.10 PRINCIPE 5 : Etablissement des actions correctives pour les CCP non maîtrisés

Une action corrective, toujours définis par Le système d'analyse des risques - points critiques pour leur maîtrise (HACCP) et directives concernant son application du Codex est « toute action qui doit être entreprise quand le résultat de la surveillance au CCP indique une perte de maîtrise. »

L'industrie, ayant mis en place un système pour déceler les déviations quand elles apparaissent, agira en fonction du CCP par des procédures de déviation prédéterminées et documentées dans l'objectif de vérifier les produits non conformes et de corriger la cause de cette non-conformité.

Des registres des déviations et des actions correctives de chaque CCP doivent être toujours tenus à jour.

IV.3.2.11 PRINCIPE 6 : Etablissement des procédures de vérification

La vérification est définie comme étant « l'application de méthodes, procédures, tests et autres évaluations, en plus de la surveillance, pour déterminer la conformité avec le plan HACCP. » [29]

L'équipe HACCP devra donc œuvrer dans cette étape au fondement d'un système de vérification additionnelle au système de surveillance précédemment cité pour évaluer l'efficacité du plan installé et sa conformité.

IV.3.2.12 PRINCIPE 7 : Etablissement d'un système documentaire

La mise en place d'un système de documentation est cruciale dans cette dernière étape du plan HACCP, ces documents peuvent être présentés et fournis sous différentes formes : formulaires, documents écrits et documents informatiques, tableaux, graphe de production et registre de vérification et de validation ...etc.

Cette documentation devra être alors : complète, précise, actualisée, correctement remplie et signé par les personnes en charges.

A noter que pour l'application de l'ensemble de ces étapes et principes, l'engagement total de la direction à tous les niveaux est primordial.

IV.3.3 Présentation des résultats et tableau HACCP

L'équipe HACCP pourra au final présenter l'ensemble des données collectées sous forme d'un tableau du plan HACCP.

Tableau 6 : Exemple d'un Plan HACCP.

Étape no°	CCP no°	Description du danger	Limite critique	Méthode de surveillance	Procédures de déviation	Formulaires HACCP

IV.3.4 Avantages et inconvénients de la méthode

Tableau 7 : Caractéristiques de l'HACCP. [26]

Avantages	Inconvénients
Outil de communication facile à comprendre	Le process étudié doit être bien compris
Basé sur le contrôle et pas la détection	Ne permet pas de quantifier ni de prioriser les risques
Permet de mieux comprendre les dangers et les contrôles pour un process	Ne permet pas de quantifier l'impact des contrôles additionnels sur la réduction des risques

IV.4 Autres outils à utiliser

Selon J.-P. Hubérac dans son ouvrage « guide des méthodes de la qualité » ou il explique « qu'un outil ou une méthode seule ne saurait résoudre tous les problèmes, c'est pourquoi, après avoir analysé la situation de l'entreprise, fixé des objectifs, pris conscience de sa culture, de ses traditions et de son organisation, nous sommes souvent amenés à chercher un « bouquet » de méthodes. »

IV.4.1 QQQQCCP

« Le terme QQQQCCP (Qui, quoi, où, quand, comment, combien et pourquoi) provient du latin « Quis, quid, ubi, quibus, auxiliis, cur, quomodo, quando » phrase célèbre de Quintilien,

rhéteur du Ier siècle après JC et auteur de l'Institution oratoire, ouvrage marquant de la rhétorique».[26]

Cet outil, ou cette démarche de questionnement logique se pratique en groupe, et permet d'aborder ou de cerner un sujet (problème ou une situation donnée) en décrivant ses aspects essentiels en répondant aux questions suivantes illustré dans le tableau :

Tableau 8 : Questions et exemples de l'outil QQQQCCP.

Lettre	Question	Exemple
Q	Qui ?	Responsable, sujet ...
Q	Quoi ?	Outil, résultat ...
O	Où ?	Lieu, environnement ...
Q	Quand ?	Date, durée ...
C	Comment ?	Méthode, procédure, technique ...
C	Combien ?	Quantité, coût...
P	Pourquoi ?	Objectif, justification

IV.4.2 Brainstorming

Le brainstorming, terme anglais traduit par «remue-méninges» ou «tempête dans le Cerveau» selon les auteurs, est un outil basé sur la créativité du groupe afin de récolter un maximum d'idées, suggestions, et de propositions en un minimum de temps, pour la résolution des problèmes.

Le brainstorming nécessite des ressources matérielles limitées et est assez simple et rapide à mettre en œuvre.

IV.4.3 Diagramme d'Ishikawa - 5M

Le Dr Ichikawa était ingénieur chimiste japonais, professeur à l'Université de Tokyo et théoricien de la gestion de la qualité. Il travailla notamment sur l'implication de tout le personnel de l'entreprise dans la démarche qualité et la nécessité d'appliquer une démarche qualité à tous les processus de l'entreprise. [30]

Ayant développé le diagramme qui porte son nom le « diagramme d'Ishikawa », également appelé le diagramme de causes et effets, ou encore la méthode des 5M, cet outil simple et rapide permet d'examiner les causes profondes des problèmes.

Surnommé également le diagramme en arêtes de poisson, car dans sa représentation visuelle nous retrouvons une arête centrale, par laquelle se subdivise 5 arêtes secondaires, représentant chacune l'un des 5M :

- Main-d'œuvre : tout ce qui est lié au personnel directement impliqué dans le processus ou la réalisation des opérations.
- Matière : les matières, matériaux et composants utilisés dans les opérations
- Matériel : les machines, équipements et moyens matériels impliqués dans le process
- Méthodes : le mode opératoire, procédures, instructions ou toutes façons de réaliser ou faire l'opération
- Milieu : l'environnement physique, ou le contexte dans lequel sont réalisées les opérations.

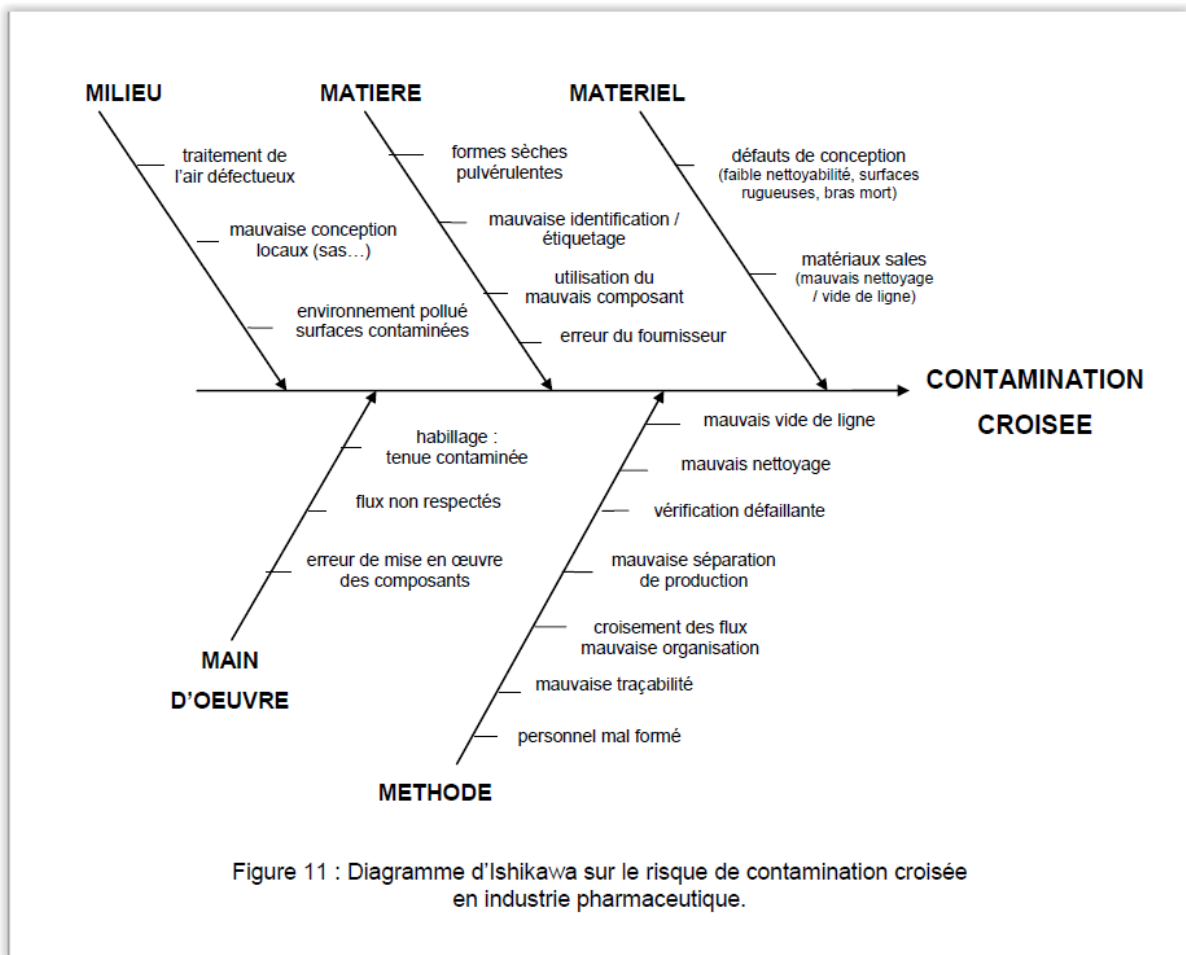


Figure 13 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. [3]

En contamination croisée, il est utilisé afin d'en recenser les causes à partir des 5M et rechercher de moyens d'y remédier. On peut quelquefois tomber aussi sur des diagrammes 6M, incluant les moyens, ou 7M incluant le management.

IV.4.4 La méthode 5S

La méthode des 5S est un outil de la gestion qualité et de son amélioration continue. Provenant du Japon, cet outil permet l'optimisation permanente des conditions et de l'environnement de travail, et d'établir des standards de fonctionnement.

La dénomination des 5S provient des initiales des mots clés de la méthode, dont l'origine est japonaise :

- Seiri ou éliminer : Première étape de la méthode consistant à se débarrasser de tout ce qui est inutile sur l'espace de travail en : triant, jetant ou recyclant les différents objets de l'espace de travail.
- Seiton ou ranger : Consistant à classer et ordonner les objets dans le but d'éviter tout gaspillage de temps dû à la recherche de ces objets.
- Seiso ou nettoyer : c'est à dire tenir propre ou réparer les outils et les équipements de travail
- Seiketsu ou organiser : ou standardiser des règles d'usages et les procédures de travail
- Shitsuke ou le maintien de la rigueur : Consistant en un respect des règles et un suivi des 4 précédentes étapes.

Cette technique permet d'améliorer les flux, fournit de meilleures conditions de travail et élimine le gaspillage du temps

IV.4.5 Les 5 pourquoi

L'outil des 5 pourquoi, également appelé « arbre des causes », ou les « 5 why en anglais », est une démarche de résolution de problèmes associé au diagramme d'Ishikawa et consistant à débiter de l'effet ou du problème constaté et de remonter vers la cause racine par une succession de questions « Pourquoi ? » afin de pouvoir proposer des solutions adaptées et définitives.

Dans la pratique, ce nombre de 5 n'est pas absolu, et la question « Pourquoi ? » peut se poser qu'une ou deux fois.

Cet outil peut se révéler insuffisant ou limité dans certains cas où de multiples causes sont en interaction, impliquant l'utilisation d'un outil plus adapté ou plus complexe.

IV.4.6 Le diagramme de Pareto

Vilfredo Pareto, économiste italien, a mis en œuvre un principe basé sur plusieurs études et travaux, qui stipulent que 20% de la population détenaient 80% des richesses. Ce principe là, quelques décennies plus tard, a inspiré Joseph Juran, ingénieur de formation, et l'un des fondateurs de la « démarche qualité » a inventé la loi des 80/20 basée sur le précédent principe, et portant le nom du père de la formulation.

Le diagramme de Pareto actuellement est donc considéré comme un outil statistique ou un graphique permettant de classer les différentes causes d'un problème en ordre décroissant selon leur priorité d'importances dont le but d'entreprendre des solutions sous forme de mesures ciblées et adapté aux problèmes et d'éviter ainsi un gaspillage de ressources

IV.5 Choix de l'outil

Le choix de l'outil est fonction de la complexité du processus en question ainsi qu'à la criticité du problème, ainsi « le choix de l'outil est dépendant de la situation et doit être

justifié. » et « mis en place avec une équipe pluridisciplinaire afin d'allier les connaissances techniques et les connaissances relatives au management du risque qualité. »

Au Final et suivant le cas, ces outils là, en combinaison entre eux, ou avec d'autres outils de la qualité peuvent être assemblés suivant les objectifs fixés.

Chapitre V : Maîtrise curative de la contamination croisée :

Le Nettoyage

V.1 Définition de nettoyage

Le nettoyage est l'élément principal du traitement curatif afin de limiter les risques de Contamination croisée. C'est une opération qui consiste à séparer et éliminer des éléments de souillures sur une surface donnée.

Selon la définition de l'AFNOR (Norme 50-109), « le nettoyage est une opération qui consiste à éliminer d'une surface donnée toute souillure visible ou invisible pouvant s'y trouver. »

Nous avons vu précédemment dans le chapitre 2 que les contaminants peuvent être d'origine particulaire, chimique ou microbiologique ce qui fait que la nature de la souillure à éliminer va conditionner le choix de la méthode du nettoyage qui constitue un critère important lors de la validation de nettoyage.

Il est important de comprendre que le nettoyage d'une surface dépendra de son état et la nature de la souillure. En effet. [47] :

- Plus les souillures sont petites, et plus elles sont difficiles à nettoyer. Ceci provient du fait qu'elles possèdent une adhérence au support qui est supérieure à celle des grosses particules
- Plus la souillure est ancienne, et plus elle sera difficile à nettoyer aussi. Les souillures anciennes subissent un phénomène de croutage, ce qui les rend plus résistantes aux actions de détergents, car ceux-ci ne peuvent pénétrer que difficilement à l'intérieur de la souillure
- Plus le support à nettoyer est rugueux et irrégulier, plus les souillures seront difficiles à éliminer. Ceci est particulièrement vrai pour les petites souillures qui vont se loger dans les aspérités du support.

V.2 Types de nettoyage

Le guide des BPF indique que le matériel de fabrication « doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangées dans un endroit propre et sec. » [1]

On peut distinguer 3 types de nettoyage : manuel, semi-automatique et automatique.

V.2.1 Nettoyage manuel

Le nettoyage manuel consiste en une élimination des résidus basée sur l'action mécanique couplé ou non à l'action chimique (les détergents et les désinfectants), c'est un nettoyage direct des surfaces qui nécessite l'implication du personnel pour cela les opérateurs doivent être bien formés et habilités à réaliser le nettoyage et ils sont tenus de suivre un protocole bien établi et validé avec un mode opératoire clair et détaillé

Le nettoyage manuel permet le ciblage des zones critiques du matériel difficilement atteignables avec d'autres types de nettoyage. Il a l'avantage d'être simple à mettre en œuvre et peu coûteux, son principal inconvénient est le manque de reproductibilité et il est le plus

sujet aux risques d'erreurs, il présente un risque pour les opérateurs qui sont en contact prolongé avec les détergents.

La grande majorité des méthodes de nettoyage manuel passe généralement par l'ordre chronologique suivant : [48] [49]

V.2.1.1 Dépoussiérage

Au cours de cette étape, l'opérateur élimine le plus gros amas des résidus de souillure. Le dépoussiérage permet d'améliorer la reproductibilité des étapes suivantes de la procédure de nettoyage. Il peut être effectué par aspiration, essuyage (à sec ou humide) ou par soufflage (réseau de gaz sous pression).

V.2.1.2 Lavage par un détergent (détergence)

Avant de procéder à un lavage, un démontage de l'équipement peut s'avérer nécessaire. Au cours de cette étape, l'utilisation d'un détergent approprié à une concentration déterminée est obligatoire.

Cette étape correspond à une dissolution des particules résiduelles dans la solution de nettoyage.

La détermination des paramètres de nettoyage (concentration de détergent, température de l'eau de dilution, température de la solution de nettoyage, durée de nettoyage, ...) est une nécessité primordiale.

V.2.1.3 Elimination des solutions souillées

La solution souillée, constituée de l'eau, de détergent, de particules de produits et d'autres souillures, doit être éliminée de l'équipement.

V.2.1.4 Rinçage par l'eau

Il se fait généralement par de l'eau purifié, il est préférable d'effectuer plusieurs rinçages successifs afin d'éliminer totalement tous les résidus non éliminés en une seule étape. La solution de rinçage, est le plus souvent, appliquée selon le même procédé que la solution de nettoyage utilisée puisque les deux opérations sont complémentaires.

V.2.1.5 Désinfection

Elle permet de détruire les microorganismes encore présents sur la surface de l'équipement après le nettoyage.

La désinfection est assurée par deux grands types de méthode : physique (chaleur sèche ou humide) et chimique (désinfectant en altérant la perméabilité de la membrane cytoplasmique, par dénaturation des protéines intra cytoplasmique ou par action direct sur l'ADN des bactéries, ils peuvent être bactéricides, fongicides et virucides ou bactériostatiques et fongistatiques).

V.2.1.6 Elimination des solutions souillées dues au rinçage (rinçage final)

Cette étape permet d'éliminer les résidus déjà dissous et présent à faible concentration.

V.2.1.7 Séchage

Plusieurs procédés de nature physique ou chimique sont employés pour le séchage du matériel nettoyé. Ils permettent d'éliminer l'humidité à des degrés divers.

Les principaux procédés sont : l'envoi d'air comprimé au moyen d'un pistolet ou par évaporation dans un four à convection jusqu'à élimination totale de l'eau.

V.2.2 Nettoyage semi-automatique

Ce type de nettoyage permet de limiter l'intervention de l'opérateur et donc permet une réduction du risque d'accident lors de la manipulation des détergents.

Il s'agit d'un enchainement d'opérations de nettoyages manuelles et automatiques qui offre l'avantage des gros systèmes entièrement automatisés mais qui nécessite l'intervention des opérateurs pour fonctionner correctement.

Cette automatisation permet d'atteindre un niveau de propreté reproductible; le nettoyage par machines à lave rindustrielles en est le meilleur exemple.

V.2.3 Nettoyage automatique

Ce type de nettoyage s'effectue de manière totalement automatique, il consiste à nettoyer un équipement, sans démontage préalable en se basant sur l'utilisation des techniques d'aspersion (pression par les fluides circulants) et d'ultrasons (alternance de surpression et de dépression), l'intervention de l'opérateur est limitée à l'assurance du bon déroulement du nettoyage et la vérification des données brutes qui sont enregistrées et documentés.

Le nettoyage automatique est coûteux à mettre en place mais il offre l'immense avantage d'être reproductible avec un gain de temps considérable et permet une économie de main d'œuvre.

Le terme de nettoyage en place (NEP) ou « cleaning in place » en anglais est couramment employé pour désigner ce type de nettoyage.

V.2.3.1 Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique

Tableau 9 : Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique [50] [51]

	Nettoyage manuel	Nettoyage automatique
Détergent	Faible concentration de détergent Détergent faiblement toxique Détergent moussant pH compris entre 7 et 10	Faible concentration de détergent Détergent peu moussant pH alcalin
Température	Température faible	Température très forte
Force mécanique	Non uniforme Difficile à quantifier Force relativement élevée	Plus uniforme Difficile à quantifier Force relativement faible
Temps	Temps faible Temps de latence entre les différentes étapes est varié	Temps élevé Temps de latence entre les différentes étapes est contrôlé
Documentation	Difficile à documenter	Facile à documenter
Reproductibilité	Non reproductible	Reproductible
Sécurité	Risque élevé pour l'opérateur (surface chaude, produits chimiques parfois toxiques)	Risque réduit pour l'opérateur

V.3 Les 10 principes du nettoyage

Il existe 10 principes à respecter pour garantir la bonne efficacité du procédé de nettoyage : [52]

- Le processus de nettoyage doit être compatible avec les activités de production et avec la classe d'air du local de production (matériels qualifiés et moyens adaptés).
- Les surfaces à nettoyer ne doivent pas être altérées par le processus de nettoyage (limiter l'abrasivité du procédé de nettoyage, compatibilité des détergents avec les matériaux à nettoyer).
- Le nettoyage ne doit pas diluer ou étaler la souillure sur les surfaces.
- Le nettoyage ne doit pas apporter de contamination supplémentaire.
- Le nettoyage ne doit pas être un vecteur de contamination par transfert de contaminants d'une zone vers une autre.
- Le procédé de nettoyage doit commencer dans la zone la plus critique (qui est la plus sensible à la contamination) pour se terminer dans la zone la moins critique.

- Le procédé de nettoyage doit se dérouler de la zone la plus sale vers la zone la moins sale (cependant, si ce principe est en contradiction avec le principe 6, le principe 6 est prioritaire)
- Il faut réaliser le nettoyage d'une zone dans le sens des flux d'air.
- Le personnel doit être formé et habilité à réaliser les opérations de nettoyage et les équipements doivent être qualifiés. L'opérateur en charge du nettoyage est tenu de respecter le plus justement possible le mode opératoire.
- Il faut toujours respecter les règles de sécurité lors des opérations de nettoyage pour limiter les risques pour l'opérateur, les risques pour le médicament et les risques pour l'environnement.

V.4 Paramètres influençant le nettoyage

Le nettoyage est indispensable comme moyen de lutte contre la contamination croisée. Il existe quatre paramètres à prendre en considération lors de la mise en œuvre d'une procédure de nettoyage qui permet d'obtenir un équipement visuellement propre et sec et répondant aux limites fixées :

V.4.1 L'action chimique

Fait le plus souvent intervenir un détergent car il permet l'élimination des souillures organiques et minérales, la solution de nettoyage doit être adaptée d'une part au type de salissure et d'autre part à la surface à nettoyer. Il convient donc de choisir le détergent adéquat et l'utiliser à une concentration optimale afin d'assurer une bonne élimination des traces de souillure.

Il faut noter que L'utilisation d'un détergent peut s'avérer inutile si l'on prouve que la souillure s'élimine parfaitement avec de l'eau seule.

V.4.2 L'action mécanique

L'action mécanique est un paramètre très important qui intervient dans l'efficacité du nettoyage. Elle permet d'assurer un contact constant entre la surface à nettoyer et la solution détergente.

L'action mécanique peut être concrétisé par les frottements, l'abrasivité des matériaux de nettoyage (lingettes, microfibres, brosses), la distance et la puissance du jet d'aspersion, ainsi que son angle d'impact, il ne faut pas négliger aussi l'action mécanique apportée par l'opérateur (force physique) particulièrement dans le nettoyage manuel d'où l'importance de programmer des formations adaptées aux opérateurs pour s'assurer de la réussite des opérations de nettoyage. Il est important de savoir que tout supplément d'énergie mécanique apportée permet une réduction de la température de fonctionnement ainsi que la durée du cycle de nettoyage.

V.4.3 L'action de la température

La température permet l'accélération de l'effet nettoyant de certains produits et favorise la pénétration des tensioactifs, elle joue un rôle très important au cours de nettoyage, elle permet de :

- Abaisser la tension superficielle en améliorant l'adsorption des tensioactifs aux interfaces.
- Accélérer la cinétique des réactions chimiques telles que la saponification et l'hydrolyse.
- Ramollir les huiles, graisses, cires et faciliter la pénétration du détergent.
- Faciliter l'action séquestrant de certains adjuvants notamment les phosphates.

V.4.4 L'action du temps

Afin de garantir une bonne efficacité du nettoyage Il paraît évident d'assurer un temps de contact optimal entre la surface et la solution de nettoyage mais on doit signaler que dans certain cas une durée de nettoyage prolongée peut favoriser la corrosion de la surface à nettoyer, c'est pourquoi les industriels pharmaceutiques déterminent un temps de séjour maximal à l'étape de nettoyage.

Ces quatre paramètres sont réunis dans le cercle de SINNER (figure 14). Toute modification de ces quatre paramètres influence la vitesse de nettoyage. Car ils sont interdépendants et sont la clé d'un nettoyage réussi. Il faut donc trouver le meilleur équilibre possible entre ces quatre facteurs.

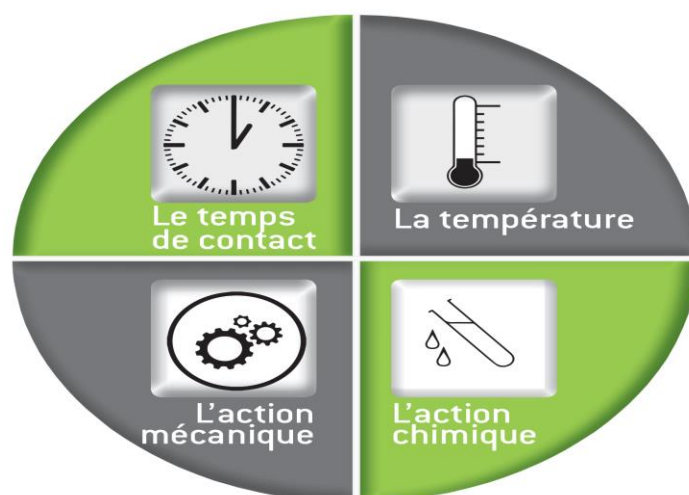


Figure 14 : Cercle de SINNER.

V.5 Les aspects réglementaires

Comme vu précédemment, nous avons consacré tout un chapitre (Chapitre 3) qui traite les référentiels et guides en vigueur applicables dans la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique. On a pu constater l'importance des bonnes pratiques de fabrication du médicament « Good Manufacturing Practices », qui font office de référence et aussi L'ICH,

pour « International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use » qui est une structure qui a pour objectif d'harmoniser les données ainsi que les règlements afin de s'assurer de la sécurité et de la qualité des médicaments développés et commercialisés dans les différents pays participants.

Dans ces textes réglementaires, le nettoyage occupe une place bien définie, dans le but de contribuer constamment à la réduction des risques de contaminations, et particulièrement de contaminations croisées.

V.5.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

La dernière version des Bonnes Pratiques de Fabrication date du 29 décembre 2015, modifiée par les décisions des 30 décembre 2016, 06 mai 2019 et 26 novembre 2020.

V.5.1.1 Locaux et matériel du chapitre 3 des BPF

Dès le début, il est mentionné que les locaux et le matériel doivent répondre à cette nécessité : « leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits. » [1]

V.5.1.1.1 Les locaux

Tout au long de ce sous-chapitre, nous retrouvons des citations concernant le nettoyage des locaux, nous citons à titre d'exemple :

Le chapitre 3.9, mentionne que « lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection». [1]

Cette expression est intéressante car le nettoyage et la désinfection doivent respecter le support, et le support en retour doit permettre un nettoyage et une désinfection efficaces. Ces deux conditions sont donc complémentaires et indispensables.

Comme deuxième exemple, nous prendrons le chapitre 3.14, qui indique « qu'au aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage». [1]

On conclut que la répartition des locaux doit être effectuée en assurant l'efficacité et le bon déroulement du nettoyage. Lors d'un audit réglementaire, une disposition des locaux qui ne permet pas un nettoyage efficace pourra être fortement pénalisée malgré l'assurance d'une parfaite ergonomie de production.

V.5.1.1.2 Le matériel

Les équipements de production et de conditionnement font eux aussi l'objet de nombreuses citations concernant leur nettoyage et désinfection.

L'un des exemples les plus importants est le chapitre 3.36 : « le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec. » [1]

Cette mention signifie que dès la conception de l'équipement, il faut prendre en considération son aptitude à être nettoyé. Si ce n'est pas le cas, l'équipement n'est pas utilisable dans une industrie pharmaceutique.

Juste après, on retrouve l'article 3.37, qui détaille que : « le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination. » [1]

Cette mention évoque qu'on ne peut pas utiliser n'importe quel produit ou outil de nettoyage. Les équipements et les produits de nettoyage doivent être spécifiques aux activités de l'entreprise et satisfaire des critères bien définis, notamment ne pas être une source de contamination

V.5.1.2 Documentation du chapitre 4 des BPF

Comme cité précédemment, le nettoyage et la désinfection doivent suivre des procédures rédigées et approuvées. On peut dire qu'il s'agit des principes fondamentaux qui assurent l'efficacité du nettoyage

Le chapitre 4.18 indique que les instructions de fabrication des produits doivent inclure : « les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service des équipements critiques (par exemple, pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) » [1]

On constate que le nettoyage est bien mentionné ici, et ceci nous montre à quel point le nettoyage est important surtout lorsqu'il s'agit des équipements critiques du procédé de fabrication ou de conditionnement.

De même, le chapitre 4.29 montre que « des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour : (...) l'entretien, le nettoyage et la désinfection. » [1]

Cela nous confirme l'importance de nettoyage et de la désinfection, qui sont considérés comme des opérations critiques de production.

Enfin le chapitre 4.31 fait état de la traçabilité du nettoyage qui doit pouvoir être réalisée : « les équipements principaux ou critiques en fabrication comme en contrôle de la qualité et les locaux de production doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant, par ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage,

d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations. » [1]

V.5.2.3 Production du chapitre 5 des BPF

C'est le chapitre des BPF qui mentionne le plus grand nombre de fois le mot « nettoyage » car comme nous l'avons dit, le nettoyage et la désinfection sont des opérations à part entière de la production.

Le chapitre 5.19 énonce que : « la contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3. Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée. » [1]

V.5.2.4 Mesures techniques à mettre en place

De nombreuses mesures techniques définies dans les BPF concernent le nettoyage et la désinfection, parmi lesquelles on trouve :

- « Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage » ;
- « Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage » ;
- « Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été démontrée » ;
- « Pour les zones communes de lavage, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements. » [1]

V.5.2.5 Mesures organisationnelles

De même, de nombreuses mentions font référence à l'organisation et à la méthodologie du nettoyage. On retrouvera par exemple les règles suivantes :

- « Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité » ;
- « Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée. » ;
- « Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de fabrication. » [1]

Toutes ces règles et instructions citées dans cette partie sont les bases principales. Concernant le nettoyage et la désinfection, les BPF décrivent des règles bien plus détaillées, précises et spécifiques en fonction du type de produit pharmaceutique fabriqué.

V.5.2 FDA – GMP

« La Food and Drug Administration » qui est l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, elle a fait évoluer les GMP depuis 1963.

Comme pour les BPF, le nettoyage et la désinfection des équipements et des locaux de production occupent une place fondamentale dans le but de prévenir les risques de contaminations croisées.

Partie pratique

I. Introduction et problématique de l'étude

A l'ère du 21^{ème} siècle, l'industrie ou la production pharmaceutique connaît une forte et durable croissance industrielle dont le poids économique reste incontesté et influençant considérablement l'économie nationale ou internationale. Cette industrie, des plus profitables en termes de marges brutes, se doit, malgré l'enjeu économique dont il est question, de répondre aux normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes antérieurement détaillées, pour pallier aux différents risques et dangers engendrés par sa forte activité industrielle. Parmi ces risques variés et de diverses sources, nous retrouvons la contamination croisée qui en détient une part importante, et qui peut-être aperçue dans l'ensemble du processus de production pharmaceutique, mais qui est désormais connue et maîtrisée en raison de sa récurrence en production pharmaceutique. De ce fait, la problématique que nous voulons évoquer dans cette partie pratique ne concernera pas l'une de ces étapes, jusqu'à la, estimer « contrôler » mais plutôt s'élabora autour d'une procédure exceptionnel et incluant un fort risque de contamination croisée mais qui a été amorcée par un besoin réel de l'industrie pharmaceutique « Hikma pharma Algeria » : le transfert technologique de l'encapsuleuse « BOSCH GKF 701 » d'un site d'antibiotique vers un site de forme générale.

Les défis de cette problématique s'écartent dès lors à maîtriser les étapes suivantes :

- Analyser et évaluer les risques du transfert de la machine de son site à « Al Dar Al Arabia » à Rahmania vers le site principal de « Hikma Pharma Algeria » à « Staoueli »,
- Maîtriser le processus de nettoyage de la machine (validation de nettoyage),
- Etablir la méthode de dosage et de sa maîtrise : HPLC.

II. Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est de déceler toutes quantités résiduelles , infime soit elle, d'amoxicilline dans l'encapsuleuse « BOSCH GKF 701 » après son nettoyage complet, témoignant d'une contamination persistante de la machine, de pouvoir démontrer l'efficacité de la méthode de nettoyage proposé et de garantir des résultats finaux clairement attestant d'une absence totale de toutes traces d'amoxicilline, permettant ainsi d'obtenir la décision exceptionnelle de transfert de la machine en question.

III. Présentation de l'organisme Hikma Pharma Algeria

III.1 Introduction

Hikma Pharma est une société internationale qui a commencé ses activités en Jordanie en 1978, avec ses unités de production à Amman. Ensuite, l'entreprise s'est déployée vers le reste des pays arabes puis au Portugal, en Italie, aux Etats-Unis au début des années quatre-vingt-dix. Hikma Pharma possède plus de 30 laboratoires de productions pharmaceutiques à travers divers pays du monde. Elle a été la première société pharmaceutique arabe à avoir obtenu l'accord de l'Union européenne pour la certification européenne en matière de production de médicaments ainsi que la certification de la FDA et ce, depuis plus de vingt ans.

III.2 Hikma pharma en Algérie

Hikma pharma s'est installée en Algérie, en 1994. Initialement, elle s'est spécialisée dans l'importation de produits pharmaceutiques spécifiques, puis a investi dans la production locale.

En 2006, Hikma Pharma a lancé sa première usine de production de médicaments à Staoueli, spécialisée en formulation générale. Actuellement, elle possède quatre unités de production en Algérie, la première étant bien entendu celle de Staoueli, la deuxième à Sidi Abdallah, en 2010, spécialisée dans les pénicillines, la troisième à Baba Ali, lancée en 2017, spécialisée en céphalosporines et, en 2019, Hikma Pharma a lancé une unité de production en oncologie (voie orale), toujours à Staoueli.

III.3 SPA AL Dar AL Arabia pour la fabrication de médicaments

Est une société par actions au capital de 750 Millions de dinars algériens. Elle est spécialisée dans la production pharmaceutique conformément aux spécifications internationales relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), elle est exploitée, exclusivement, pour les antibiotiques de type Pénicilline.



Figure 15 : Site de Al Dar Al Arabia à Rahmania, Zéralda, Alger, Algérie.

III.3.1 Le site

Al Dar AL Arabia est implantée dans la zone industrielle el Boustane, dans la nouvelle ville Sidi-Abdellah (wilaya d'Alger). Située dans la commune de Rahmania, banlieue de la capitale, placée sous l'autorité de la nouvelle-ville de sidi-Abdellah

Cette zone industrielle spécialisée dans l'industrie pharmaceutique a été créée conformément à un cahier des charges garantissant la bonne organisation de la ville ainsi que la protection de l'environnement.

La ville dispose de toutes les infrastructures de base telles que l'eau courante l'électricité, le téléphone et les réseaux d'assainissement. Les travaux de réalisation des voies intérieures et celles qui relieront la ville aux principaux axes routiers ainsi qu'à l'autoroute Est-Ouest, sont en cours d'achèvement.

III.3.2 La superficie du terrain

Consciente de la nécessité de garantir le développement optimal de ses activités, la société a décidé d'étendre la superficie d'implantation de ses installations de 10.000m² à environ 22.000 m²; ceci permettra de couvrir les besoins actuels et futurs de l'entreprise pour la création d'unités industrielles spécialisées conformes aux normes internationales prévalant dans l'industrie pharmaceutique.

III.3.3 Les effectifs

Al Dar Al Arabia a veillé à engager un personnel qualifié, spécialisé dans l'industrie pharmaceutique et qui œuvre à développer ses compétences grâce aux nombreuses formations internes et externes dispensées par l'entreprise et aux formations assurées sur les équipements de production de Sociétés européennes et américaines. En outre, de nombreux employés sont formés sur les lignes de production des sociétés affiliées au Groupe Hikma.

III.3.4 Les machines et équipements de production

AI Dar Al Arabia a acquis des équipements de production pharmaceutique les plus modernes, fabriqués par les meilleures firmes européennes et américaines spécialisées dans le domaine. La société possède des lignes intégrées pour la production des formes pharmaceutiques suivantes:

- Suspension sèche.
- Capsules de gélatine dure.
- Comprimés (enrobés).
- Poudre en sachet.

Mélangeur V - Shape 4000L



Mélangeur V - Shape 1000L



Figure 16 : Mélangeur V – Shape 4000L et Shape 1000L.

Compression machine Fette 2200i



Coating machine Vector



Figure 17 : Compression machine Fette2200i et Coating machine Vector.

III.3.5 Présentation de la machine : BOSCH GKF 701

L'encapsuleuse « BOSCH GKF 701 » N° de série : 713436 est une machine de remplissage et fermeture de gélules, conforme aux dispositions de la directive 2006/42/CE relative aux machines selon la déclaration « CE » de conformité, dont la conception modulaire offre la possibilité de toujours ré-outiller la machine pour tout nouveau besoin de remplissage.

La machine fonctionne avec du courant électrique, de l'air comprimé et d'autres énergies, et doit être mise dans des conditions de température ambiante comprise entre +5 et +40 °C et une humidité relative maximale de l'air à 50% à 40 °C.

A noté que seul un personnel qualifié et spécialement formé (électriciens spécialisés) est autorisé à réaliser tous les travaux concernant la machine.

Afin de répondre aux exigences de l'industrie pharmaceutique moderne, le GKF 701 a été conçu pour pouvoir produire de petits lots directement en laboratoire. Les paramètres de production requis ultérieurement, comme la vitesse de la machine, peuvent être entièrement simulés. Par conséquent, la machine est capable de produire de petits lots à des fins de R&D ou cliniques dans des conditions de production réalistes, de même d'être utilisé en production.

III.3.6 Spécifications techniques

- Production : 42 000 capsules / heure
- Cycles de machines : 140 cycle/min
- Nombre de segments de sondages : 5
- Tension principale, machine : 400V+/- 10%, 50/60 Hz, 3 ph/PE, 2.5 Kw
- Fusible d'alimentation maximum : 16 A
- Besoin en air d'aspiration : 200m³ / heure
- Dimensions (H x W x D) 2006 x 805 x 1298 mm



Figure 18 : L'encapsuleuse « BOSCH GKF 701 ».

IV. Analyses et évaluation du risque du transfert de la machine « BOSCH GKF 701 » au niveau de Al Dar Al Arabia

IV.1 Introduction

Dans le but d'effectuer une analyse et une évaluation des risques ou risk assessment du transfert technologique en question, nous basons le premier pilier de notre étude sur le tableau AMDEC, qui est un outil distingué en gestion qualité, dont les détails ont été précédemment décrits, notre objectif dans cette partie là sera donc, d'identifier et de déterminer les problèmes potentiels illustré dans notre tableau comme étant « les modes de défaillances potentielles », l'impact ou les effets qui seront les conséquences de nos modes de défaillances potentielles envisagés, les actions de contrôle ou le plan de surveillance qui déclenchera la mise en œuvre des actions préconisées qui diminueront la gravité des effets, tout cela afin de définir les zones de risque critiques associées, de prévenir la contamination croisée et de s'assurer que les contrôles proposés/appliqués sont appropriés et adaptés aux risques potentiels qui peuvent impacter le transfert et la validation de nettoyage de la machine encapsuleuse « BOSCH GKF 701 » (N° de série : 713436) avant son transfert vers le site de production de forme générale.

Dans cette partie, nous n'avons pas cherché à faire une relecture des différents référentiels AMDEC précédemment établis ou de suivre des modèles pré conçus et à en recopier l'un d'eux, mais à livrer notre propre expérience, et de synthétiser un tableau AMDEC adaptés à notre cas de figure exceptionnel, et tout ceci afin de redonner à l'AMDEC sa juste place dans une stratégie d'amélioration continue, et d'insister sur le point de la flexibilité et de l'adaptabilité de cet outil de façon propre à chaque organisme en fonction de ses conditions.

IV.2 Méthodologie de travail et démarche AMDEC

IV.2.1 Constitution de l'équipe AMDEC

L'une des étapes les plus primordiales de ce travail consistait en la réunion d'une équipe multifonctionnel et pluridisciplinaire, afin de permettre un échange de différents points de vue et permettre un meilleur survol des effets et causes des défaillances, mais pour permettre une proposition de grille de cotation adapté à la situation par consensus.

Etant donné que le pilotage du groupe doit se faire par la personne la plus expérimentée du groupe de travail, l'animation a été assuré par le responsable QA du Site Rahmania de Hikma Pharma Algeria, et dans un souci d'être impliqués activement dans le travail, notre binôme a été désigné comme co-animateur pour cette équipe AMDEC.

L'équipe AMDEC final ayant participé à l'établissement de l'étude fût donc :

- Le Responsable Assurance Qualité et Compliance (Animateur)
- Notre binôme (Co-Animateurs)
- Le Responsable de la Validation
- Le Responsable contrôle qualité
- Un opérateur de Production
- Un analyste de prélèvement
- Le Responsable production

IV.3 Méthodologie d'évaluation des risques

IV.3.1 L'étude qualitative

Dans une première analyse qualitative des risques potentiels, nous allons établir les points représentant les sources potentielles de risque de façon générale et qui peuvent engendrer des effets secondaires sur les patients sensibles à la pénicilline.

Tableau 10 : l'étude qualitative des risques potentiels.

Description	C'est un risque potentiel	Les intrants impactant le processus d'évaluation des risques sont
Formation du personnel	Oui	• Les opérateurs impliqués dans le nettoyage doivent avoir un suivi de formation afin de s'assurer que les procédures de nettoyage mise en place et validées soient respectées. Dans le cas contraire, ils peuvent être une source de contamination s'ils ne sont pas formés correctement. • Les analystes QC et préleveur QA impliqués dans le prélèvement et l'analyse et qui pourraient influencer sur les résultats de prélèvement doivent avoir un suivi de formation. • Un nettoyage insuffisant de l'équipement et des surfaces peut être source de contamination s'il n'est pas bien effectué et vérifié correctement. • Le non-respect de la procédure de nettoyage peut être une source de contamination si elle n'est pas correctement appliquée.
Méthode de nettoyage	Oui	• Les procédures de nettoyage, s'ils ne sont pas validés, peuvent être une source de contamination. • Mauvaise sélection de l'agent de décontamination pour le nettoyage peut être une source de contamination s'il n'est pas étudié et validé. • Une mauvaise méthode de nettoyage de laverie et équipements peut être une source de contamination si elle n'est pas bien étudiée. • Un rinçage prévu non suffisant peut être une source de contamination s'il n'est pas étudié et validé.
Surface de la zoned'équipement	Oui	• Un mauvais calcul de la surface de la zone d'équipement particulièrement des limites et critères d'acceptation peut être une source de contamination croisée
Les points critiques pour l'échantillonnage	Oui	• Une détermination incorrecte des points d'échantillonnage peut être une source de contamination s'ils ne sont pas correctement définis.
Validation des techniques de prélèvement	Oui	• La méthode de récupération des résidus présents sur une surface en contact avec le produit non documenté et validé peut être source de contamination
Validation des méthodes analytiques	Oui	• La méthode analytique utilisée pour détecter les résidus à un niveau compatible avec les critères d'acceptation peut être une source de contamination croisée si elle n'est pas complètement et entièrement validée.

IV.3.2 L'étude quantitative

IV.3.2.1 Les grilles de cotations

Chaque mode de défaillance est évalué et classé en fonction de la fréquence [F], de la gravité des effets potentiels [G] et de la détectabilité [D], les éléments suivants sont un guide de notre approche et de nos définitions proposées :

IV.3.2.1.1 Gravité [G] :

Tableau 11 : Désignation de l'indice de gravité.

Indice de gravité [G] :	Note	Désignation	Correspondance
Ou l'impact des conséquences. L'impact de la gravité est noté de 1 à 5, plus la gravité est sévère plus la notation est élevée.	1	insignifiant	Le risque est considéré comme sans conséquence
	2	Mineur	La qualité du produit est affectée, avec des conséquences mineures
	3	modéré	Devrait avoir un impact modéré mais sans séquelles
	4	majeur	La qualité du produit est affectée et l'effet du mode de défaillance entraîne le non-respect des spécifications relatives aux attributs de qualité
	5	catastrophique	Devrait avoir un très fort impact négatif significatif. (mort)

IV.3.2.1.2 Fréquence [F] :

Tableau 12 : Désignation de l'indice de fréquence.

Indice de Fréquence [F] : Ou la probabilité d'un événement est la fréquence d'apparition de la cause de défaillance. Est noté de 1 à 5 également.	Note	Désignation	Correspondance
	1	rare	La fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois par 10 000 transactions.
	2	improbable	La fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois par 5 000 transactions
	3	possible	La fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois par millier de transactions
	4	Fréquent	La fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois par cinq cents transactions
	5	Presque certain	La fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois sur cent transactions.

IV.3.2.1.3 Détectabilité [D] :

Tableau 13 : Désignation de l'indice de détectabilité.

Indice de Détectabilité [D] : Ou risque de non détection est la probabilité de ne pas détecter le mode de défaillance, avant que celui-ci ne quitte son lieu de production, c'est-à-dire l'efficacité relative des moyens de détection dans le plan de surveillance. Est noté de 1 à 5 également.	Note	Désignation	Correspondance
	1	élevée	Défaillance détecté à 100%, le contrôle empêchera presque certainement une cause de défaillance ou détectera un mode de défaillance, il y a un dispositif de détection fiable continuellement utilisé sur le système pour une mesure directe des paramètres et conduit à une activation d'alarme ou automatique (sécurisée)
	2	modérée	Le contrôle peut détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée pendant le fonctionnement du système ou il y a un appareil de mesure en ligne mais sans alarme et sans système automatique (suffisamment sécurisé)
	3	Moyenne	Le contrôle peut détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée pendant le fonctionnement du système mais qui donne des informations / résultats retardés ou il existe un appareil de mesure indirect mais sans alarme et sans système automatique (insuffisamment sécurisé)
	4	très faible	La probabilité des contrôles n'empêchera pas une cause d'échec ou détectera un mode de défaillance, aucun dispositif de détection fiable ni procédure (sécurité très faible)
	5	pas de contrôle	La défaillance n'est pas détectable ou n'est pas vérifiée systématiquement, il n'existe pas de dispositif de détection fiable ni de procédure de détection (non sécurisé)

IV.3.3 Analyse de la criticité

Nous rappelons que la criticité ou Indice de Priorité du Risque (IPR) ou RPN est évalué par la formule suivante, qui n'est qu'une multiplication des trois paramètres :

$$\text{IPR} = [\text{G}] \times [\text{F}] \times [\text{D}]$$

L'utilisation de la formule est clairement illustrée dans le tableau 14 (tableau de l'outil AMDEC) à travers les différents IPR obtenus.

IV.3.4 Classement en fonction de la criticité ou hiérarchisation des modes de défaillances

La priorité des risques et leur hiérarchisation étant l'élément le plus crucial lors de l'élaboration d'un tableau AMDEC, une attention particulière sera donc donnée aux classifications de niveau que nous allons proposer :

Une haute priorité RPN signifie que le risque est critique et que les mesures de maîtrise doivent être prises. La cotation attribuée à ce niveau de risque se situe dans l'intervalle : [17-24]

Une priorité moyenne RPN signifie que le risque est un risque intermédiaire et que des mesures de maîtrise sont à prendre. La cotation attribuée à ce niveau de risque se situe dans l'intervalle : [9-16]

Une faible priorité RPN signifie que le risque n'est pas critique et qu'il n'y a pas de mesures urgentes à prendre. La cotation attribuée à ce niveau de risque se situe dans l'intervalle : [1-8], des actions préconisées seront tout de même entreprises pour cette classe.

IV.3.5 Présentation des résultats et tableau AMDEC

Tableau 14 : Tableau de l'outil AMDEC.

Evaluation des risques													
Identification du risque		Analyse du risque						Evaluation	Réduction du risque				
Mode de défaillance	Sous Mode de défaillance	Impact ou effets possibles	Causes possibles	Plan de surveillance	Gravité	Fréquence	Détectabilité	IPR	Actions préconisées	Gravité	Fréquence	Détectabilité	IPR
Présence de traces de l'amoxicilline après nettoyage des parties en Contact direct, indirect ou non en contact avec le produit	/	Contamination des produits finis, ayant été encapsuler par la machine Effet allergène chez les sujets présentant une sensibilité vis-à-vis de l'amoxicilline	-Mauvais nettoyage -Mauvaise détermination des points en Contact direct, indirect ou non en contact avec le produit - Techniques de prélèvement non validées - Méthodes analytiques non validées	Procédure de la préparation de l'agent de décontamination et méthode de nettoyage de l'équipement sont mis en place. Formation sur la préparation de l'agent de décontamination et méthode de nettoyage de l'équipement avec une évaluation avant d'entamer l'opération de nettoyage. -Les points critiques pour l'échantillonnage ont été identifiés (localisation).	4	2	3	24	Réglementation de la procédure de transfert Des méthodes analytiques de recherche de traces validées et dont la sensibilité permet la détection des contaminants recherchés sont utilisées. La limite de détection de la méthode utilisée doit être suffisamment basse pour	4	1	1	4

				-La méthode de récupération des résidus présents sur une surface en contact avec le produit est documentée et validée.					permettre de détecter le niveau de contaminant acceptable établi.				
Dysfonctionnement de la machine	Dysfonctionnement électrique	Dysfonctionnement partiel ou total du fonctionnement de la machine Pouvant induire une panne complète de l'équipement	Liquide de nettoyage pouvant endommager la partie électrique (Hydroxy de sodium) Endommagement par le Détergent DDN Endommagement par l'eau ou l'alcool de lavage	-Procédure de la préparation de l'agent de décontamination et méthode de nettoyage de l'équipement sont mis en place. -Formation sur la préparation de l'agent de décontamination et méthode de nettoyage de l'équipement avec une évaluation avant d'entamer l'opération de nettoyage.	2	2	3	12	Utilisation de détergent adéquat pour la partie électrique Les armoires électriques, boîtes de commutation et autres zones qui ne sont pas facilement accessibles au nettoyage de routine doivent être nettoyées à l'aspirateur, soufflées à l'air comprimé et essuyées avec la solution	1	1	2	2

								de décontamination conformément aux procédures de sécurité établies tout au long du processus de décontamination. Favoriser l'essuyage pour les Composants électriques				
Dysfonctionnement mécanique	Dysfonctionnement partiel ou total du fonctionnement de la machine Pouvant induire une panne complète de l'équipement	Endommagement lors de la manipulation de démontage ou de nettoyage ou toutes autres opérations incluent la manipulation des pièces mécaniques Liquide de nettoyage pouvant endommager la partie mécanique	-Procédure de la préparation de l'agent de décontamination et méthode de nettoyage de l'équipement sont mis en place. -Formation sur la préparation de l'agent de décontamination et méthode de nettoyage de l'équipement avec une évaluation avant d'entamer l'opération de nettoyage.	2	2	2	8	Pour les pièces mécaniques, celles-ci seront pulvérisés avec WD 40 (Nettoyeur de rouille) avant l'opération de nettoyage afin d'assurer que toutes les pièces mécaniques sont protégées contre la corrosion Limiter le temps de contact avec les	1	1	2	2

			(Hydroxy de de sodium) Endommagement par le Détergent DDN Endommagement par l'eau ou l'alcool de lavage						agents de nettoyages utilisés. Ajuster la concentration des agents détergents				
	Abîmage de la surface en INOX de la machine	Dysfonctionnement partiel ou total du fonctionnement de la machine	Endommagement par le Détergent DDN Endommagement par NaOH	-Procédure de la préparation du détergent ainsi que sa méthode d'utilisation validée. -Formation du personnel sur la préparation du détergent ainsi que sa méthode d'utilisation	2	2	2	8	Limité le temps de contact avec les agents de nettoyages utilisés. Ajuster la concentration des agents détergents	1	1	2	2
Contamination de la machine par le milieu ou le nettoyage est effectué	Contamination de la machine par l'amoxicilline	Persistance de l'amoxicilline dans la machine et Contamination des produit finis, ayant été	Nettoyage effectué dans un lieu non adéquat ou contaminé par l'amoxicilline	Procédure et méthode de nettoyage validée Formation du personnel sur la méthode de nettoyage	4	3	2	24	Effectuer le nettoyage non pas dans la laverie interne mais dans une salle de lavage adéquate en dehors des locaux de	2	1	1	2

		encapsu- ler par la machine							production s interne Des méthodes analytique s de recherche de traces validées et dont la sensibilité permet la détection des contamina nts recherchés sont utilisées.				
	Contamin ation de la machine par d'autres impuretés	Contam ination des produits finis par les impuret és.	Nettoyage non suffisant ou inefficace	Les agents nettoyants précédemme nt sélectionné permettent de parer à un large éventail d'impuretés	2	2	2	8	Etablir une démarche raisonnée pour identifier puis quantifier les impuretés, et valider les méthodes de recherche et de dosage utilisées Rapporter et rédiger les données des impuretés fréquemm ent rencontrés	2	1	1	2

Présence de traces des agents de nettoyages	Présence de trace d'hydroxyde de sodium après nettoyage	Contamination chimique des produits finis	Rinçage incomplet ou insuffisant Concentration de l'hydroxyde de sodium utilisée plus élevée que la concentration recommandée Volume de l'hydroxyde de sodium utilisé plus élevé que le volume recommandé	Pas de plan de surveillance préétabli	2	2	3	12	Assurer un rinçage satisfaisant aux recommandations Assurer que les prélèvements sur les différentes pièces ne contiennent pas de traces résiduelles d'hydroxyde de sodium Assurer que l'eau de rinçage final ne contient pas de traces résiduelles d'hydroxyde de sodium Vérification et final du PH de l'eau de rinçage afin qu'il soit dans les limites d'acceptations	2	1	1	2

	Présence de trace du détergent DDN après nettoyage	Contamination chimique des produits finis	Rinçage incomplet ou insuffisant Concentration du DDN utilisée plus élevé que la concentration recommandée Volume du DDN utilisé plus élevé que le volume recommandé	Pas de plan de surveillance préétabli	2	2	3	12	Utilisation d'une méthode colorimétrique afin de détecter les traces de DDN dans l'eau de rinçage final Assurer un rinçage satisfaisant aux recommandations Assurer que les prélèvements sur les différentes pièces ne contiennent pas de traces résiduelles de DDN Assurer que l'eau de rinçage final ne contient pas de traces résiduelles de DDN	2	1	1	2

IV.3.6 Interprétations et actions correctives ou préventives mises en œuvre

Étant donné que l'AMDEC seule n'est pas une méthode directe de résolution de problèmes, mais un outil d'anticipation de problèmes potentiels, nous allons procéder à une hiérarchisation des risques selon leurs IPR, afin de préconiser des actions correctives par ordre d'importance du risque à considérer :

Tableau 15 : Hiérarchisation des risques en fonction de leurs IPR.

Priorité d'actions	Risques	IPR avant intervention	IPR après intervention
1	Présence de traces de l'amoxicilline après nettoyage des parties en Contact direct, indirect ou non en contact avec le produit	24	4
2	Contamination de la machine par l'amoxicilline du milieu	24	2
3	Dysfonctionnement électrique de la machine	12	2
4	Présence de trace du détergent DDN après nettoyage	12	2
5	Présence de trace d'hydroxyde de sodium après nettoyage	12	2
6	Abîmage de la surface en INOX de la machine	8	2
7	Dysfonctionnement mécanique de la machine	8	2
8	Contamination de la machine par d'autres impuretés du milieu	8	2

IV.3.7 Interprétation des résultats et procédures additionnels

Nous remarquons à priori qu'une importance capitale doit être donnée aux risques critiques dont l'IPR est le plus élevé, et notamment et comme pronostiqué, la présence de traces de l'amoxicilline après nettoyage des parties en Contact direct, indirect ou non en contact avec le produit est le risque le plus critique pendant ce transfert technologique de matériel. Avec à titre presque égale de risque, le risque d'une contamination de la machine par l'amoxicilline du milieu, mais dont l'IPR final est inférieur, comparé à l'IPR du premier risque, et ceci en raison d'une action préconisée ciblée et efficace, qui était le changement du lieu de nettoyage de la machine « BOSCH GKF 701 ».

Nous ajoutons à nos remarques également, que certaines causes de défaillances sont assez récurrentes, notamment le « mauvais nettoyage » nous proposons donc un tableau résumant et représentant les différentes causes d'un mauvais nettoyage, selon toujours notre expérience de la procédure effectuée à Rahmania :

Tableau 16 : Différentes causes d'un mauvais nettoyage.

Désignation	Cause	Impact sur le produit	Impact sur les patients
Mauvais Nettoyage	Nettoyage insuffisant par manque des instructions de nettoyage dans la procédure de nettoyage.	Présence des traces de l'amoxicilline dans les produits finis par la suite.	Provoquer des effets secondaires sur les patients sensibles à l'amoxicilline.
	Détergent non adéquat pour éliminer les traces de l'amoxicilline	Présence des traces de l'amoxicilline dans les produits finis par la suite.	Provoquer des effets secondaires sur les patients sensibles à l'amoxicilline.
	Méthode de nettoyage insuffisante par non-validation de la quantité d'eau nécessaire pour le rinçage de l'équipement	Présence des traces de l'amoxicilline dans les produits finis par la suite.	Provoquer des effets secondaires sur les patients sensibles à l'amoxicilline.
	Personnel non formé impliqué dans le nettoyage	Présence des traces de l'amoxicilline dans les produits finis par la suite.	Provoquer des effets secondaires sur les patients sensibles à l'amoxicilline.
	Présence des traces de l'amoxicilline dans les parties non étudiées (non-contact et en contact indirecte avec le produit)	Présence des traces de l'amoxicilline dans les produits finis par la suite.	Provoquer des effets secondaires sur les patients sensibles à l'amoxicilline.
	Lieu de nettoyage (laverie)	Présence des traces de l'amoxicilline dans les produits finis par la suite.	Provoquer des effets secondaires sur les patients sensibles à l'amoxicilline.
		Présence des traces de	Provoquer des effets

	Aucune méthode de recherche des traces de détergent sur l'équipement	l'amoxicilline dans les produits finis par la suite.	secondaires sur les patients sensibles à l'amoxicilline.
	Surface non lisse	Présence des traces de l'amoxicilline dans les produits finis par la suite.	Provoquer des effets secondaires sur les patients sensibles à l'amoxicilline.
	Inspection visuelle non effectué	Présence des traces de l'amoxicilline dans les produits finis par la suite.	Provoquer des effets secondaires sur les patients sensibles à l'amoxicilline.

Les risques comme le dysfonctionnement mécanique de la machine, abîmage de la surface en INOX de la machine, et contamination de la machine par d'autres impuretés du milieu présente un risque à faible priorité RPN mais ne doivent surtout pas être négligé et doivent tout de même être soumis à des actions préconisés pour réduire leurs niveaux de risque à un niveau inférieure.

Des risques avec une priorité moyenne RPN tel que le dysfonctionnement électrique de la machine, présence de traces du détergent DDN après nettoyage, et la présence de traces d'hydroxyde de sodium après nettoyage nécessitent également la prise de mesures de maîtrise adéquate, en modulant toujours l'un des trois paramètres de cotation (Gravité, fréquence, et détectabilité)

Les actions correctives et préventives appliquées sous forme d'actions préconisées ont permis de réduire le niveau du risque à un niveau inférieur (faible priorité RPN), ces actions correctives pourront, dans une certaine mesure, être appliqué et intégré comme plan de surveillance continue du système de surveillance des risques. La présence de traces de l'amoxicilline après nettoyage des parties en Contact direct, indirect ou non en contact avec le produit, représente toujours le risque avec l'IPR le plus élevé, après établissement des actions préconisées.

L'ensemble des CAPA ont été accompagnés par des dates-clés d'exécution des tâches nécessaires et ont été clairement indiquées dans les fiches de suivis pour assurer le délai d'exécution des actions en question.

La question de la faisabilité et donc du coût de chacune des actions envisagées a été également envisagée et étudiée en fonction du budget alloué au transfert en question.

IV.3.8 Actions correctives ou préventives mises en œuvre (CAPA) :

- Procédure de décontamination des équipements des résidus de la pénicilline est mise en place.

- Détergent de décontamination étudié pour cette opération de nettoyage avec méthode de recherche de traces validée.
- Formation sur la procédure de décontamination des équipements de la pénicilline avec une évaluation avant d'entamer l'opération de nettoyage.
- Un protocole de validation de nettoyage explicite et détaillé est mis en place avec une formation préalable.
- Les points critiques pour l'échantillonnage ont été identifiés.
- Le personnel chargé d'effectuer l'échantillonnage a été formé.
- La surface de la zone d'équipement a été calculée et les limites et critères ont été clairement définis.
- La méthode de récupération des résidus présents sur une surface en contact avec le produit est documentée et validée.
- Des méthodes analytiques de recherche de traces validées et dont la sensibilité permet la détection des contaminants recherchés sont utilisées.
- Calcul de la limite maximale de pénicilline autorisée dans les produits sans pénicilline.
- La limite de détection de la méthode utilisée doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de contamination acceptable établi.

Sur la base de l'analyse AMDEC et du numéro RPN calculé selon lequel le risque a été identifié comme faible pour toutes les sources possibles de présence des traces d'un contaminant de la catégorie pénicilline après avoir établi l'ensemble des actions préconisées et avoir instauré un système d'actions correctives et préventives complet, avec la validation de nettoyage au niveau du site de production de Rahmania de l'unité Hikma, qui va être détaillé par la suite.

IV.3.9 Documentation de la procédure

Le rapport d'évaluation des risques a été approuvé par tous les départements concernés, puis par la suite déposé dans le département compliance. Une copie de celui-ci est jointe à la documentation du système pour savoir quelle étude de risque a été effectuée.

V. Validation de nettoyage

V.1 Introduction

Selon la SFSTP, « Valider scientifiquement une méthode de nettoyage, c'est démontrer, de manière documentée, que les différentes étapes d'un procédé de nettoyage conduisent à obtenir une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, et ceci de manière reproductible. » [1]

L'objectif du présent protocole est de valider le nettoyage de l'encapsuleuse « BOSCH GKF 701 » N° de série : 713436 Afin d'assurer l'absence de quantités du principe actif résiduel (Amoxicilline) de la catégorie pénicilline pouvant engendrer un risque de contamination croisée sur les produits sans pénicilline. Il est donc indispensable de démontrer à l'aide de preuves tangibles, que la procédure de nettoyage appliquée nous permet d'éliminer le principe actif « Amoxicilline » précédemment utilisé en tenant compte des limites préalablement fixées.

La présente étude de validation de nettoyage que nous proposons s'applique au premier nettoyage de l'encapsuleuse « BOSCH GKF 701 » au niveau du site de production de Rahmania afin d'obtenir l'autorisation de transfert de cette machine vers le site récepteur Hikma Staoueli.

Le nettoyage en question se fera en deux principales parties :

- Premier nettoyage : Réalisé au niveau du site de production Hikma Pharma Algérie usine de Rahmania (Pénicilline).
- Deuxième nettoyage (après transfert) : Réalisé au niveau du site de production Hikma Pharma Algérie usine de Staoueli (Forme Générale).

V.2 Méthodologie et procédure de travail

V.2.1 Conditions préalables à la validation

- La procédure de nettoyage doit être suffisamment détaillée de manière à ce qu'elle soit facilement reproductible par tous les opérateurs formés et doit contenir des détails précis tels que la quantité de solvant utilisé.
- Qualification et formation du personnel de nettoyage : les opérateurs impliqués dans le nettoyage doivent suivre une formation dans le but d'assurer la maîtrise de la procédure de nettoyage
- La formation des opérateurs doit être documentée.
- L'agent de nettoyage doit être validé (vérifié et contrôlé).
- Les points critiques pour l'échantillonnage doivent être identifiés (localisation).
- Le personnel chargé de faire l'échantillonnage doit être formé.
- Les surfaces et les différentes zones de l'équipement ont été calculées et classées selon leur contact avec le produit.
- La validation des méthodes analytiques : les méthodes analytiques de recherche des traces dont la sensibilité permet la détection des contaminants recherchés doivent être validées.
- La limite de détection de la méthode utilisée doit être suffisamment basse pour permettre la détection précise des contaminants.
- La méthode de prélèvement doit tenir compte des points suivants :
 - a. Le support de prélèvement (écouvillon, solvant...).

- b. Les détails de la technique de prélèvement.
- c. Les recommandations concernant le stockage des échantillons, l'étiquetage et les responsabilités.

V.2.2 Détergent utilisé

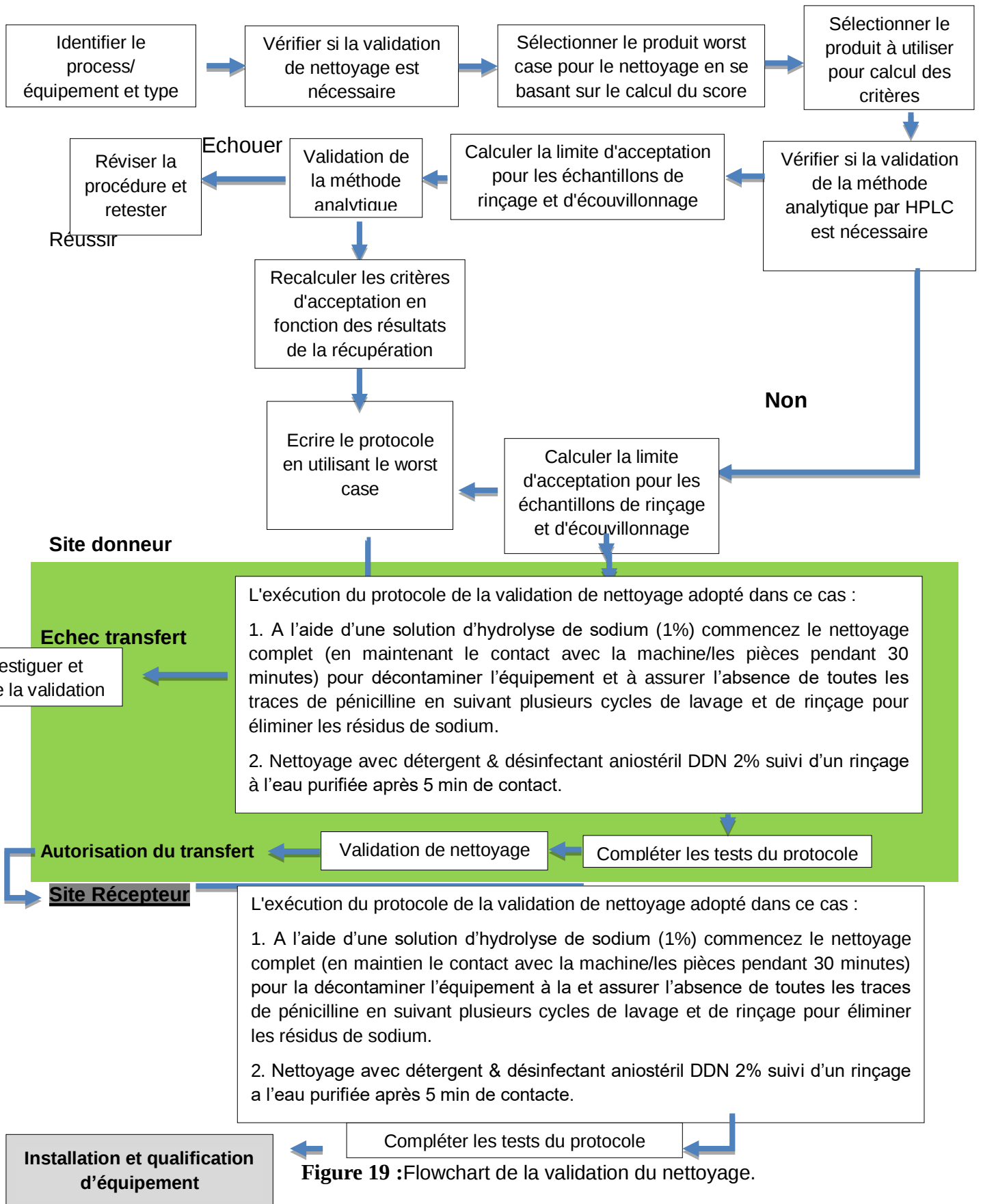
V.2.2.1 Anioistérl DDN 2%

Utilisé pour le nettoyage et la désinfection des surfaces et du matériel. Sa composition est : N-(3-aminopropyl) -N-dodécylpropane-1,3-diamine

V.2.2.2 Caractéristiques de l'Anioistérl DDN

- **Densité à +20°C** : env. 1.058
- **PH du produit pur** : env. 10.5
- **PH à dilution (1%)** : env. 9.3
- **Stockage** : entre +5°C et +35°C

V.2.3 Description et Flowchart de la validation du nettoyage



V.2.4 Exécution du protocole de validation

La validation de nettoyage de l'encapsuleuse « BOSCH GKF 701 » doit être effectuée conformément au présent protocole. Tous les critères d'acceptation doivent être respectés et toute déviation doit faire l'objet d'une investigation qui doit être enregistrée selon la procédure de gestion des déviations.

Le mode opératoire de nettoyage doit permettre d'atteindre un niveau de propreté visuelle, chimique et microbiologique en conformité avec les exigences définies par le présent protocole.

La mise en œuvre du présent protocole consiste à vérifier que, dans les conditions les plus défavorables, le risque de contamination des produits fabriqués en posteriori, par les traces résiduelles de l'amoxicilline a été éliminé ou réduit à un niveau acceptable.

Le nettoyage sera déclaré valide quand les deux essais de prélèvements au niveau du site donneur et récepteur présenteront des résultats conformes aux critères d'acceptation avec absence de traces de détergent.

V.3 Identification de surfaces concernées par la validation de nettoyage

Les surfaces à nettoyer peuvent être classées selon leur contact avec le produit, en trois classes :

V.3.1 Surface en contact direct

Les surfaces sont en contact direct avec le produit. Ex : groupe doseur, trémie d'alimentation. Un nettoyage inefficace de cette surface engendre fortement une contamination croisée

V.3.2 Surface en contact indirect

Surface impliqué dans le procédé de fabrication qui n'entre pas en contact direct avec le produit mais qui est susceptible de causer une contamination du produit. Le nettoyage inefficace de cette partie peut potentiellement causer la contamination d'un produit par un autre.

V.3.3 Surface non en contact

La partie impliquée dans le procédé de fabrication mais qui n'entre pas en contact avec le produit. Ex : Les surfaces externes des équipements....

Un nettoyage inefficace de cette partie peut considérablement être une source d'une contamination croisée

Le nettoyage de l'encapsuleuse « BOSCH GKF 701 » doit être validé incluant les surfaces en contact direct et indirect, ainsi que les surfaces non en contact et donc doit être réalisé pour l'ensemble des constituants de la machine.

V.4 Critères de choix du produit « Worst case »

Une analyse multicritère est effectuée afin de choisir le produit supportant la validation « Worstcase ».

Nous rappelons que le Worst-Case ou « pire cas » est une condition ou ensemble de conditions défavorables, en comparaison à des conditions idéales, comportant le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé. Englobe les circonstances et les limites des procédés (supérieures et inférieures), dans les limites des procédures opératoires.

V.4.1 Surface critique

Il est important de prendre le temps pour déterminer l'étendue de la décontamination de l'amoxicilline. Le nettoyage doit inclure toutes les zones de la machine. Toute zone auxiliaire tel que l'armoire électrique, moteur, etc. doit être envisagée. Chaque zone en cours de décontamination doit être précisée et documentée.

V.4.2 Produit worst-case et propriétés physico-chimiques

Pour un groupe de produit, la détermination du produit worst-case sur le plan physico-chimique se fait par l'attribution d'un score puisque le produit worst-case est celui qui présente le principe actif réunissant le plus de conditions défavorables :

Pour chaque produit on attribue :

- Une note de solubilité.
- Une note de nettoyabilité.
- Une note d'activité.
- Une note de toxicité.
- Taille du lot en kg.
- Fréquence annuelle de fabrication (nombre de lots / an).
- Fabrication par campagne.

Le résultat de ces 7 notes donne un score pour chaque produit. Plus ce score sera élevé, plus ce produit sera jugé critique. Si deux produits auront le même score, la discrimination se fera par leur concentration (le principe actif le plus concentré sera le plus critique).

Dans notre cas, Le produit worst case choisi sur le plan physico-chimique est l'amoxicilline puisque c'est le seul produit fabriqué par la machine.

V.5 Méthode de décontamination

La décontamination doit inclure toutes les zones de l'équipement, elles ne peuvent être limitées à aucune zone. Un nettoyage complet sera effectué à l'intérieur du site donneur avec prélèvement des échantillons.

Une fois l'équipement est nettoyé et transféré, un autre nettoyage doit être effectué au niveau du site récepteur avec prélèvement des échantillons.

V.5.1 La méthode de décontamination adoptée dans ce cas est basée sur :

1. A l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium (1%), commencez le nettoyage complet (en maintenant le contact avec la machine/les pièces pendant 30 minutes) afin d'assurer l'enlèvement facile de toutes les traces de l'amoxicilline en suivant plusieurs cycles de lavage et de rinçage pour éliminer également les résidus de traces de d'hydroxyde de sodium.
2. Nettoyage avec le détergent & désinfectant anioistérl DDN 2% suivi d'un rinçage à l'eau purifiée après 5 min de contact.
3. Désinfectez toutes les pièces de la machine avec de l'alcool 70%.

Les armoires électriques, boîtes de commutation et autres zones qui ne sont pas facilement accessibles au nettoyage de routine doivent être nettoyées à l'aspirateur, soufflées à l'air comprimé et essuyées avec la solution de décontamination d'hydroxyde de sodium 1% conformément aux procédures de sécurité établies tout au long du processus de décontamination.

Pour les pièces mécaniques, celles-ci seront pulvérisées avec WD 40 (Nettoyeur de rouille) avant l'opération de nettoyage afin d'assurer que toutes les pièces mécaniques sont complètement nettoyées.

V.5.2 Les différents modes de décontamination

La méthode de décontamination doit être précisée pour chaque type de pièce. Les modes de décontaminations sont les suivants :

V.5.2.1 Pulvérisation

Pour les surfaces externes, les pièces mécaniques démontées, surface interne en contact direct ou non en contact avec le produit.

V.5.2.2 Essuyage

Pour les composants électriques. Les lingettes doivent être changées à chaque changement d'article majeur.

V.5.2.3 Trempage

Ustensiles, outils, etc. Une procédure de rinçage adéquate doit être effectuée pour éliminer l'agent de décontamination.

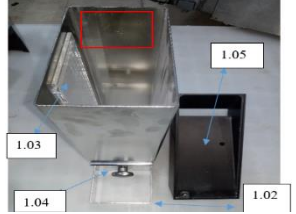
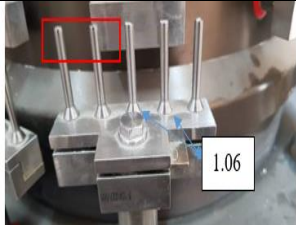
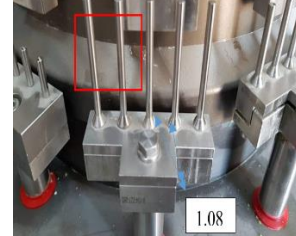
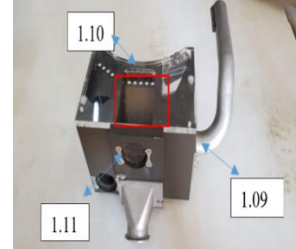
V.6 Choix de la méthode de prélèvement

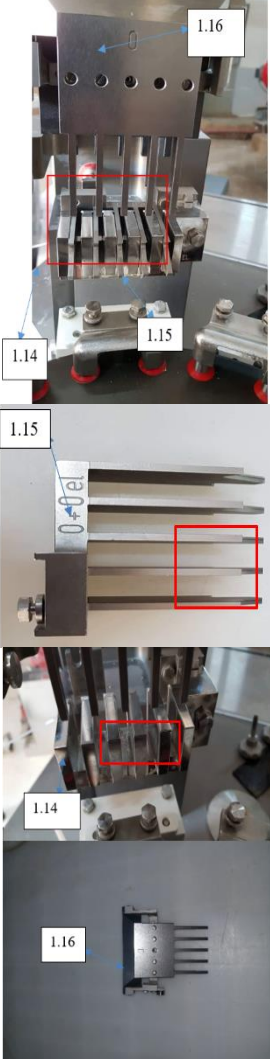
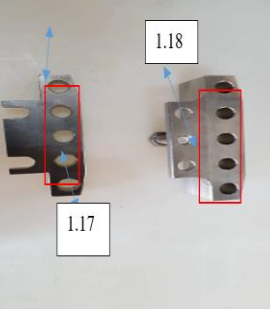
Les prélèvements réalisés par les opérateurs du département AQ ont été faits conformément à un plan d'échantillonnage bien décrit dans le protocole.

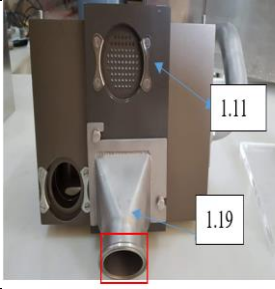
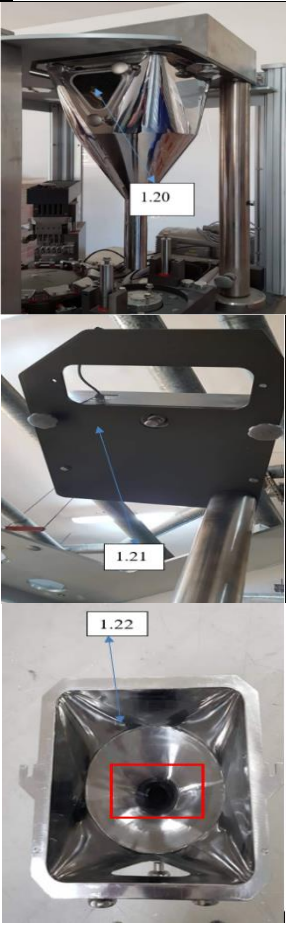
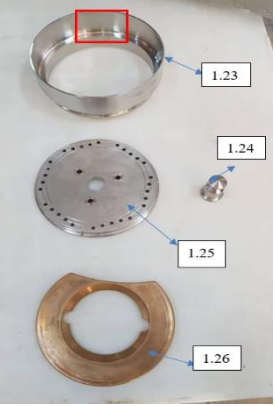
Les étapes sont les suivantes :

- Inspection visuelle conforme.
- Prélèvement.
- Étiquetage et réception du prélèvement.

Tableau 17 : Surface prélevée en contact avec le produit

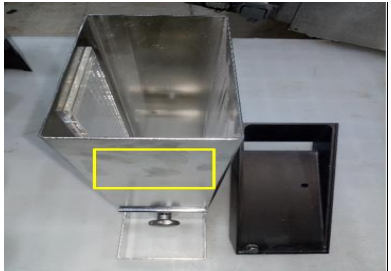
Surface en contact avec le Produit				
Surface à prélever (dimensions en mm)	Description de la surface totale en cm ²	Standard	Surface prélevée en cm ²	Matériau
	1.01: infeed tube capsule hopper with clamp connection: 592 cm²	1.01: 316L	100 cm ²	Inox
	Empty capsule hopper= 3429cm² 1.02: Empty capsule hopper 1.03: capsule hopper -window pane 1.04: Cut-off slider gate 1.05: container mount	1.02: 316L 1.03: PMMA 1.04: 316L 1.05: EN AW- AlMg4, 5Mn0,7 -o/H111	100 cm ²	Inox
	Closing pins: 0.5 cm²/5 pin	1.06: 440B	2 cm ²	Inox
	Counter stay: 6 cm²	1.07: 316L	3 cm ²	Inox
	Discharge pins: 0.5cm²/5 pin	1.08: 440B	1.5 cm ²	Inox
	Discharge block: 492.5 cm² 1.09: discharge block 1.10: cover 1.11: Discharge plate	1.09: EN AW- AlMg4, 5Mn0,7 -o/H111 1.10: PMMA 1.11: EN AW- AlMg4, 5Mn0,7 -o/H111	100 cm ²	Inox

	Capsule magazine: 358cm² 1.12:Rear Wall magazine 1.13: front Wall magazine	1.12: 3.3547 1.13: 3.3547	100 cm²	Inox
	Orienting block :102.2cm² 1.14: Orienting block +cover 1.15: Orienting pusher 1.16: Guide pusher	1.14: 316L 1.15: 316L 1.17: 316L	100 cm²	Inox
	Segment parts :232.8 cm² 1.17: Segment cap 1.18: segment body	1.17: 316L 1.18: 316L	100 cm²	Inox

	Discharge with Tri-clamp: 202 cm² 1.11: Discharge plate (for clam connection) 1.19: Tri-Clamp-panel	1.19: 316L	100 cm²	Inox
	Feeding Hopper : 4355 cm² 1.20:1 Product hopper 1.21:1 Cover product hopper 1.22:1 Optic control glas product hopper	1.20: 316L 1.21: EN AW- AlMg-H12 1.22:PMMA	100 cm²	Inox
	Tamping station: 1150 cm² 1.23: Powder ring 1.24: Dosing disque handle 1.25: Fixed dosing disc 1.26: Tamping ring	1.23:316L 1.24:316L 1.25: 316L 1.26: 301	100 cm²	Inox

	Powder dosing station : 707 cm² 1.27: Deflector attachment 1.28: Deflector 1.29: Cover 1.30: Lid 1.31: Powder guide rail	1.27: 316L 1.28: EN AW-AlZn5Mg3Cu-T6 1.29: EN AW-AlMg4, 5Mn0,7-o/H111 1.30: 316L 1.31: POM natural	100 cm²	IRON
	1.32: Tamping pins : 230 cm²	1.31: 301	3 cm²	Inox
	Screw vertical : 1540 cm² 1.33: Feed auger 1.34: Agitator product hopper	1.33: POM 1.34: 316L	100 cm²	PETP Natur
Surface totale en contact direct avec le produit :		13397.5 cm²		

Tableau 18 : Surface prélevée en non-contact avec le produit

Surface en non-contact avec le Produit			
Surface à prélever (dimensions en mm)	Description de la surface totale en cm ²	Surface prélevée en cm ²	Matériau
	1.01: infeed tube capsule hopper with clamp connection (External surface): 592 cm²	100 cm ²	Inox
	Empty capsule hopper (External surface) = 3429cm² 1.02: Empty capsule hopper 1.03: capsule hopper -window pane 1.04: Cut-off slider gate 1.05: container mount	100 cm ²	Inox
	Discharge block: 492.5 cm² 1.09: discharge block 1.10: cover 1.11 : Discharge plate	100 cm ²	Inox
	Discharge pins	45 cm ²	Inox
	Feeding Hopper : 4355 cm² 1.20: 1 Product hopper 1.21: 1 Cover product hopper	100 cm ²	Inox
	1.23: Powder ring	100 cm ²	Inox

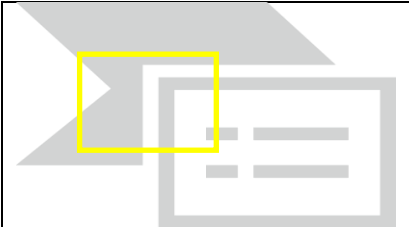
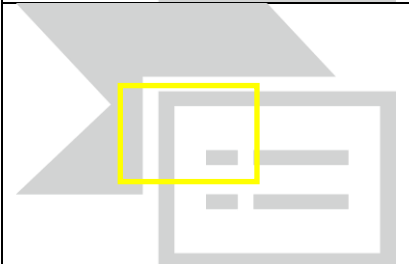
	Upper cover	100 cm ²	Inox
	Internal surface of equipment	100 cm ²	Inox

Tableau 19 : Surface prélevée en contact indirect avec le produit

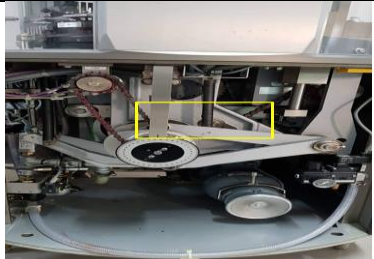
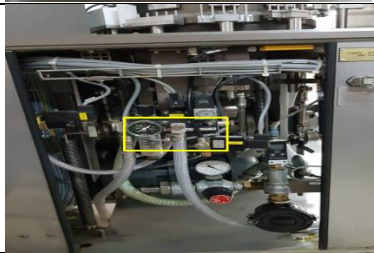
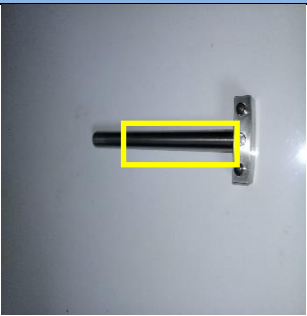
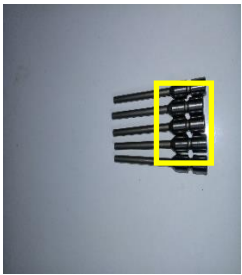
Surface en contact indirect avec le Product			
Surface à prélever (dimensions en mm)	Description de la surface totale en cm ²	Surface prélevée en cm ²	Matériau
	panel	100 cm ²	NA
	Electrical Cabinet	20 cm ²	NA
	Pneumatic and mechanicale Cabinet	60 cm ²	INOX
	Pneumatic Cabinet	74 cm ²	NA

Tableau 20 : Parties prélevées à partir des pièces de rechange courantes

Pièces de rechange courantes					
Surface à prélever en (démentions en mm)	Description	Matériau	Surface	Description	Matériau
	Blowout shaft Code N=°8-104- 220-012 Item Code N=°8 bosch 045	INOX		Ejection pin Code N=°8- 104-227-076 Item Code N=°8 bosch 049	INOX

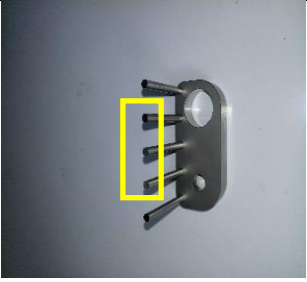
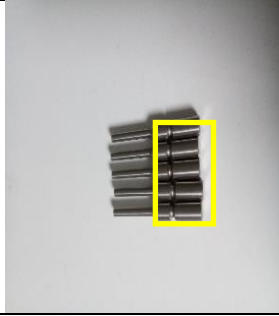
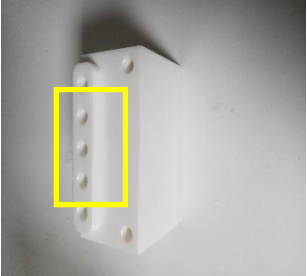
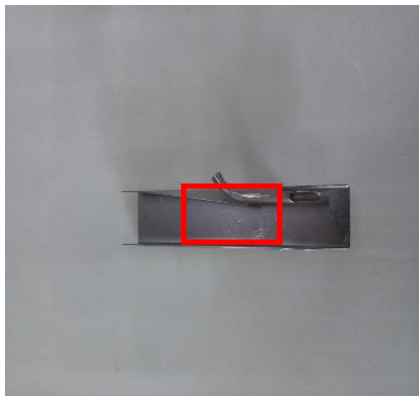
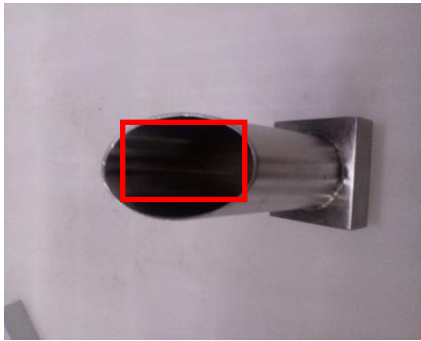
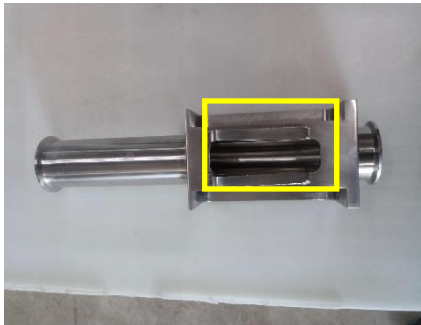
	Blowout block Code N=°8-104-220-315 Item Code N=°8 bosch 046	INOX		Sparation pin Code N=°8-104-227-073 Item Code N=°8 bosch 048	INOX
	Wiper block Code N=°8-104-227-303 Item Code N=°8 bosch 026	INOX		Ejection, Shaft Code N=°8-104-220-03 Item Code N=°8 bosch 044	INOX
	Faulty capsule ejection arm Code N=°8-104-227-413 Item Code N=°8 bosch 039	INOX			

Tableau 21 : Surface prélevée en contact et en non contact avec le produit – Addendum

Surface en contact avec le Produit			Matériau
Surface à prélever (dimensions en mm)	Description de la surface totale en cm ²	Surface a prélevée en cm ²	

	Cache 3 (312cm²)	85 cm ²	Inox
	Vibratory (1521.74 cm²)	100 cm ²	Inox
	Tremit int 01 (595 cm²)	85 cm ²	Inox

	Tremat int 02 (315cm ²)	85 cm ²	Inox
	Balance int (2450cm ²)	100 cm ²	Inox
Surface totale en contact direct avec le produit :	5193.74cm ²		
Surface en non-contact avec le Product			
Surface à prélever (dimensions en mm)	Description de la surface totale en cm ²	Surface a prélevée en cm ²	Matériau
	Tremat EXT01	NA	INOX

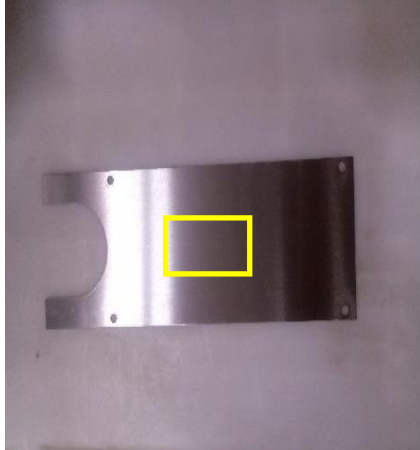
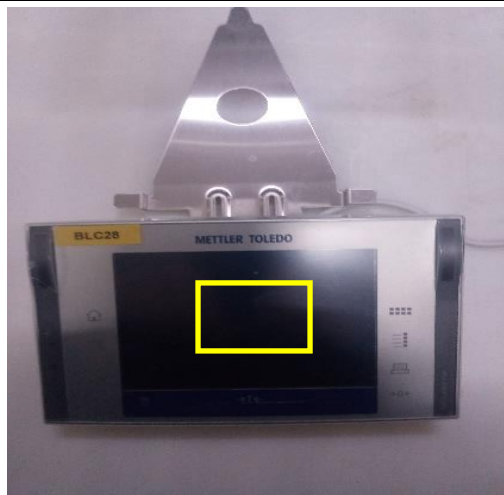
	Tremit EXT 02	NA	INOX
	BALANCE EXT	NA	INOX
	Cache 1	NA	INOX
	Cache 2	NA	INOX

	Table	NA	INOX
---	--------------	----	------

Tableau 22 : Surface prélevée en contact indirect avec le produit - Addendum

Surface en contact indirect avec le Product			
Surface à prélever (dimensions en mm)	Surface à prélever (dimensions en mm)	Surface à prélever (dimensions en mm)	Matériau
	Panel	NA	INOX
	Electrical Cabinet	NA	INOX

V.7 Les critères d'acceptation

V.7.1 Critère visuel

La propreté visuelle est un pré requis indispensable. Une inspection visuelle non-conforme est un paramètre bloquant pour le prélèvement (la procédure de nettoyage devra être revue et une nouvelle validation sera effectuée).

V.7.1.1 Principe : Aucune quantité de résidu ne doit être visible sur l'équipement après que les procédures de nettoyage ont été appliquées. Le nettoyage doit se répéter jusqu'à ce que l'aspect visuel du matériel soit exempt de résidus.

Si on veut assurer la conformité du nettoyage, il est indispensable de vérifier les deux critères d'acceptations, cités ci-dessous :

V.7.1.2 Aspect visuel sur les équipements

Le contrôle visuel doit être réalisé de prêt à l'œil nu, et sous un bon éclairage.

Il faut vérifier l'absence de traces visibles à l'œil nu sur l'équipement nettoyé, ce dernier ne doit montrer aucun résidu sur les surfaces en contact avec les produits quelle que soit la nature de ce résidu (coloration, souillure ou cristaux).

Il faut savoir que si les surfaces ne sont pas visuellement propres, la détermination de la contamination résiduelle est inutile.

V.7.1.3 Aspect visuel des prélèvements

1. Les écouvillons : Doivent garder leur aspect après prélèvement (0%).
2. Les eaux de rinçage : Doivent être exemptes de toutes traces visibles à l'œil nu.

V.7.1.4 Echelle de propreté des écouvillons

L'échelle de propreté des écouvillons a été établie selon le degré de souillure des écouvillons prélevés, selon le pourcentage de la surface de l'écouvillon atteinte par la souillure, sachant que la surface de 100% correspond à 4/4 de la surface de l'écouvillon atteinte par la souillure (la surface de l'écouvillon est partagée en quatre proportions).

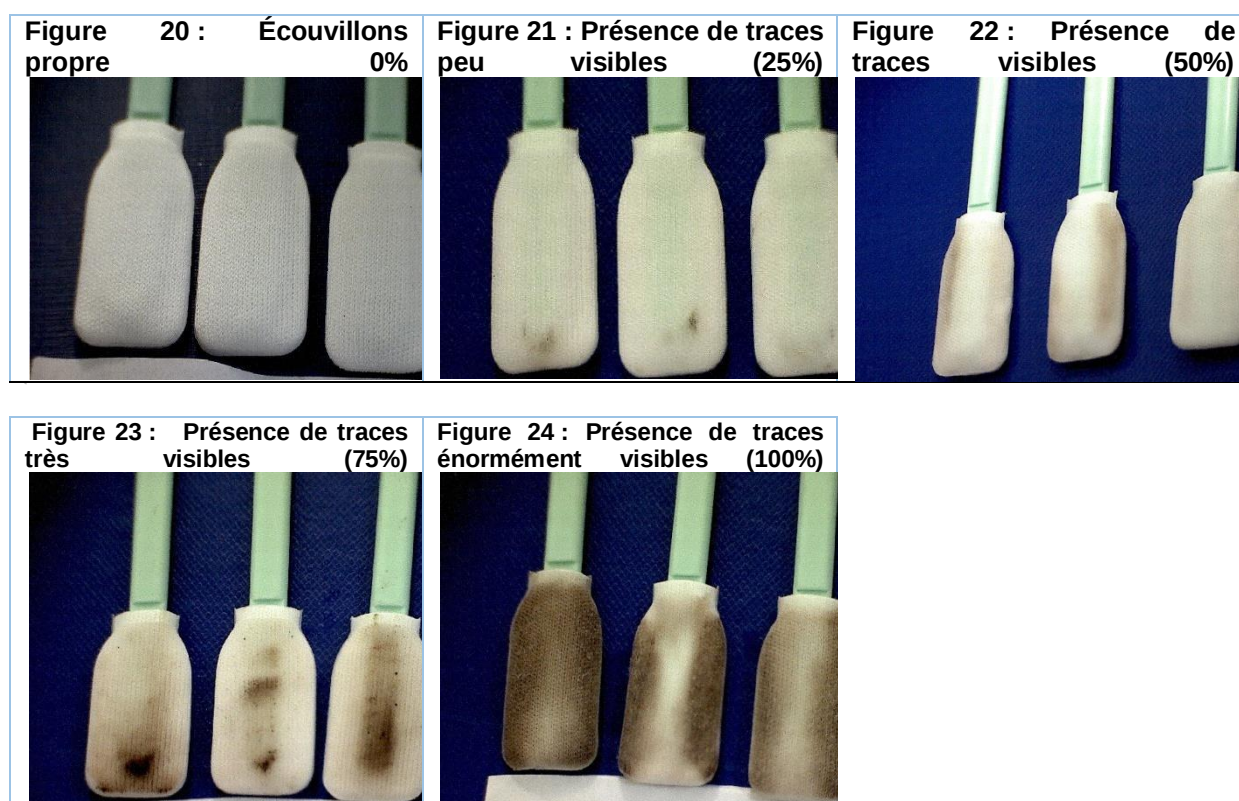
0% : Absence de traces visible sur les écouvillons (propre).

25% : Présence de traces peu visible (1/4).

50% : Présence de traces visible (2/4).

75% : Présence de traces très visibles (3/4).

100% : Présence de traces énormément visibles (4/4).



V.7.1.5 Normes

Le matériel ne doit montrer aucun résidu du produit sur la surface. Les nettoyages doivent se répéter jusqu'à ce que l'aspect visuel du matériel soit exempt de résidus.

Pour la majorité des produits, la fraction active est visible entre : 1-4 µg/cm²

V.8 Recherche de traces de principe actif

La limite d'acceptation choisie pour la recherche de traces de principe actif dans l'équipement est l'ARL (Acceptable Residual Level).

Les quantités résiduelles du principe actif dans les équipements de production doivent être inférieures aux limites d'acceptation ARL.

V.8.1 La formule de calcul de l'ARL

Elle est calculée par la combinaison de deux critères :

V.8.1.1 Le critère de 10 ppm

Principe : Il ne faut pas retrouver plus de 10 parties de A dans un million de partie de B. Autrement dit, on ne doit pas retrouver plus de 10 mg de A dans un kilogramme de B.

$$MACO (A) = 10 \times S = \text{mg de produit A}$$

Avec :

MACO : C'est la quantité de principe actif résiduelle tolérée sur un équipement. (Produit worst case « A »).

10 : 10 mg produit actif A/Kg Produit B

S : Taille de lot du Produit B (Kg)

Afin de se situer dans le pire des cas, le produit B doit avoir la plus faible taille de lot (S)

V.8.1.2 Le critère de la dose de 0.001

V.8.1.2.1 Principe

Il s'agit de la quantité maximale de produit A, autorisée à être reportée sur le process du premier lot du produit B.

Considérez que pas plus de 0,001 de la dose minimale de A doit figurer dans la dose quotidienne maximale de B.

Afin de se situer dans le plus mauvais cas, on prend la plus petite dose pharmacologiquement active de A, que l'on divise par 1000 (facteur de sécurité)

Le facteur de 0,001 pourrait également être considéré comme 0,01 ; dans le cas où les deux produits A et B appartiennent à la même famille de médicaments.

Deux médicaments peuvent être classés dans la même famille sur la base de leur action pharmacologique et de leurs structures chimiques.

La limite MACO doit être établie selon la formule suivante :

$$MACO[mg] = \frac{TDD_{previous}[mg] \times BS[Kg] \times 10^6}{SF \times TDD_{next}[mg]}$$

TDD_{previous} : La dose journalière minimale du produit worst case « A », dans notre cas il s'agit de 100 mg d'amoxicilline. (Sous la même forme posologique que TDD_{next}).

TDD_{next} : La plus grande dose journalière du produit suivant « B » ayant la plus petite taille du lot.

BS : La taille du plus petit lot « B » concerné par la procédure de nettoyage sur l'encapsuleuse « BOSCH GKF 701 »

SF : Facteur correspondant à une valeur de 1000

Afin de se situer dans le pire des cas, le produit suivant considéré est celui dont le rapport

BS/ TDD_{next} est le plus petit.

Pour rester dans le pire des cas, et avoir une ARL minimale, la méthode de calcul de l'ARL consiste à considérer dans la formule de calcul :

- La valeur minimale du MACO qui sera calculée ci-dessus (par l'utilisation du critère de dose avec le critère de 10 ppm).
- La surface maximale de contact de tous les produits -principe actif- (pour écouvillonnage)
- Le volume total d'eau utilisé à la fin du nettoyage pour effectuer le prélèvement. (Pour eau de rinçage)

V.8.1.3 Prélèvements par écouvillonnage

Les ARL sont exprimés en µg de A par écouvillon (ou par surface prélevée)

$$ARL_{A \text{ écouvillonnage}} (\mu\text{g}/100 \text{ cm}^2) = \frac{MACO (mg) \times conversion (10^3) \times AS}{SA}$$

Avec :

AS (cm²) : surface prélevée, elle est égale à 100 cm²

MACO (ppm) : Maximum Allowable Carryover for Therapeutic product (Elle sera calculée ci-dessus).

SA (cm²) : Surface totale des équipements commune à A et B (cm²).

V.8.1.4 Prélèvements par eaux de rinçage

Les ARL sont exprimés en mg de A par Kg de solvant de rinçage. (Ou par litres d'eau)

$$ARL_{A \text{ rinçage}} (\mu\text{g} /100 \text{ ml}) = \frac{MACO (mg) \times conversion (10^3) \times Vp}{Volume \text{ du solvant (L)} \times 1000}$$

Avec :

Vp (ml) : Volume à prélever (100 ml).

MACO(ppm) : Maximum Allowable Carry over for Therapeutic product (Elle sera calculée ci-dessous)

Volume du solvant (L) : Le volume total d'eau pour rinçage final de l'ensemble des équipements étudiés dépend de la taille de l'équipement. C'est le volume d'eau utilisé à la fin du nettoyage pour effectuer le prélèvement, ce volume doit être fixé et respecté.

V.9 Limite maximale de pénicilline autorisée dans le produit ultérieur

Dans notre cas, on doit chercher la dose minimale autorisée des résidus de pénicilline dans les produits sans pénicilline, qui peut persister après le transfert de l'équipement, et qui peut provoquer des effets secondaires sur les patients sensibles à l'Amoxicilline.

Conformément aux notes de la FDA relatives aux médicaments à usage humain et aux notes de BPF, la norme analytique actuelle pour démontrer la décontamination adéquate des installations, la séparation dans le même site ou la mesure de la contamination croisée est codifiée aux 21 CFR 211.176 et 436.104 et a une limite de détectabilité 0,006 ppm (sous forme de pénicilline G). Par conséquent, cette valeur sera prise en compte dans tous les calculs.

Selon l'article 21 CFR 211.176, Penicillin contamination; 21 CFR 436.104 Penicillin Activity; FDA By-Lines No.3, Nov.77, A Review of Procedures for the Detection of Residual Penicillin in Drugs, et selon la valeur de référence pour la limite maximale autorisée de pénicilline dans les produits sans pénicilline et qui est égale à 0,006 ppm, la limite de contamination croisée par la pénicilline dans le site de production de forme générale doit être calculée à l'aide de la méthodologie suivante :

La limite d'acceptation par écouvillonnage peut être calculée comme suit :

$$\text{ARLA écouvillonnage } \frac{(\mu\text{g})}{(\text{cm}^2)} = 0.006 \text{ ppm} \times \frac{\text{Tailles des lots de produit (g)}}{\text{surface de contact (cm}^2\text{)}}$$

Afin d'obtenir la valeur minimale de la limite d'acceptation par l'écouvillon, qui doit être considérée comme le cas le plus défavorable où la limite la plus stricte, les points suivants sont pris en compte :

- La taille minimale du lot.
- La plus grande surface.

Exemple : Dans notre cas, la surface maximale en contact avec le produit est égale à 13397.5 cm² et selon la procédure analytique (API) de la procédure HPLC détermination of cleaningswabs (limit of quantitation for amoxicillin) (voir annexe N°04).

V.9.1 Détermination de la taille de lot minimale

Limite de quantification de l'amoxicilline : 0.046875 (μg/ 100 cm²)

$$\text{Donc : } 0.046875 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = 0.006 \text{ ppm} \times \frac{\text{Tailles des lots de produit (g)}}{6763.59 \text{ cm}^2} \times 100$$

$$\text{Tailles des lots de produit (g)} = \frac{0.046875 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 5193.74 \text{ cm}^2}{0.006 \text{ ppm} \times 1000}$$

La taille de lot minimale pour la validation de nettoyage est de 40.57 kg.

V.9.2 La limite d'acceptation des eaux de rinçages peut être calculée comme suit

$$\text{ARLA rinçage} \frac{(\mu\text{g})}{(\text{ml})} = 0.006 \text{ ppm} \times \frac{\text{Tailles des lots de produit (g)}}{\text{Volume du solvant (ml)}}$$

L'équation ci-dessus s'applique à tous les produits du site de production de forme générale et la valeur minimale obtenue sera considérée comme la limite d'écouvillonnage et de rinçage, pour les surfaces directes avec les produits pharmaceutiques. Toutefois, la limite réelle de nettoyage des surfaces directes ne doit pas être détectée, et la limite calculée sert uniquement à justifier les limites d'acceptation de nettoyage des zones.

V.10 Résultats de recherches des traces de l'amoxicilline

Suite aux prélèvements effectués sur les différentes pièces qui sont en contact direct, en contact indirect et non en contact de l'encapsuleuse « BOSCH GKF 702 » N° de série : 713436, les échantillons analysés au laboratoire de contrôle qualité pour la recherche de traces de l'amoxicilline ont démontré la conformité des résultats.

Les teneurs en amoxicilline calculées étaient toutes inférieures aux limites d'acceptation (ARL).

Les résultats de ces contrôles suite au nettoyage effectué sont présentés dans l'annexe 01.

V.11 Recherche Microbiologique

V.11.1 Prélèvement par écouvillonnage

Les normes de germes viable aérobie totaux est < 200 UFC/100 cm².

V.11.2 Prélèvement des eaux de rinçage

Les normes de germes viable aérobie totaux est < 100 UFC/ml.

V.12 Recherche de trace du détergent

V.12.1 Hydroxyde de sodium

Les procédures adoptées impliquent le rinçage jusqu'à ce que le pH de l'eau de rinçage soit dans la limite d'acceptation. Cette limite de pH dépendra des exigences du nouveau procédé, mais il est tout à fait possible de revenir à un pH inférieur à 7 à la fin du rinçage de l'équipement.

V.12.2 Anioistéiril DDN 2%

V.12.2.1 Principe

La recherche de l'aniostéiril DDN est effectuée sur les dernières eaux de rinçage (eau purifiée) pour les pièces en contact direct avec le produit et nettoyées avec ce détergent.

V.12.2.2 Méthode

Recherche de traces d'amine tertiaire en milieu diphasique et en présence d'une solution de bleu de bromophénol tamponnée utilisée comme indicateur.

V.12.2.3 Réactifs

Indicateur coloré Réactif n° 8 : solution de Bleu de Bromophénol tamponnée à pH 5.6

Peser : 2350 g d'eau distillée

245.8 g d'acétate de sodium (Ref27650 VWR)

0.05 g de Bleu de Bromophénol (Réf 11439-1 SIGMA ALDRICH)

21g d'acide acétique glacial (Réf AC0352 SCHARLAU)

Mélanger jusqu'à totale dissolution et vérifier que le pH est égal à 5.6.

V.12.2.4 Matériels

- Tubes à essais (16 x 160 mm).
- Pipettes graduées de 2 ml et 10 ml.
- Pipettes pasteur (verre).

V.12.2.5 Mode opératoire

Il faut bien agiter les tubes et les laisser reposer

Tableau 23 : Résultats des tubes témoin, échantillon et étalon

Tubes	A : Témoin	B : Echantillon	C : Etalon
Chloroforme	2 mL	2 mL	2 mL
Réactif n°8	1 mL	1 mL	1 mL
Eau distillée	10 mL	0 mL	0 mL
Eau de rinçage	0 mL	10 mL	0 mL
Aniostéril DDN à 0.2%	0 mL	0 mL	10 mL

V.12.2.6 Résultats

L'observation des tubes doit être faite sur fond blanc en faisant la comparaison avec le témoin

Tableau 24 : Résultats et comparaison de la coloration

Tubes	A	C
Coloration phase supérieure	Violette	Gris
Coloration phase inférieure	Aucune	Bleue
Anneau d'émulsion (plus ou moins visible selon la concentration en ANIOSTERIL DDN	Aucun	Gris-bleu

La coloration du tube B doit être identique à celle du tube A. Dans le cas contraire, poursuivre le rinçage jusqu'à décoloration de la phase chloroformique inférieure et disparition de l'anneau d'émulsion.

V.12.2.7 Seuil de détection

4 ppm de matière active = 222 ppm d'ANIOSTERIL DDN.

V.12.2.8 Résultats de recherches des traces de détergent

Suite aux prélèvements effectués sur les différentes pièces de l'encapsuleuse « BOSCH GKF 701» N° de série :713436, les échantillons analysés au laboratoire de contrôle qualité pour la recherche de traces du détergent NaOH (1%) après premier rinçage et analyse du PH suivi après par une analyse du détergent DDN 2% après deuxième rinçage par la méthode colorimétrique ont démontré la conformité des résultats. Les résultats de ces contrôles suite au nettoyage effectué sont présentés dans l'annexe 2 et l'annexe 3.

VI. Dosage et détermination de l'amoxicilline par la méthode HPLC

VI.1 Introduction et définition de la méthode

La chromatographie est une méthode analytique largement utilisée et permettant la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur dosage (quantification).

Il existe trois principaux types de chromatographie:

- La chromatographie en phase gazeuse (CPG)
- La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)
- La chromatographie en couche mince (CCM).

Nous utiliserons pour le dosage des traces de l'amoxicilline la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie en phase liquide a permis de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possible avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse.

A l'origine, la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. Ceci a engendré ce qui est désormais connu sous le nom de la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). De ce fait, le P de pression est venu remplacer le P de performance lorsque l'on a optimisé la technique, notamment en diminuant la taille de particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase... etc.

VI.2 Principe de la méthode

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme. L'amplitude de ces pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté.

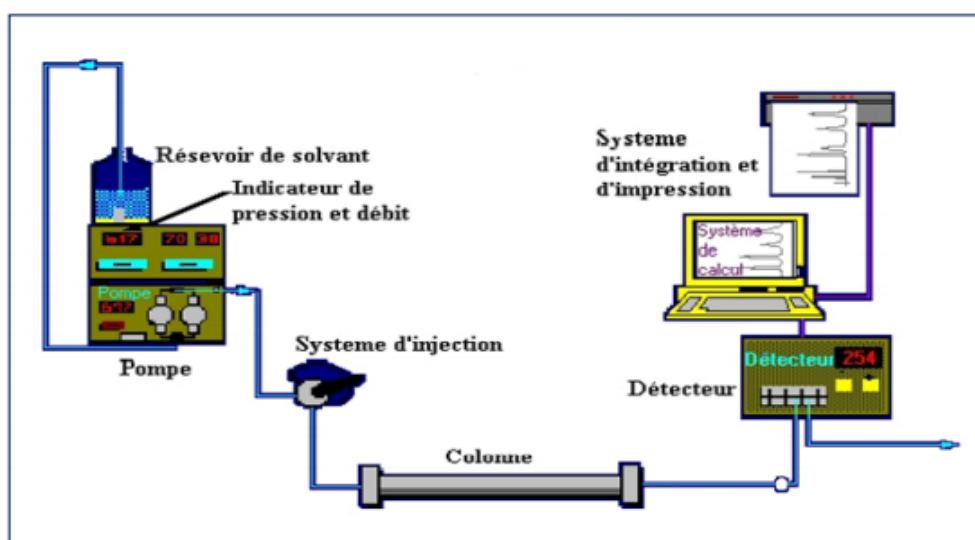


Figure 25 : Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC.

VI.3 Procédure de dosage des traces de l'amoxicilline

La procédure suivante de dosage des traces de l'amoxicilline se basera sur la technique chromatographie liquide sous haute pression (HPLC) et a été effectuée au niveau siège de Al Dar Al Arabia selon la procédure interne : N° CQ-TGPC-063.

VI.3.1 Objectif

Dosage de l'amoxicilline dans les écouvillons de nettoyage, ainsi que d'écrire l'ensemble de la procédure suivie pour ce dosage.

VI.3.2 Responsabilités

L'ensemble de l'équipe QC est responsable et est activement impliqué dans l'application de la procédure.

VI.3.3 Documents internes de référence en liaison avec l'établissement de la procédure

L'un des documents internes sur lequel se basera cette procédure est le document suivant : Hikma Pharmaceutical Jordan, SOP : QCC0977/4, Rev B < HPLC determination of amoxicillin in cleaningSwabs>

VI.3.4 Procédure à suivre

VI.3.4.1 Solvant : HPLC Grade Water

VI.3.4.1.1 Phase mobile

-Préparation du tampon dihydrogénophosphate de sodium : dissoudre environ 10.1 g de dihydrogénophosphate de sodium dihydraté dans 900 mL de solvant. Ajuster le PH à 4.40 ± 0.1 avec du H_3PO_4 . Compléter le volume aux 1000 mL en utilisant le solvant.

Mixer 950 mL du tampon dihydrogénophosphate de sodium avec 50 mL de méthanol. Filtrer à travers une membrane filtrante de porosité de $0.45 \mu m$.

Note : La phase mobile a été testée après 3 jours et a été trouvée stable.

VI.3.4.1.2 Préparation de l'échantillon

Note :

1. Les solutions standards et l'échantillon ont été testé après 3 jours et a été trouvée stable dans le frigo.
2. Temps de rétention : la solution contenant l'écouvillon a été trouvée stable pour 4 heures à température ambiante. Ceci permet à l'analyste de prendre une vial de la solution dans les 4 heures de la préparation de l'échantillon.

Dimensions de l'écouvillon

- Longueur de l'écouvillon : 162.3 mm
- Longueur de la tête : 16.8 mm
- Type d'écouvillon utilisé : Twoheads of alpha Swabs

Ajouter 5.0 mL du solvant à l'échantillon de l'écouvillon. Secouer l'échantillon de l'écouvillon pendant environ 10 minutes.

VI.3.4.1.3 Préparation du standard (0.1 µg/ml) :

Peser avec précision l'équivalent de 20 mg d'amoxicilline de « amoxicillin THD working standard». Transférer complètement dans une fiole jaugée de 100 mL à l'aide de 50 mL du solvant. Secouer pendant environ 5 minutes. Compléter jusqu'au trait de jauge avec le solvant.

-Transférer 1.0 mL de la solution finale dans une fiole jaugée de 200 mL et compléter jusqu'au trait de jauge avec le solvant.

-Diluer ensuite 5.0 mL de la dernière solution dans une fiole jaugée de 50 mL compléter jusqu'au trait de jauge avec le solvant pour obtenir une solution standard à 0.1 µg/ml.

VI.4.4 Protocole de test QC pour minimiser les erreurs d'analyse possibles :

1. S'assurer que l'espace de travail soit propre et ne contient aucune trace d'amoxicilline et qu'aucun test de pénicilline ne soit réalisé à proximité. L'espace de travail doit être essuyée avec de l'alcool.
2. La verrerie convenablement nettoyée et rincée avec de l'alcool, suivie par le solvant.
3. L'équipement doit être nettoyé et équilibré comme décrit dans la procédure du test.
4. La solution standard doit être préparée et injectée.
5. S'assurer que la seringue est rincée convenablement entre les injections avec la solution de rinçage.
6. En priorité avant n'importe quelle préparation, l'analyste doit laver ses mains rigoureusement.

VI.4.5 Conditions opératoires :

Injecter 100 µl de la solution standard et les solutions d'échantillons dans les conditions opératoires suivantes :

-Column : Hypersil Betabasic-18 (25.0 cm * 4.6 mm) 5 µm ou son équivalent.

-Longueur d'onde : 230 nm.

-Débit : 1.5 ml / Min

L'écart type relatif de cinq injections répétées de l'aire du pic d'amoxicilline dans les solutions standards ne doit pas être supérieur à 10 %.

Note :

1. Déterminer le temps de rétention juste en en prolongeant le temps d'exécution pour la première injection d'échantillon à 30 minutes, et considérer le temps de rétention en se basant sur le dernier pic élué pour s'assurer que tous les pics soient élués.
2. Le résultat de l'échantillon à blanc doit être inférieur à la limite d'alerte.
3. Le taux de recouvrement calculé à partir des aires obtenus après injection des deux standards (standard 1 et standard 2), doit être compris entre 98% et 102%.

Calculs :

$$\mu\text{g} / 100 \text{ cm}^2 = \frac{\text{Peak area of sample}}{\text{peak area of standard}} \times \text{Concentration du standard (} \mu\text{g/ mL)} \times \frac{5}{\text{R.E.F}}$$

Tableau 25: Recovery Surface Test for amoxicillin.

Recovery Surface Test for Amoxicillin		
Surface Test	Surface Name	REF
	Stainless steal	0.89
	AluminumPainted	0.86
	PVC	0.84
	Silicon	0.84
	Iron Rod	0.78
	Plastic Container	0.81
	Plastic Bag	0.76
	Bench	0.94
	Cylinder Plastic Pipe	0.80
	Fireextinguisher(Iron)	0.80
	Plaster Tape	0.83
	Wall	0.77
	Epoxy	0.87
	Sugar Bag	0.87
	Rubber	0.80

-Limite de détection de l'amoxicilline : 0.0025265 ppm qui est l'équivalent de 0.0126325 µg / 100 cm²

-Limite de quantification de l'amoxicilline : 0.010106 ppm qui est l'équivalent de 0.05053 µg / 100 cm²

Conclusion

Nous jugerons en conclusion que la gestion des risques, et en particulier la gestion des risques des contaminations croisée, est une étape cruciale du processus de fabrication des produits de santé, et dont l'importance est exponentiellement croissante au cours des dernières années. En effet, pour la maîtrise de ce risque, l'établissement d'un système de risk assessment et de gestion qualité dès la conception des installations, et tout au long du cycle de vie du médicament est fondamental.

Ce système se basera d'abord sur les référentiels et guides en vigueur applicables dans la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique, qui poseront les piliers de la réussite du déploiement de la démarche qualité. La mise à jour des chapitres 3 et 5 des BPF qui fournissent des directives afin de réduire les risques de contamination croisée, la parution du guideline de l'EMA, accompagné de la récente mise à jour du volume 4 des GMP, n'a fait que prouver l'implication et l'importance que donnent ces guidelines à la régulation des mix-up au niveau des laboratoires de production.

Ces référentiels appliqués, jumelés aux outils qualité adaptés, permettront la réduction du risque, par la mise en place d'actions correctives ou préventives, tenant en compte de la criticité et donc du niveau de priorité. Ces outils nous auront permis de canaliser nos efforts afin d'éviter toute dispersion contre-productive. Cette thèse ne fournit bien évidemment pas une liste exhaustive des outils et méthodes à utiliser, il appartient à chaque entreprise de s'approprier des outils adéquats et de les adapter en fonction de son activité, de sa taille et de ses objectifs. Notre expérience avec l'outil AMDEC en fût le modeste exemple de cette flexibilité mise en pratique à Hikma Pharma Algeria.

L'enjeu de la maîtrise de la procédure de nettoyage est conséquent et impératif pour les industries pharmaceutiques, afin de garantir des pratiques efficaces de nettoyage et désinfection des équipements et locaux, et de réduire le risque des différents types de contaminants. Cette démarche ou dynamique d'amélioration continue des pratiques de nettoyage et de désinfection, et en premier lieu des équipements, revêtent un rôle déterminant dans la validation de nettoyage dont nous en avons témoigné l'importance de la maîtrise durant la partie pratique.

La lutte contre la contamination croisée doit demeurer une priorité d'ordre absolu pour les industries pharmaceutiques, ce modeste travail en démontre l'étendu pour le cœur de tout système de santé: le patient. La qualité n'est pas seulement un enjeu pour la prise en charge des patients, elle l'est aussi pour tous les pharmaciens qui valoriseront ainsi leur métier.

Bibliographie

Bibliographie

- [1] Agence Nationale de Sécurité du Médicament ; Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, France, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/>
- [2] Agence Française de Normalisation, Norme ISO 14644, France, Février 2016
- [3] Camille Tréhel. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01168701.
- [4] Sandrine Tonini. Les pellicules du cuir chevelu, une forme clinique de dermite séborrhéique. Sciences pharmaceutiques. 2009.hal-01732920
- [5] Technique de l'ingénieur : Qualité et Sécurité au laboratoire SL1 juin 2006 N°64976 p3355
- [6] Maud Berthieux. Validation du nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique : application à la production du baume algipan. Sciences Pharmaceutiques. 2000. dumas- 01524121
- [7] C. Martin-Delory (Laboratoires Meram), P. Trotemann (Pasteur Mérieux S&V), F. Laban (Expert Consultant en Ultra-Propreté), A. Picaut (Laboratoires Janssen), G. GHIO (BetenIngenierie) "Le Nettoyage dans les Industries de la Santé," Séminaire IFIP du 20 Décembre 94
- [8] ISO 8402:1994 - Management de la qualité et assurance de la qualité — Vocabulaire.
- [9] JURAN J.M., December 31, 1998, 5ème édition, quality handbook.
- [10] Margerand.J , Gillet-Goinard.F, Mars 2006, manager la qualité pour la première fois.
- [11] ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire
- [12] ISO 9001:2015 - Systèmes de management de la qualité — Exigences
- [13] Larousse.fr - site de la société édition Larousse, date de consultation le : 12/05/2021.
- [14] ISO/IEC GUIDE 51:2014 Aspects liés à la sécurité — Principes directeurs pour les inclure dans les normes
- [15] Mortureux.Y, numéro 2016-02, Fondamentaux de l'analyse de risque Regard fiabiliste sur la sécurité industrielle.
- [16] Paris.F et Gandy.J-M, août 2019, Etablir mes documents ISO 9001: 2015 couteau suisse de la qualité

- [17]C. Martin-Delory (Laboratoires Meram), P. Trotemann (Pasteur Mérieux S&V), F. Laban (Expert Consultant en Ultra-Propreté), A. Picaut (Laboratoires Janssen), G. GHIO (BetenIngenierie)" le Nettoyage dans les Industries de la Santé," Séminaire IFIP du 20 Décembre 94.
- [18]PREVOST.S thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, l'Assurance qualité en support de la production et mise en application lors de la mise en place d'une nouvelle ligne de production d'ampoules buvables, 8, septembre, 2016, Université de Poitiers.
- [19]AldrigeJ.,Dale B., «The Application of Failure Mode and Effects Analysis at an Automotive Components Manufacturer » IJQRM, vol.8 , n.3 , 1991, page 48 - 50.
- [20] Landy G. AMDEC guide pratique 2 éd., Saint Denis la Plaine (FRA) : AFNOR (Saint Denis la Plaine - FRA), 2007
- [21. Blandin.C, Mise en place d'un processus de management du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique : exemple d'application à un laboratoire de contrôle qualité, 6, décembre, 2019, Université de Rennes 1.
- [22] PITET, L. La qualité à l'officine : les essentiels du pharmacien, wolters Kluwer,édition 2008.
- [23]CHGHAF.R thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, Gestion du risque en industrie pharmaceutique ,2016, Université mohammed V Rabat Par Mme
- [24] Présentation générale de la méthode HACCP, STP Pharma pratiques, Vol 18, n°1, annexe 6. Jan/Fév. 2008
- [25]Gruson A. Gestion du risque de contamination croisée dans l'Industrie Pharmaceutique, 11, mars 2019, Université de Lille.
- [26]LEFEBVRE .M, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, La standardisation des investigations et prises de décision par l'analyse des risques dans l'industrie pharmaceutique, 21, juin, 2019, Université de Picardie Jules Verne.
- [27] Codex Alimentarius, CAC/ RCP 1-1969. Rév.4, 2003.
- [28]Systèmes de qualité et de sécurité sanitaire des aliments – Manuel de formation, FAO.
- [29] Système d'analyse des risques - points critiques pour leur maîtrise (HACCP) et directivesconcernant son application [Annexe au CAC/RCP 1-1969, Rev. 3 (1997)].
- [30] B. Mahadevan. Operations Management – Theory and Practice Second edition Pearson Education India, 2010 - 650 pages.
- [31] NF EN IEC 60812 Octobre 2018.

[32] Ben Saad.L Etude de la séparation des fluoroquinolones par HPLC : application à l'étude de leur dégradation par rayonnement gamma, 19, Décembre, 2013 Université Tunis El Manar Faculté des Sciences de Tunis, Centre National des Sciences et Technologies Nucléaires.

[33] Site officiel de la FDA : <https://www.fda.gov> date de consultation le : 20/05/2021.

[34] Site officiel de l'ANSM : <https://www.ansm.sante.fr> date de consultation le : 12/05/2021.

[35] Site officiel de l'EMA : <https://www.ema.europa.eu/en> date de consultation le : 23/05/2021.

[36] EMA. Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012. Londres, Angleterre : EMA ; 2014. 11 p.

[37] site officiel de l'ISO : <https://www.iso.org> date de consultation le : 23/05/2021.

[38] ISO 31000:2018 - Management du risque — Lignes directrices.

[39] Code de la santé publique français - Article L5121-5, vol. L5121-5.

[40] Directive du 20 juin 1963 établissant les current Good Manufacturing Practice in manufacture, processing, packaging, or holding. Federal Register. Doc. 63-6336: 6385-7.

[41] WILKINS, Julian. A science and risk based approach to pharmaceutical production: The Risk-MaPP Baseline guide, ISPE.

[42] Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination. Silver Spring, États-Unis : FDA ; 2013. 7 p.

[43] FDA. Guidance for industry- Non penicillin Beta-lactam Drugs: A cGMP, Framework for preventing cross-contamination, 2013.

[44] Site officiel de l'ICH <https://www.ich.org> date de consultation le : 12/05/2021.

[45] ICH guideline Q9 on quality risk management.

[46] Annex 2 WHO guidelines on quality risk management 2014.

[47] A.Baricault, Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique: cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage, 2014, Université Bordeaux 2.

[48] M.J.GIRAULT , La validation : Un outil essentiel dans la culture Qualité. STP Pharma Pratiques 1997, 7(5), page 346 à 348.

[49]Fiche pratique de sécurité- ED 106. Usines agroalimentaires : Intégrer le nettoyage et la désinfection à la conception des locaux. Par le groupe de travail « conception des locaux dans l'agroalimentaire.

[50] Marcel DION, Prévention de l'infection et soutien à la chirurgie...dans le monde entier. Les défis de la sélection d'un système de nettoyage pour les équipements de laboratoire et de production pharmaceutique.

[51]Albert Amgar, Des bonnes pratiques d'hygiène à la maîtrise de la contamination croisée : Approche sur le terrain, ASEPT Sarl.

[52] Le nettoyage en salle propre, guide, méthodes et bonnes pratiques. Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 5e édition, 2005.

ANNEXES

Annexe 01 : Résultats de la recherche de traces de l'amoxicilline dans les différentes pièces prélevées

Surface en contact avec le Produit			
Points de prélèvement	Méthode	Q (µg/100 cm ²)	Conformité du nettoyage
1.01: infeed tube capsule hopper with clamp connection: 592 cm ²	Ecouvillonnage	0.000	Conforme
Empty capsule hopper= 3429cm ² 1.02: Empty capsule hopper 1.03: capsule hopper -window pane 1.04: Cut-off slider gate 1.05:container mount		0.000	Conforme
Closingpins:0.5 cm ² /5 pin		0.000	Conforme
Counter stay:6 cm ²		0.000	Conforme
Dischargepins: 0.5cm ² /5 pin		0.000	Conforme
Discharge block: 492.5 cm ² 1.09: discharge block 1.10: cover 1.11 :Discharge plate		0.000	Conforme
Capsule magazine:358cm ² 1.12:Rear Wall magazine 1.13: front Wall magazine		0.000	Conforme
Orienting block :102.2 cm ² 1.14: Orienting block +cover 1.15: Orienting pusher 1.16: Guide pusher		0.000	Conforme
Sigment parts :232.8 cm ² 1.17: Sigment cap 1.18: segment body		0.000	Conforme
Discharge with Tri-clamp: 202 cm ² 1.11: Discharge plate (for clam connection) 1.19: Tri-Clamp-panel		0.000	Conforme
Feeding Hopper :4355 cm ² 1.20:1 Product hopper 1.21:1 Cover product hopper 1.22:1 Optic control glas product hopper		0.000	Conforme

Tamping station:1150 cm² 1.23: Powder ring 1.24: Dosing disque handle 1.25: Fixed dosing disc 1.26: Tamping ring		0.000	Conforme
Powder dosing station :707 cm² 1.27: Deflector attachment 1.28: Deflector 1.29: Cover 1.30: Lid 1.31: Powder guide rail		0.000	Conforme
1.32:Tamping pins :230 cm²		0.000	Conforme
Screw vertical :1540 cm² 1.33: Feed auger 1.34: Agitator product hopper		0.000	Conforme
Surface en non-contact avec le Produit			
1.01: infeed tube capsule hopper with clamp connection (External surface): 592 cm²		0.000	Conforme
Empty capsule hopper (External surface) = 3429cm² 1.02: Empty capsule hopper 1.03: capsule hopper -window pane 1.04: Cut-off slider gate 1.05:container mount		0.000	Conforme
Discharge block: 492.5 cm² 1.09: discharge block 1.10: cover 1.11 :Discharge plate	Ecouvillonnage	0.000	Conforme
Discharge pins		0.000	Conforme
Feeding Hopper :4355 cm² 1.20:1 Product hopper 1.21:1 Cover product hopper		0.000	Conforme
1.23: Powder ring		0.000	Conforme
Upper cover		0.000	Conforme
Internal surface of equipment		0.000	Conforme
Surface en contact indirect avec le Produit			
Panel		0.000	Conforme
Electrical Cabinet	Ecouvillonnage	0.000	Conforme
Pneumatic and mechanicale Cabinet		0.000	Conforme
Pneumatic Cabinet		0.000	Conforme
Blowout shaft		0.000	Conforme
Blowout block	Ecouvillonnage	0.000	Conforme

Ejection pin	Ecouvillonnage	0.000	Conforme
Wiper block		0.000	Conforme
Faulty capsule ejection arm		0.000	Conforme
Sparation pin		0.000	Conforme
Ejection, Shaft		0.000	Conforme
Cache 3 (312cm²)	Ecouvillonnage	0.000	Conforme
Vibratory (1521.74 cm²)		0.000	Conforme
Tremitint 01 (595 cm²)		0.000	Conforme
Tremitint 02 (315cm²)		0.000	Conforme
Balance int (2450cm²)		0.000	Conforme
Tremit Ext 01		0.000	Conforme
Tremit Ext 01		0.000	Conforme
Balance Ext		0.000	Conforme
Cache 01		0.000	Conforme
Cache 02		0.000	Conforme
Table		0.000	Conforme
Panel		0.000	Conforme
Electrical cabinet		0.000	Conforme

Annexe 02 :Résultats de vérification visuelle du nettoyage après premier nettoyage avec DDN 2% au niveau du site donneur

Surface en contact avec le Produit			
Désignation de la pièce à prélever	Date de nettoyage	Aspect visuel des pièces et des eaux de rinçage prélevées	Résultat de la méthode colorimétrique et de PH (pH Blank ± 0.8)
1.01: infeed tube capsule hopper with clamp connection: 592 cm ²		Conforme	Conforme
Empty capsule hopper= 3429cm ²		Conforme	Conforme
1.02: Empty capsule hopper			
1.03: capsule hopper -window pane			
1.04: Cut-off slider gate			
1.05:container mount			
Closingpins:0.5 cm ² /5 pin		Conforme	Conforme
Counter stay:6 cm ²		Conforme	Conforme
Dischargepins: 0.5cm ² /5 pin		Conforme	Conforme
Discharge block: 492.5 cm ²			
1.09: discharge block		Conforme	Conforme
1.10: cover			
1.11 :Discharge plate			
Capsule magazine:358cm ²		Conforme	Conforme
1.12:Rear Wall magazine			
1.13: front Wall magazine			
Orienting block :102.2 cm ²		Conforme	Conforme
1.14: Orienting block +cover			
1.15: Orienting pusher			
1.16: Guide pusher			
Sigment parts :232.8 cm ²			
1.17: Sigment cap		Conforme	Conforme
1.18: segment body			
Discharge with Tri-clamp: 202 cm ²			
1.11: Discharge plate (for clam connection)		Conforme	Conforme
1.19: Tri-Clamp-panel			
Feeding Hopper :4355 cm ²			
1.20:1 Product hopper		Conforme	Conforme
1.21:1 Cover product hopper			
1.22:1 Optic control glas product			

hopper			
Tamping station:1150 cm ² 1.23: Powder ring 1.24: Dosing disque handle 1.25: Fixed dosing disc 1.26: Tamping ring		Conforme	Conforme
Powder dosing station :707 cm ² 1.27: Deflector attachment 1.28: Deflector 1.29: Cover 1.30: Lid 1.31: Powder guide rail		Conforme	Conforme
1.32:Tamping pins :230 cm ²		Conforme	Conforme
Screw vertical :1540 cm ² 1.33: Feed auger 1.34: Agitator product hopper		Conforme	Conforme
Surface en non-contact avec le Product			
1.01: infeed tube capsule hopper with clamp connection (External surface): 592 cm ²		Conforme	Conforme
Empty capsule hopper (External surface) = 3429cm ² 1.02: Empty capsule hopper 1.03: capsule hopper -window pane 1.04: Cut-off slider gate 1.05:container mount		Conforme	Conforme
Discharge block: 492.5 cm ² 1.09: discharge block 1.10: cover 1.11 :Discharge plate		Conforme	Conforme
Discharge pins		Conforme	Conforme
Feeding Hopper :4355 cm ² 1.20:1 Product hopper 1.21:1 Cover product hopper		Conforme	Conforme
1.23: Powder ring		Conforme	Conforme
Upper cover		Conforme	Conforme
Internal surface of equipment		Conforme	Conforme
Surface en contact indirect avec le Product			
Panel		Conforme	Conforme
Electrical Cabinet		Conforme	Conforme
Pneumatic and mechanical Cabinet		Conforme	Conforme
Pneumatic Cabinet		Conforme	Conforme

Blowoutshaft		Conforme	Conforme
Blowout block		Conforme	Conforme
Ejection pin		Conforme	Conforme
Wiper block		Conforme	Conforme
Faulty capsule ejection arm		Conforme	Conforme
Sparation pin		Conforme	Conforme
Ejection, Shaft		Conforme	Conforme
Cache 3 (312cm²)		Conforme	Conforme
Vibratory (1521.74 cm²)		Conforme	Conforme
Tremitint 01 (595 cm²)		Conforme	Conforme
Tremitint 02 (315cm²)		Conforme	Conforme
Balance int (2450cm²)		Conforme	Conforme
Tremit Ext 01		Conforme	Conforme
Tremit Ext 01		Conforme	Conforme
Balance Ext		Conforme	Conforme
Cache 01		Conforme	Conforme
Cache 02		Conforme	Conforme
Table		Conforme	Conforme
Panel		Conforme	Conforme
Electrical cabinet		Conforme	Conforme

Annexe 03 : Résultats de vérification visuelle après premier nettoyage de surfaces de l'équipement avec NaOH 1% au niveau du site donneur

Surface en contact avec le Product			
Désignation de la pièce à prélever	Date de nettoyage avec NaOH 1%	Aspect visuel sur les pièces avant prélèvement	Résultat de PH "pH Blank ± 0.8 "
1.01: infeed tube capsule hopper with clamp connection: 592 cm ²		Conforme	Conforme
Empty capsule hopper= 3429cm ² 1.02: Empty capsule hopper 1.03: capsule hopper -window pane 1.04: Cut-off slider gate 1.05: container mount		Conforme	Conforme
Closing pins: 0.5 cm ² /5 pin		Conforme	Conforme
Counter stay: 6 cm ²		Conforme	Conforme
Discharge pins: 0.5cm ² /5 pin		Conforme	Conforme
Discharge block: 492.5 cm ² 1.09: discharge block 1.10: cover 1.11 :Discharge plate		Conforme	Conforme
Capsule magazine: 358cm ² 1.12:Rear Wall magazine 1.13: front Wall magazine		Conforme	Conforme
Orienting block :102.2 cm ² 1.14: Orienting block +cover 1.15: Orienting pusher 1.16: Guide pusher		Conforme	Conforme
Sigment parts :232.8 cm ² 1.17: Sigment cap 1.18: segment body		Conforme	Conforme
Discharge with Tri-clamp: 202 cm ² 1.11: Discharge plate (for clam connection) 1.19: Tri-Clamp-panel		Conforme	Conforme
Feeding Hopper :4355 cm ² 1.20:1 Product hopper 1.21:1 Cover product hopper 1.22:1 Optic control glas product hopper		Conforme	Conforme
Tamping station:1150 cm ² 1.23: Powder ring 1.24: Dosing disque handle 1.25: Fixed dosing disc 1.26: Tamping ring		Conforme	Conforme
Powder dosing station :707 cm ² 1.27: Deflector attachment 1.28: Deflector		Conforme	Conforme

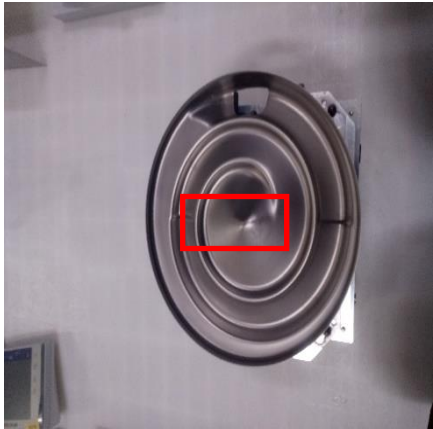
1.29: Cover 1.30: Lid 1.31: Powder guide rail			
1.32:Tamping pins :230 cm ²		Conforme	Conforme
Screw vertical :1540 cm ² 1.33:Feed auger 1.34:Agitator product hopper		Conforme	Conforme
Surface en non-contact avec le Product			
1.01: infeed tube capsule hopper with clamp connection (External surface): 592 cm ²		Conforme	Conforme
Empty capsule hopper (External surface) = 3429cm ² 1.02: Empty capsule hopper 1.03: capsule hopper -window pane 1.04: Cut-off slider gate 1.05:container mount		Conforme	Conforme
Discharge block: 492.5 cm ² 1.09: discharge block 1.10: cover 1.11 :Discharge plate		Conforme	Conforme
Discharge pins		Conforme	Conforme
Feeding Hopper :4355 cm ² 1.20:1 Product hopper 1.21:1 Cover product hopper		Conforme	Conforme
1.23: Powder ring		Conforme	Conforme
Upper cover		Conforme	Conforme
Internal surface of equipment		Conforme	Conforme
Surface en contact indirect avec le Product			
panel		Conforme	Conforme
Electrical Cabinet		Conforme	Conforme
Pneumatic and mechanicale Cabinet		Conforme	Conforme
Pneumatic Cabinet		Conforme	Conforme
Common replacement spare parts			
Blowout shaft		Conforme	Conforme
Blowout block		Conforme	Conforme
Ejection pin		Conforme	Conforme
Wiper block		Conforme	Conforme
Faulty capsule ejection arm		Conforme	Conforme
Sparation pin		Conforme	Conforme
Ejection, Shaft		Conforme	Conforme
Addendum			
Cache 3 (312cm ²)		Conforme	Conforme
Vibratory (1521.74 cm ²)		Conforme	Conforme
Tremit int 01 (595 cm ²)		Conforme	Conforme

Tremit int 02 (315cm ²)		Conforme	Conforme
Balance int (2450cm ²)		Conforme	Conforme
Tremit Ext 01		Conforme	Conforme
Tremit Ext 01		Conforme	Conforme
Balance Ext		Conforme	Conforme
Cache 01		Conforme	Conforme
Cache 02		Conforme	Conforme
Table		Conforme	Conforme
Panel		Conforme	Conforme
Electrical cabinet		Conforme	Conforme

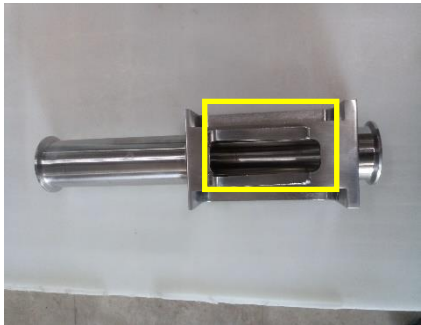
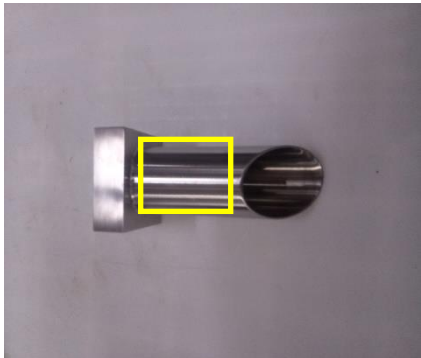
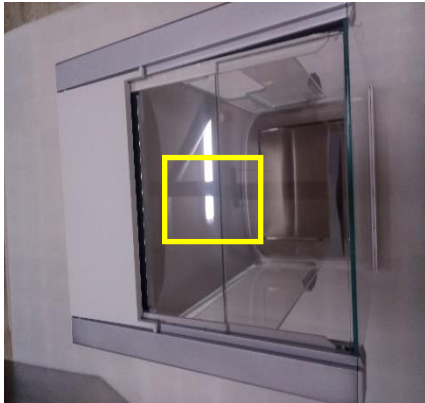
Annexe N°4 : Vérification des procédures

Référence	Titre de la procédure	Conforme ?	
		Oui	Non
		☐	☐
		☐	☐
		☐	☐
		☐	☐
		☐	☐
		☐	☐
		☐	☐
		☐	☐
		☐	☐
		☐	☐

Annexe N°5 : Suivi de vérification de la conformité du nettoyage Surface en contact et non en contact avec le produit.

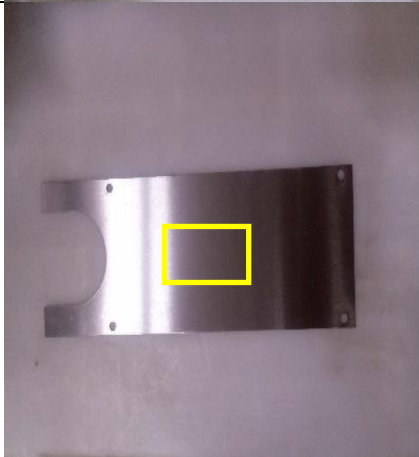
Surface en contact avec le Product		
Surface à prélever (dimensions en mm)	Estimation de la surface totale en cm ²	Estimation de la surface prélevée en cm ²
	Cache 3(312cm ²)	85cm ²
	Vibratory (1521.74 cm ²)	100 cm ²
	Tremet int 01(595 cm ²)	85 cm ²

	Tremit int 02(315cm²)	85 cm²
	Balance int (2450cm²)	100 cm²
Surface totale en contact direct avec le produit :	5193.74cm²	

Surface en non-contact avec le Product	
Surface à prélever (dimensions en mm)	Estimation de la surface totale en cm ²
	Tremit EXT01
	Tremit EXT 02
	BALANCE EXT



Cache 1



Cache 2

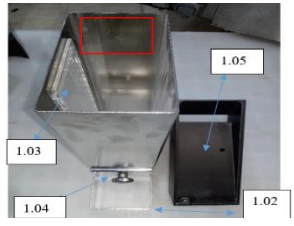
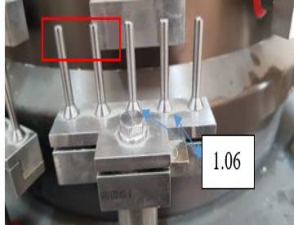
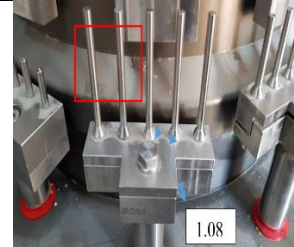
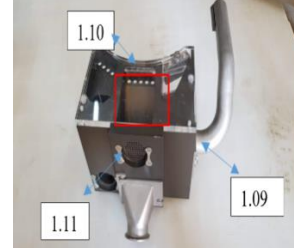


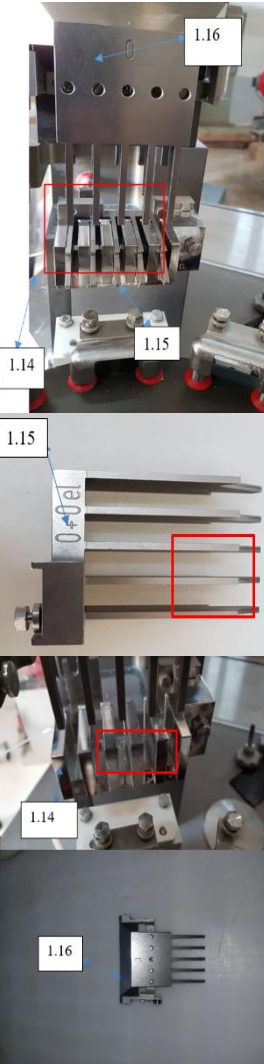
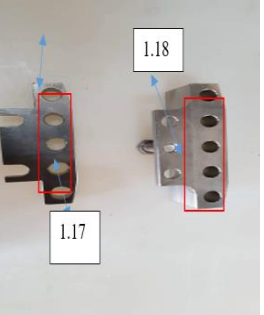
Table

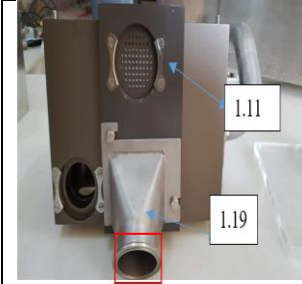
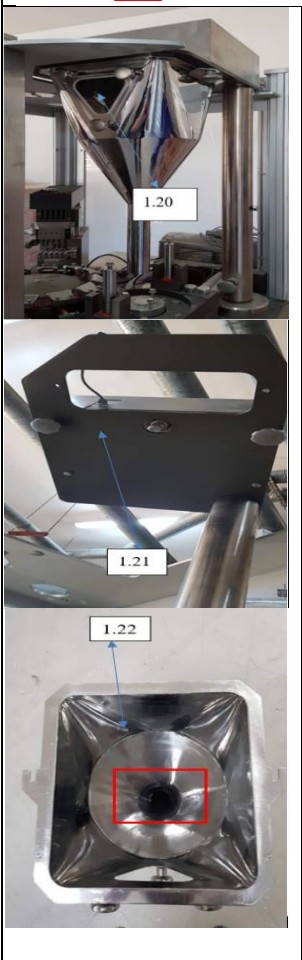
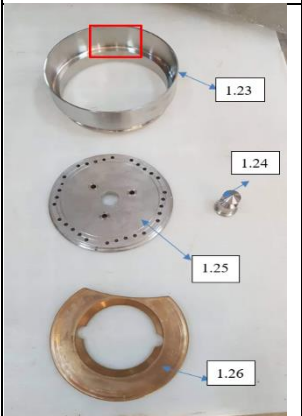
Annexe N°6 : Suivi de vérification de la conformité du nettoyage
Surface en contact indirect avec le produit

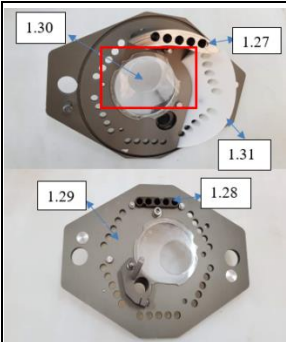
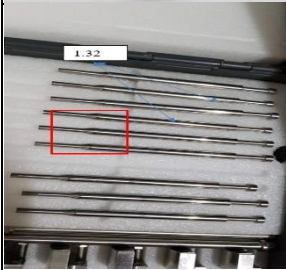
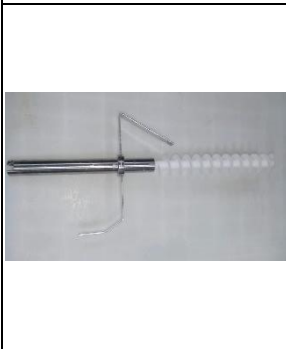
Surface en contact indirect avec le Product	
Surface à prélever (dimensions en mm)	Surface à prélever (dimensions en mm)
	Panel
	Electrical Cabinet

Annexe N°7 : Suivi de vérification de la conformité du nettoyage Surface en contact avec le produit – Addendum

Surface en contact avec le Produit		
Surface à prélever (dimensions enmm)	Estimation de la surface totale en cm ²	Standard
	1.01: infeed tube capsule hopper with clamp connection: 592 cm²	1.01: 316L
	Empty capsule hopper= 3429cm² 1.02: Empty capsule hopper 1.03: capsule hopper -window pane 1.04: Cut-off slider gate 1.05: container mount	1.02: 316L 1.03: PMMA 1.04: 316L 1.05: EN AW-AlMg4, 5Mn0,7 -o/H111
	Closing pins: 0.5 cm²/5 pin	1.06: 440B
	Counter stay: 6 cm²	1.07: 316L
	Discharge pins: 0.5cm²/5 pin	1.08: 440B
	Discharge block: 492.5 cm² 1.09: discharge block 1.10: cover 1.11 : Discharge plate	1.09: EN AW-AlMg4, 5Mn0,7 -o/H111 1.10: PMMA 1.11: EN AW-AlMg4, 5Mn0,7 -o/H111

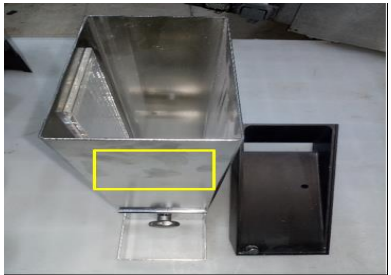
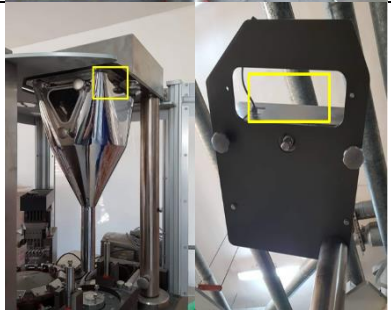
 1.12 1.13	Capsule magazine: 358cm² 1.12:Rear Wall magazine 1.13: front Wall magazine	1.12: 3.3547 1.13: 3.3547
 1.16 1.14 1.15 1.14 1.16	Orienting block :102.2cm² 1.14: Orienting block +cover 1.15: Orienting pusher 1.16: Guide pusher	1.14: 316L 1.15: 316L 1.17: 316L
 1.18 1.17	Segment parts :232.8 cm² 1.17: Segment cap 1.18: segment body	1.17: 316L 1.18: 316L

	Discharge with Tri-clamp: 202 cm² 1.11: Discharge plate (for clam connection) 1.19: Tri-Clamp-panel	1.19: 316L
	Feeding Hopper :4355 cm² 1.20:1 Product hopper 1.21:1 Cover product hopper 1.22:1 Optic control glas product hopper	1.20: 316L 1.21: EN AW-ALMg-H12 1.22:PMMA
	Tamping station:1150 cm² 1.23: Powder ring 1.24: Dosing disque handle 1.25: Fixed dosing disc 1.26: Tamping ring	1.23:316L 1.24:316L 1.25: 316L 1.26: 301

	Powder dosing station : 707 cm² 1.27: Deflector attachment 1.28: Deflector 1.29: Cover 1.30: Lid 1.31: Powder guide rail	1.27: 316L 1.28: EN AW-AlZn5Mg3Cu-T6 1.29: EN AW-AlMg4, 5Mn0,7 -o/H111 1.30: 316L 1.31: POM natural
	1.32: Tamping pins : 230 cm²	1.31: 301
	Screw vertical : 1540 cm² 1.33: Feed auger 1.34: Agitator product hopper	1.33: POM 1.34: 316L
Surface totale en contact direct avec le produit :		13397.5 cm²

Annexe N°8 : Suivi de vérification de la conformité du nettoyage

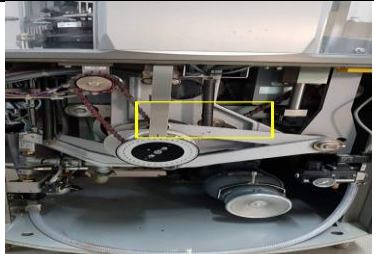
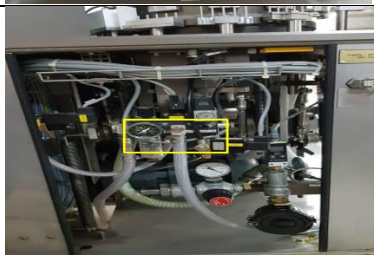
Surface en non-contact avec le produit - Addendum

Surface en non-contact avec le Product	
Surface à prélever (dimensions en mm)	Estimation de la surface totale en cm ²
	1.01: infeed tube capsule hopper with clamp connection (External surface): 592 cm²
	Empty capsule hopper (External surface) = 3429cm² 1.02: Empty capsule hopper 1.03: capsule hopper -window pane 1.04: Cut-off slider gate 1.05: container mount
	Discharge block: 492.5 cm² 1.09: discharge block 1.10: cover 1.11 : Discharge plate
	Discharge pins
	Feeding Hopper : 4355 cm² 1.20: 1 Product hopper 1.21: 1 Cover product hopper
	1.23: Powder ring

	Upper cover
	Internal surface of equipment

Annexe N°9 : Suivi de vérification de la conformité du nettoyage

Surface en contact indirect avec le produit - Addendum

Surface en contact indirect avec le Product	
Surface à prélever (dimensions enmm)	Estimation de la surface totale en cm ²
	panel
	Electrical Cabinet
	Pneumatic and mechanicale Cabinet
	Pneumatic Cabinet

Résumé

La contamination croisée, contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit, peut détériorer la qualité d'un médicament et représente donc un risque élevé pour le patient. La contamination croisée persiste comme un sujet d'inquiétude des laboratoires pharmaceutiques ces nombreuses dernières années. Il l'est aujourd'hui d'autant plus que de nouvelles exigences réglementaires sont récemment entrées en vigueur. Les conséquences d'une contamination croisée peuvent être extrêmement graves pour le patient ainsi que pour l'entreprise, de ce fait, un plan de prévention, basé sur des méthodes et outils de qualité, qui a pour objectif de contrôler tous les éléments pouvant provoquer le défaut est capital.

Malgré la mise en place de ces procédures de gestion du risque, le risque subsiste toujours. Un plan de prévention continue et permanent doit être instaurer.

Mots-clés : Contamination croisée, Prévention, Gestion du risque, Médicament, Industrie pharmaceutique, Qualité, Bonnes Pratiques de Fabrication, Validation de nettoyage, Amélioration continue, Amoxicilline.

Abstract

Cross-contamination, which is the contamination of a material or a product with another material or product, can deteriorate the quality of a drug and therefore represents a high risk for the patient. Cross-contamination has persisted as a concern of pharmaceutical companies for many years. It is today especially since new regulatory requirements have recently come into effect.

The consequences of cross-contamination can be extremely serious for the patient as well as for the company, therefore, a prevention plan, based on quality methods and tools, which aims to control all the elements that could cause the defect is capital.

Despite the implementation of these risk management procedures, the risk still remains. A continuous and permanent prevention plan must be establish.

Key words : Cross-contamination, Mix-up, Prevention, Risk management, Drug, Pharmaceutical industry, Quality, Good Manufacturing Practices, Cleaning validation, Continuous improvement, Amoxicillin.

Thème Proposé par :

Dr. A.BOUCHEKCHOUKH, Maître-assistante en chimie minérale.

Nom et prénom :
ABED Abdel-fateh

Adresse mail :
Abdelfateh.abed@gmail.com

Nom et prénom :
GUERMACHE Mohammed Zakaria

Adresse mail :
mohamed-azuka@live.fr