

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Saad Dahlab -Blida 1-

UNIVERSITE SAAD DAHLAB
-BLIDA 1-



Faculté De Médecine
Département De Pharmacie



Mémoire de projet de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

**GESTION DU RISQUE DE LA CONTAMINATION
CROISÉE : CAS DE VALIDATION DE NETTOYAGE DES
ÉQUIPEMENTS DANS UN SITE MULTI-PRODUITS**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juillet 2023

Réalisé par :

FARADJI Kaouther

Encadrée par :

Dr. BOUCHEKCHOUKH.A

Maitre assistante en chimie minérale

Co-promoteur :

Mr. BENHADJA Ahmed

Devant le jury :

- **Président :** Dr. IMOUDACHE.H

Maître assistant en chimie minérale

- **Examinatrice :** Dr. BOUHAMIDIS

Maitre assistante en chimie analytique

Année universitaire
2022/2023

REMERCIEMENTS

En premier et avant tout je tiens à remercier DIEU le tout puissant, qui m'a donné la force, le courage et la patience durant toutes ces longues années d'études.

J'ai la gratitude de remercier vivement ma promotrice Dr BOUCHEKCHOUKH. A, qui a assuré la direction de ce travail jusqu'à la dernière minute de son élaboration, et qui m'a accordé sa confiance en acceptant le choix de ce thème. Un grand Merci de me communiquer vos conseils et votre savoir pour réaliser au mieux ce modeste travail.

Mes sincères remerciements vont également au président de jury Dr IMOUDACHE. H et à l'examinatrice Dr BOUHAMIDI. S pour avoir accepté de juger le présent mémoire.

Un vif remerciement à Mr BENAOUICHA Tahar de m'avoir donné l'opportunité d'accéder au site « Tabuk » à Blida.

J'adresse mes profondes reconnaissances à Mr DERBAL Réda le manager du département d'assurance qualité au sein de l'industrie pharmaceutique « Tabuk » pour sa proposition du thème de ce mémoire, son précieux soutien, sa gentillesse et sa générosité.

Mon co-promoteur, Mr BENHADJA Ahmed pour qui, les mots de remerciements ne suffiront jamais, un homme dont le dévouement pour la science est incontestable, ses précieux conseils, et sa grande disponibilité pour moi, m'a certainement marqué.

Sans oublier de remercier tout le personnel du site Tabuk, en particulier l'ensemble du personnel de département d'assurance qualité et de laboratoire de contrôle qualité où s'est déroulé mon stage. Votre aide fût pour moi inestimable.

REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à :

*Mes chers **parents**, qui m'ont donné la vie, la confiance, le soutien et qui n'ont pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Mon frère **Newfel**, qui a toujours été là pour moi et qui m'a aidé et m'a motivé pour réaliser ce travail, sans lui je n'aurais eu la volonté d'atteindre ce niveau.*

*Ma meilleure amie **Nour el Imane**, pour tous les moments partagés ensemble et son accompagnement tout au long de ces années d'études.*

***HASSAM Hania**, la personne qui m'a soutenue durant le parcours de mes études universitaires.*

Pharmaciens qui m'ont aidé et m'ont orienté pendant cette année d'étude :

ABDOUN Yasmine, ABED Abdelfateh, BENAZIZA Sofiane, BOUZOURINE Ishak,

*Personnel du site **Tabuk**, particulièrement :*

***Mr AIT KACI Othmane**, pour l'accueil qu'il m'a réservé, de m'avoir accordé de son temps, le partage de son expertise et de ses connaissances.*

***Mlle MIHOUBI Sarah**, pour sa bienveillance, son aide et son encouragement.*

***Mme HAISSAM Wafia, Mme HARITI Mouna, Mlle DRICI Djazia, Mme BEYOU Hania, Mr OUADJINA Ibrahim**, pour leur disponibilité et pour m'avoir permis l'accès aux informations nécessaires pour la réalisation de mon mémoire.*

TABLE DES MATIERES

Remerciements	I
Dédicaces	II
Table des matières	III
Liste des tableaux.....	VI
Liste des figures	VII
Liste des abréviations.....	VIII
Introduction	1
Partie théorique	3
Chapitre I : Définitions et généralités de la gestion du risque.....	3
I.1. Définition de la gestion	4
I.2. Définition du risque.....	4
I.3. Notion du danger	5
I.3.1. Définition.....	5
I.3.2. Risque VS Danger	5
I.4. Notion de la qualité	5
I.5. Management de la qualité.....	6
I.5.1. Définition.....	6
I.5.2. Principes du management de la qualité	6
I.5.3. Assurance qualité.....	7
I.5.4. QMS (Quality Management System)	8
I.6. Management du risque qualité.....	9
I.6.1. Définition.....	9
I.6.2. Appréciation du risque	9
I.6.3. Maîtrise du risque	10
I.6.4. Revue du risque	10
I.7. Guides applicables dans le management des risques	11
I.7.1. ICH (International Council for Harmonisation)	11
I.7.2. ISO (International Organization for Standardization)	12
I.7.3. BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)	14
I.7.4. EMA (European Medicines Agency)	14
Chapitre II : Contaminations croisées et enjeux.....	16
II.1. Définition de la contamination	17
II.2. Différents types de contaminations	17
II.2.1. Contamination particulaire	17
II.2.2. Contamination microbiologique.....	17
II.2.3. Contamination chimique	17
II.2.4. Contamination croisée	18
II.3. Sources et vecteurs de la contamination croisée	18
II.4. Conséquences d'une contamination croisée sur la santé publique et sur l'entreprise ..	19
II.5. Maîtrise curative des contaminations croisées : Le nettoyage	20
II.5.1. Définition.....	20
II.5.2. Méthodes de nettoyage	20
II.5.3. Les principes du nettoyage	22
II.5.4. Les paramètres influençant le nettoyage	24
II.5.5. Cadre réglementaire du procédé de nettoyage.....	26
Chapitre III : Outils et méthodes de management du risque qualité	29
III.1. AMDE (Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets)	30
III.2. AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité)	30
III.2.1. Historique	30
III.2.2. Définition.....	31

TABLE DES MATIERES

III.2.3. Principe de l'AMDEC	31
III.2.4. Objectifs de la méthode	32
III.2.5. Aspects de la méthode AMDEC	33
III.2.6. Types d'AMDEC	33
III.2.7. Etapes de la méthode AMDEC	34
III.3. HACCP (Hazard Analysis And Critical Control Points)	41
III.3.1. Définition	41
III.3.2. Domaines d'utilisation	41
III.4. HAZOP (Hazard and Operability Studies)	42
III.4.1. Définition	42
III.4.2. Domaines d'utilisation	42
III.5. Comparaison de méthodes d'analyse des risques	43
III.6. Autres méthodes	43
III.6.1. Brainstorming	43
III.6.2. ADF (Arbre des défaillances)	43
III.6.3. QOOQCCP	44
III.6.4. Diagramme d'Ishikawa : 5M	45
III.6.5. Les 5 pourquoi	46
Chapitre IV: La Validation de nettoyage	46
IV.1. Historique	47
IV.2. Définition	48
IV.3. Objectif de la validation du nettoyage	49
IV.4. Types de validation	49
IV.4.1. Validation prospective	49
IV.4.2. Validation concomitante	49
IV.4.3. Validation rétrospective	50
IV.5. Acteurs de la validation du nettoyage	50
IV.6. Pré-requis à la validation du nettoyage	52
IV.6.1. Procédure de nettoyage	52
IV.6.2. Qualification des équipements à nettoyer	54
IV.6.3. Qualification des locaux	55
IV.6.4. Qualification du personnel chargé du nettoyage	55
IV.6.5. Qualification du matériel et des agents de nettoyage	55
IV.7. Stratégie de validation de nettoyage	55
IV.7.1. Choix de l'approche de validation	55
IV.7.2. Groupage des équipements et des produits par l'approche matricielle	56
IV.7.3. Le pire des cas « Worst-Case » ou traceur	58
IV.7.3.1. Définition	58
IV.7.3.2. Détermination du pire des cas	59
IV.7.3.3. Choix du traceur physicochimique	59
IV.7.4. Critères d'acceptation	63
IV.7.5. Sélection et validation des méthodes de prélèvement	67
IV.7.6. Sélection et validation des méthodes d'analyse	69
IV.7.7. Méthodes d'analyse	71
IV.7.8. Durée de validité du nettoyage	73
IV.8. Le système documentaire	74
IV.8.1. Plan Directeur de Validation (PDV)	73
IV.8.2. Protocole de validation	74
IV.8.3. Rapport de validation	75
IV.8.4. Revalidation	75

TABLE DES MATIERES

Partie pratique	77
I. Introduction et problématique de l'étude	78
II. Présentation de l'organisme TABUK Pharmaceuticals	79
II.1. Tabuk Pharmaceuticals	79
II.2. Site Tabuk – Algérie.....	79
II.3. Effectifs	81
III. Analyses et évaluation des risques de la validation du nettoyage	82
III.1. Introduction	82
III.2. Matériels et méthodes.....	82
III.3. Déroulement	82
III.3.1. Constitution de l'équipe AMDEC	82
III.3.2. Étude qualitative	83
III.3.3. Étude quantitative	83
III.3.4. Analyse de la criticité	85
III.3.5. Hiérarchisation des risques.....	86
IV. Validation de nettoyage	86
IV.1. Introduction	86
IV.2. Les pré-requis la validation du nettoyage.....	87
IV.3. Matériels et méthodes.....	90
IV.3.1. Matériels	90
IV.3.2. Méthodes	95
V. Résultats et discussion	106
V.1. Analyses et évaluation des risques de la validation du nettoyage	106
V.1.1. Présentation des résultats et tableau AMDEC.....	106
V.1.2. Interprétations et actions correctives ou préventives mises en œuvre.....	110
V.1.3. Actions correctives ou préventives (CAPA) proposées	110
V.1.4. AMDEC : intérêts, limites	111
V.2. Validation du nettoyage.....	112
V.2.1. Détermination du produit pire cas « Worst-case »	112
V.2.2. Validation du nettoyage : limites.....	114
Conclusion	115
Bibliographie	117
Résumé	121
Abstract	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Historique de l'AMDEC	31
Tableau 02 : Les quatre questions de base de l'AMDEC	32
Tableau 03 : La gravité du risque	36
Tableau 04 : La probabilité du risque	37
Tableau 05 : La détectabilité du risque	37
Tableau 06 : Tableau AMDEC vierge	40
Tableau 07 : Comparaison de méthodes d'analyse des risques.....	43
Tableau 08 : La méthode QQQCCP	44
Tableau 09 : Modèle de matrice produits/équipements	58
Tableau 10 : Avantages et inconvénients de la méthode de groupage	58
Tableau 11 : Facteurs de solubilité dans l'eau	60
Tableau 12 : Grille de cotation de la nettoyabilité des principes actifs	61
Tableau 13 : Grille de Cotation de la toxicité en fonction de la valeur de DL50 établie par Hodge et Sterner.....	61
Tableau 14 : Grille de Cotation de la toxicité en fonction de la valeur de PDE.....	62
Tableau 15 : les Indices de la dose thérapeutique minimale journalière	62
Tableau 16 : Tableau 1 des critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles	66
Tableau 17 : Tableau 2 des critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles	67
Tableau 18 : Grille de cotation pour l'analyse de risque de la contamination croisée	83
Tableau 19 : Désignation de l'indice de gravité	84
Tableau 20 : Désignation de l'indice de probabilité	84
Tableau 21 : Désignation de l'indice de détectabilité.....	85
Tableau 22 : La matrice de notation du risque.....	85
Tableau 23 : Classification du risque en fonction des seuils de criticité	86
Tableau 24 : Tableau 1 de la gamme de production de la ligne de fabrication de forme sèche – Comprimés	93
Tableau 25 : Tableau 2 de la gamme de production de la ligne de fabrication de forme sèche – Comprimés	94
Tableau 26 : Tableau 3 de la gamme de production de la ligne de fabrication de forme sèche – Comprimés	95
Tableau 27 : Grille de cotation de la toxicité, solubilité, nettoyabilité des substances.....	96
Tableau 28 : Tableau 1 du plan de prélèvement au cours de la validation du nettoyage des équipements de la ligne sèche	100
Tableau 29 : Tableau 2 du plan de prélèvement au cours de la validation du nettoyage des équipements de la ligne sèche	101
Tableau 30 : Tableau 3 du plan de prélèvement au cours de la validation du nettoyage des équipements de la ligne sèche	102
Tableau 31 : Tableau 1 de l'outil AMDEC.....	106
Tableau 32 : Tableau 2 de l'outil AMDEC.....	107
Tableau 33 : Tableau 3 de l'outil AMDEC.....	108
Tableau 34 : Tableau 4 de l'outil AMDEC.....	109

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 35 : Hiérarchisation des risques en fonction de leurs IPR avant et après les actions proposées.....	110
Tableau 36 : Tableau 1 des scores et caractéristiques des produits fabriqués	112
Tableau 37 : Tableau 2 des scores et caractéristiques des produits fabriqués	113
Tableau 38 : Produit pire-cas	113

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : La roue de Deming	8
Figure 02 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique	18
Figure 03 : Cercle de Sinner.....	24
Figure 04 : Démarche AMDEC	34
Figure 05 : Les étapes du CAPA.....	40
Figure 06 : Les étapes de la méthode AdF.....	44
Figure 07 : Le diagramme d'Ishikawa.....	45
Figure 08 : Site de Tabuk Pharmaceuticals à Sidi Abdelkader, Blida, Algérie	80
Figure 09 : Structure chimique du détergent ANIOSTERIL DDN (N-(3-aminopropyl)-N-dodécylpropane-1,3-diamine)	89
Figure 10 : Structure chimique du détergent ANIOSTERIL DAC II (N-(3-aminopropyl)-N-dodécyl-1,3-propaandiamine)	89
Figure 11 : Equipements de granulation	91
Figure 12 : Mélangeur YENCHEN BM-50	91
Figure 13 : Equipements de compression	92
Figure 14 : Equipements de pelliculage	92
Figure 15 : Blistéreuse Uhlmann.....	93
Figure 16 : Technique de prélèvement de surface par écouvillonnage.....	98
Figure 17 : Les différents points de prélèvements par écouvillonnage.....	99
Figure 18 : Les différents points de prélèvements des eaux de rinçage.....	100
Figure 19 : écouvillons de prélèvement	103
Figure 20 : Milieu de culture Gélose TSA	104
Figure 21 : Unité de filtration à membrane.....	104
Figure 22 : Filtre membrane sur milieu Gélose R2A.....	105
Figure 23 : Compteur de colonies	105
Figure 24 : Structure chimique de l'Aripiprazole	113

LISTE DES ABREVIATIONS

ADF : Arbre de défaillances.
AFNOR : Association Française de Normalisation.
AMDE : Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets.
AMDEC : Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité.
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
API : Active Product Ingredient.
APR : Analyse Préliminaire des Risques.
AQ : Assurance Qualité.
ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II.
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.
CAPA : Corrective Actions and Preventive Actions.
CCM : Chromatographie sur Couche Mince.
CCMT : Contamination Croisée Maximale Tolérée.
CCP : Critical Control Point.
CEI : Commission Electronique Internationale.
CLHP : Chromatographie en phase liquide à haute performance.
cGMP: Current Good Manufacturing Practices.
CHT: Clean Hold Time.
CIP: Cleaning In Place.
CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse.
CTD : Cummon Technical Document.
CV : Coefficient de Variation.
DCI : Dénomination Commune Internationale.
DGAT : Dénombrement des Germes Aérobieux Totaux.
DHT: Dirty Hold Time.
DL50 : Dose Létale 50.
DMLT : Dénombrement des Moisissures et Levures Totales.
EMA: European Medicines Agency.
EPI : Equipements de Protection Individuelle.
FDA: Food And Drug Administration.
FDS : fiche des données de sécurité.
FMECA: Failure Modes, Effects and Criticality Analysis.
FTA: Fault Tree Analysis.
GMP: Good Manufacturing Practices.
GT: Grounded theory.
HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point.
HAZOP: Hazard and Operability analysis.
HPLC: High Performance Liquid Chromatography.
HSE : Hygiène, Sécurité et Environnement.
ICH : International Council for Harmonisation
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IPR : l'indice de Priorité de Risque.
ISO: International Organization for Standardization.

LISTE DES ABREVIATIONS

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine.
LAL : Lysat d'Amoebocyte de Limule.
LAOEL: Lowest Observed Adverse Effect Level.
LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité.
LD : Limite de Détection.
LQ : Limite de Quantification.
MACO: Maximum Allowable Carry Over.
MENA: Middle East and North Africa.
NEP: Nettoyage En Place.
NOAEL: No Observed Adverse Effect Level.
NOEL: No Observed Effect Level.
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
PDCA: Plan, Do, Check, Act.
PDE : Permitted Daily Exposure.
PDV : Plan Directeur de Validation.
QA : Quality Assurance.
QC : Qualification de Conception.
QI : Qualification d'Installation.
QMS : Quality Management System.
QO : Qualification Opérationnelle.
QP : Qualification de Performance.
QOOQCCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien et Pourquoi.
R2A : Reasoner's 2A Agar.
SMQ : Système de Management de la Qualité.
SOP : Standard Operating Procedures.
TACT : Température Action Concentration Temps.
TSA : Trypticase Soy Agar.
UFC : Unité Formant Colonie.
VTR : Valeur Toxicologique de Référence.
WIP : Washing in place.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Tout au long du cycle de vie du médicament, la protection du patient reste la priorité pour les industries de santé. En effet, les produits de santé doivent répondre aux règles strictes afin de garantir les trois éléments essentiels caractérisant un médicament : la qualité, l'efficacité, la sécurité vis-à-vis du patient.

Cependant lors de la production, le médicament est exposé à de multiples risques de contamination. Il s'agit de contamination chimique, microbiologique, particulaire, on parle aussi de contamination croisée dans le cas de l'utilisation des mêmes équipements pour la production de différents médicaments, ce qui représente un risque majeur pour les industries.

Un des éléments clés de la lutte contre la contamination croisée est la validation du nettoyage qui consiste à démontrer de manière scientifique et documenté, l'efficacité et la reproductibilité de procédé de nettoyage. La validation permet de prouver que les différentes étapes du nettoyage permettent d'obtenir une surface d'un équipement ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à un critère d'acceptation défini. La validation de nettoyage est donc un outil de la maîtrise de la qualité car il contribue à garantir un produit de qualité sûr et efficace pour le patient.

Les textes réglementaires tels que les BPF et l'ICH Q9 exigent que le nettoyage des équipements de production soit validé afin de garantir la maîtrise du risque de contamination croisée.

Cette thèse a pour objet de documenter les principes et les outils de gestion de risque appliqué à la validation de nettoyage des équipements de production pharmaceutique. Ainsi que la mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage en conformité avec les nouvelles exigences réglementaires BPF sur un site de production multi-produits. D'où la problématique de cette étude qui concerne l'analyse des risques du processus de nettoyage et sa validation, la détermination du produit worst case et la comparaison de la contamination résiduelle aux critères d'acceptation.

Nous verrons donc dans un premier temps les notions de risque, du danger, de management de la qualité et les guides applicables dans le management des risques.

Dans un second temps, nous nous intéresserons aux contaminations croisées en développant leurs types, ainsi que leurs sources, vecteurs et conséquences. En dernier lieu une approche curative des contaminations croisées à travers le procédé de nettoyage.

Ensuite nous détaillerons les outils et les méthodes de management du risque qualité appliqués dans la démarche d'assurance qualité.

Puis nous aborderons les pré-requis et la stratégie de la validation de nettoyage, avec son système documentaire.

Enfin, nous mettrons en pratique l'un des outils d'analyse de risque « AMDEC » qui est adapté au cas de notre étude sur la validation de nettoyage de la ligne de fabrication de forme sèche - comprimés.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I :

DEFINITIONS ET GENERALITES

DE LA GESTION DU RISQUE

I.1. Définition de la gestion

Le mot gestion vient du latin gestio, qui signifie « gestion de l'action ». Selon le dictionnaire français Larousse la gestion est : « l'action ou la manière de gérer, d'administrer, de diriger ou d'organiser quelque chose ; période pendant laquelle quelqu'un gère une affaire ». [1]

Selon la norme **ISO 9000:2015**, la gestion ou le management peut inclure l'établissement de politiques et d'objectifs, et de processus pour atteindre ces objectifs. Elle définit le management comme étant des « activités coordonnées pour orienter et diriger un organisme ». [2]

En français, le terme « management » désigne parfois des personnes, c'est-à-dire une personne ou un groupe de personnes, ayant les responsabilités et les pouvoirs nécessaires pour la conduite et la maîtrise d'un organisme, appelées managers ou dirigeants. [2]

Elle implique la mise en œuvre d'un processus par lequel nous allons organiser, contrôler et planifier les ressources d'une organisation qui peuvent être financières, humaines, matérielles ou autres, de la manière la plus efficace possible pour atteindre des objectifs prédéterminés.

I.2. Définition du risque

Les industries sont exposées à des risques qui présentent une influence sur les résultats attendus, ce qui exige le maîtrise de cette notion pour assurer la qualité des produits et la sécurité des consommateurs mais aussi pour des raisons règlementaires et économiques. On parle alors de la gestion ou du management des risques.

Dans le dictionnaire français Larousse, le mot risque est un « Danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé », ou une « Possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage ». [1]

La norme **ISO 9000 :2015** définit le risque par : « Effet de l'incertitude ». [2]

- Un effet est « un écart, positif ou négatif, par rapport à une attente » et l'incertitude est « l'état, même partiel, de défaut d'information concernant la compréhension ou la connaissance d'un événement, de ses conséquences ou de sa vraisemblance ». [2]
- « Un risque est souvent caractérisé par référence à des événements potentiels et à et des conséquences également potentielles, ou par référence à une combinaison des deux ». [2]
- « Un risque est souvent exprimé en termes de combinaison des conséquences d'un événement (y compris des changements de circonstances) et de sa vraisemblance de son occurrence ». [2]

L'**ISO 31000 : 2018**, qui fournit les lignes directrices concernant le management du risque définit le risque comme : [3]

- « Effet de l'incertitude sur les objectifs ».
- Un effet est « un écart par rapport à un attendu. Il peut être positif, négatif ou les deux à la fois, et traiter, créer ou entraîner des opportunités et des menaces ».

I.3. Notion du danger

I.3.1. Définition

Le danger est défini comme « quelque chose qui représente une menace ou un risque pour quelqu'un ou quelque chose. Une situation où l'on se sent menacé ». [1]

Le guide **ISO/CEI 51:2014** détermine le danger comme : « une combinaison de la probabilité de la survenue d'un dommage et de sa gravité ». [4]

I.3.2. Risque VS Danger

Le Groupe de Travail « Méthodologie » (GT Méthodologie, 2003) donne une définition aux concepts de risque et de danger : « Le risque constitue une potentialité. Il ne se réalise qu'à travers l'événement accidentel, c'est-à-dire à travers la réunion et la réalisation d'un certain nombre de conditions et la conjonction d'un certain nombre de circonstances qui conduisent, d'abord, à l'apparition d'un (ou plusieurs) élément(s) initiateur(s) qui permettent, ensuite, le développement et la propagation de phénomènes permettant au danger de s'exprimer, en donnant lieu d'abord à l'apparition d'effets et ensuite en portant atteinte à un (ou plusieurs) élément(s) vulnérable(s) ». [5]

Plus simplement, le danger est un état, et le risque est l'évaluation du danger. Alors que la réduction du risque est une stratégie de gestion des risques, cela ne signifie pas de réduire les risques.

I.4. Notion de la qualité

La qualité est un caractère primordial de toute industrie. Selon les grandes organisations de réglementations qui s'appuient sur le concept de la satisfaction du client, plusieurs définitions sont attribuées :

L'organisation internationale de normalisation, a proposé la définition de la qualité :

- Selon la norme **ISO 9000:2015** : « L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences ». [2]
- Selon la norme **ISO 9001:2015** : « La qualité des produits et services des organismes « est déterminée non seulement par la capacité à satisfaire un client particulier, mais aussi par l'impact prévu et imprévu sur d'autres parties intéressées ». [6]

Selon l'Association Française de Normalisation (AFNOR) : « Un produit ou service de qualité est un produit dont les caractéristiques lui permettent de satisfaire les besoins exprimés ou implicites des consommateurs ». [7]

Dans chaque entreprise pharmaceutique, l'équipe de département Assurance Qualité (AQ) veille au respect d'un niveau élevé de qualité. L'AQ a pour objectif de garantir qu'un produit répond aux exigences présentes dans les référentiels et que l'entreprise s'appuie sur une politique qualité clairement définie.

I.5. Management de la qualité

I.5.1. Définition

D'après les Bonnes Pratiques de Fabrication (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 mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés ». [8]

Selon l'ISO 9000:2015 : « 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 ». [2]

L'industrie pharmaceutique exige le management de la qualité, qui définit l'ensemble des actions préalables et systématiques, nécessaires pour s'assurer que la qualité est planifiée, obtenue et maintenue dans le but de protection du patient.

I.5.2. Principes du management de la qualité

La norme ISO 9001 :2015 définit les principes de management de la qualité qui permettent de structurer l'approche management qualité au sein de l'entreprise, qui sont les suivants : [6]

- Orientation client.
- Leadership.
- Implication du personnel.
- Approche processus.
- Amélioration.
- Prise de décision fondée sur des preuves.
- Management des relations avec les parties intéressées.

D'après ces principes, la notion du système management qualité est large et implique l'ensemble des personnes qui sont inclus, avant la réception des matières premières ou des produits qui s'articule autour de la relation avec les fournisseurs jusqu'à la satisfaction du client.

I.5.3. Assurance qualité

I.5.3.1. Définition

« Partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité ». [2]

Selon le guide BPF c'est : « L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus ». [8]

I.5.3.2. Roue de Deming ou Amélioration continue : Méthode PDCA

« Plan-Do-Check-Act »

La roue de Deming également appelée la méthode PDCA (Plan, Do, Check, Act) est un véritable moteur de progrès dans les entreprises. Elle est composée de quatre étapes successives soutenues par le Système de Management de la Qualité (SMQ). Sa mise en œuvre permet d'améliorer les résultats d'une entreprise, d'un processus ou d'une activité, donc la fabrication d'un produit et la prestation d'un service de qualité.

Les étapes de la méthode PDCA sont : [6]

- ❖ **Plan (Planifier)** : établir les objectifs du système, ses processus ainsi que les ressources nécessaires pour fournir des résultats correspondant aux exigences des clients et aux politiques de l'organisme, et identifier et traiter les risques et opportunités;
- ❖ **Do (Réaliser)** : mettre en œuvre ce qui a été planifié;
- ❖ **Check (Vérifier)** : surveiller et (le cas échéant) mesurer les processus et les produits et services obtenus par rapport aux politiques, objectifs, exigences et activités planifiées, et rendre compte des résultats;
- ❖ **Act (Agir)** : entreprendre les actions pour améliorer les performances, en tant que de besoin.

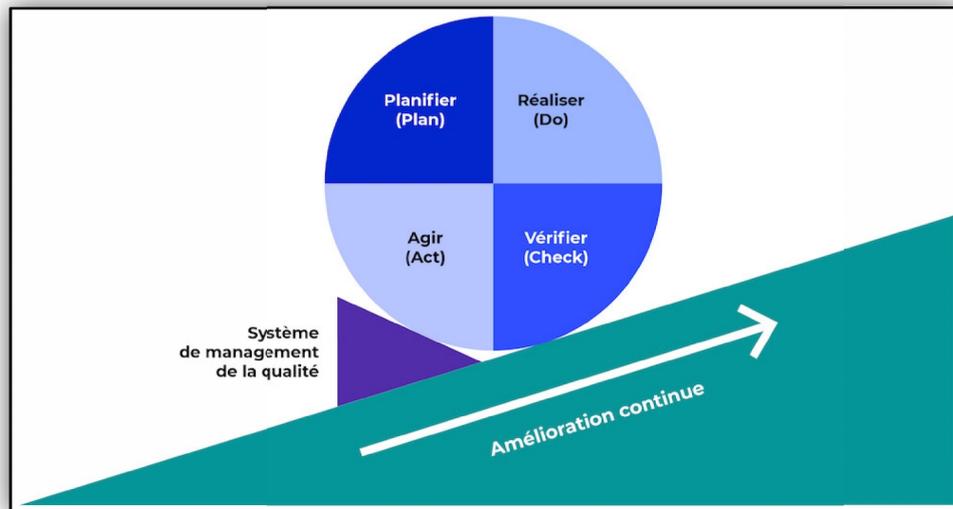


Figure 01 : La roue de Deming. [9]

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. [6]

I.5.4. QMS (Quality Management System)

I.5.4.1. Définition

Le Système management qualité, est la mise en œuvre des objectifs et de la politique qualité, afin de maîtriser et d'améliorer les processus de l'entreprise. Il s'agit d'un système de management qui permet d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité. ce qui entraîne une amélioration des résultats et des performances.

I.5.4.2. Objectifs

Les objectifs du Système management qualité sont :

- Fournir un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences réglementaires c'est-à-dire augmenter la satisfaction.
- Assurer la qualité des produits.

Cela nécessite l'engagement formel de la direction ainsi que du personnel de l'entreprise, en établissant des relations mutuelles bénéfiques avec les clients ainsi que les autres parties intéressées (fournisseurs, partenaires, actionnaires, institutions,...).

I.6. Management du risque qualité

I.6.1. Définition

Selon l'ICH Q9 : International Conference on Harmonization Quality, la gestion du risque qualité est : « un processus systématique d'évaluation, de maîtrise/contrôle, de communication et de surveillance des risques qualité du médicament tout au long de son cycle de vie ». [10]

La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Elle peut fournir une approche proactive pour identifier, évaluer et pour contrôler des risques potentiels de qualité tout au long du cycle de vie du produit.

I.6.2. Appréciation du risque

C'est un enchaînement d'étapes qui consistent à identifier le danger puis l'analyser en utilisant les meilleures informations et connaissances disponibles.

I.6.2.1. Identification du risque

L'étude de risque qualité commence par l'identification du risque qui doit répondre à la question « Qu'est-ce qui peut mal se passer ? ». Cela consiste à décrire et lister de façon très précise les incertitudes pouvant avoir une incidence sur un ou plusieurs objectifs.

C'est une tâche assez complexe car la nature du risque est difficile à prévoir ce qui convient à bien maîtriser tous les processus et les activités de l'entreprise, et à utiliser toutes les données disponibles. La fiabilité des données utilisées lors de cette étape constitue une base solide afin de mener à bien la suite du processus de gestion du risque.

I.6.2.2. Analyse du risque

Après avoir identifié le risque on doit l'estimer en répondant à la question « est-il possible que cela arrive souvent, et si oui, est-ce détectable ? ».

C'est un processus qualitatif et quantitatif qui relie la probabilité d'occurrence à la gravité. Dans certains outils de gestion de risque la détectabilité du danger intervient aussi comme facteur d'estimation du risque.

Le concept d'analyse du risque peut être divisé en deux approches : [11]

- **Approche déterministe** : utilisée le plus souvent dans les processus à haut risque, elle consiste à évaluer les dysfonctionnements en recherchant les scénarios à pire cas possible, ainsi que leurs conséquences, vu leurs très faible probabilité d'occurrence ces scénarios ne sont pas les plus représentatifs.
- **Approche probabiliste** : consiste à calculer les probabilités associées à la survenance d'un événement faisant partie du processus de réalisation d'un scénario à risque donné ainsi que ses conséquences, ces résultats sont comparés à des critères d'acceptabilité.

I.6.2.3. Évaluation du risque

C'est la réponse à la question « quelles conséquences cela aurait-il, quelle criticité ? ». Le résultat de cette estimation peut être interpréter qualitativement et/ou quantitativement.

Dans le cas où le risque est évalué qualitativement une classification à trois niveaux « Faible, Moyen, Elevé » en fonction de la probabilité d'occurrence et la gravité du risque.

Dans le cas où le risque est évalué quantitativement, il sera caractérisé par des scores en fonction de la gravité et de la probabilité de la survenue du risque.

Connaître le niveau de risque permet de hiérarchiser et prioriser les actions d'amélioration à mettre en place lors de l'étape de maîtrise du risque.

I.6.3. Maîtrise du risque

Autrement dit « Risk control ». Après avoir apprécié le risque deux cas en fonction du niveau d'acceptation du risque : [12]

- **L'acceptation du risque** : s'il est inférieur au niveau acceptable défini, alors il pourra être accepté tel quel tant qu'il n'affecte pas la qualité du médicament et la santé du patient.
- **L'élimination ou la réduction du risque** : s'il dépasse le niveau acceptable grâce à la mise en place de différentes actions de correction et de prévention afin de diminuer la gravité et/ou la probabilité et/ou d'augmenter détectabilité.

I.6.4. Revue du risque

Le « risk review » est une revue et un suivi périodique des résultats du processus de gestion des risques indispensable afin de prendre en considération les nouvelles connaissances et expériences acquises et évaluer l'efficacité des actions mises en place. En outre, les nouvelles connaissances et informations acquises en relation avec le risque doivent être prises en considération afin de corriger, le cas échéant, la décision précédente d'acceptation ou de réduction du risque. [13]

L'entreprise doit rester vigilante à ce que les actions correctives et préventives mises en place ne génèrent pas de nouveaux risques, ou n'augmentent pas l'importance d'autres risques existants.

I.7. Guides applicables dans le management des risques

I.7.1. ICH (International Council for Harmonisation)

I.7.1.1. Définition

L'ICH constitue 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. Ces règles peuvent aussi s'appliquer aux pays et organisations ayant le rang d'observateurs comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Australie, la Chine, le Brésil, et la Russie.

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 pour 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. [14]

I.7.1.2. Guidelines : Lignes directrices

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 guidelines : [14]

- **ICH Q (qualité)** : International Conference on Harmonization Quality, qui a produit les directives de qualité pour assurer une approche plus flexible de la qualité pharmaceutique basée sur la gestion des risques
- **ICH S (sécurité)** : International Conference on Harmonization Security, qui a produit les directives de sécurité pour découvrir les risques potentiels tels que la cancérogénicité, la génotoxicité et la reprotoxicité.
- **ICH E (efficacité)** : International Conference on Harmonization Efficacy, qui a produit les directives d'efficacité concernant la conception, la conduite, la sécurité et les études cliniques.
- **ICH M (multidisciplinaire)** : International Conference on Harmonization Multidisciplinary, comprend la terminologie médicale de l'ICH, le document technique commun (CTD) et le développement de normes électroniques pour le transfert d'informations réglementaires.

I.4.1.3. ICH Q9

La Conférence Internationale pour l'Harmonisation, ou ICH, a élaboré en 2005 la première version de l'ICH Q9 : « Quality Risk Management » ou « Gestion du risque qualité » relative à la gestion des risques au sein des industries pharmaceutiques. [8]

Il explique les principes de la gestion du risque qualité, le processus général de gestion du risque qualité. Il décrit le management d'une approche systématique de la gestion des risques qualité en proposant une méthode et des outils ainsi, l'intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie pharmaceutique.

Les deux principes fondamentaux de la gestion du risque qualité sont : [15]

- L'évaluation du risque qualité doit se baser sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients.
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

D'un point de vue industriel, la mise en place d'une démarche de management du risque qualité peut s'avérer nettement bénéfique si elle est correctement appliquée. La maîtrise du risque qualité permet de garantir la qualité du médicament au patient en fournissant un moyen proactif d'identifier et de contrôler les potentiels défauts de qualité à chaque étape de la vie du médicament.

I.7.2. ISO (International Organization for Standardization)

ISO a pour traduction française organisation internationale de normalisation. Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principale est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles.

Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant au secteur industriel technique et économique.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000, ISO 9001. Tandis que l'ISO31000 traite le management du risque.

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

I.7.2.1. ISO 9000 : 2015 « Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire »

La présente Norme internationale fournit les concepts fondamentaux, les principes et le vocabulaire des systèmes de management de la qualité (SMQ) et sert de base aux autres

normes relatives aux systèmes de management de la qualité. La présente Norme internationale est destinée à aider l'utilisateur à comprendre les concepts fondamentaux, les principes et le vocabulaire du management de la qualité afin de pouvoir mettre en œuvre, de manière efficace et efficiente, un SMQ et de créer de la valeur à partir d'autres normes de système de management.

La présente Norme internationale propose un SMQ bien défini, fondé sur un cadre intégrant des concepts fondamentaux, des principes, des processus et des ressources établis en matière de qualité afin d'aider les organismes à atteindre leurs objectifs. Elle s'applique à tous les organismes quels que soient leur taille, leur complexité ou leur modèle d'entreprise. Elle vise à accroître la sensibilisation de la direction de l'organisme sur ses obligations et son engagement à répondre aux besoins et aux attentes de ses clients et des parties intéressées et à les satisfaire avec ses produits et services. [2]

1.7.2.2. ISO 9001 : 2015 « Systèmes de management de la qualité - Exigences »

Spécifie les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme : [6]

- doit démontrer son aptitude à fournir constamment des produits et des services conformes aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables.
- vise à accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système, y compris les processus pour l'amélioration du système et l'assurance de la conformité aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables.

Toutes les exigences de l'ISO 9001 : 2015 sont génériques et prévues pour s'appliquer à tout organisme, quels que soient son type ou sa taille, ou les produits et services qu'il fournit. [6]

1.7.2.3. ISO 31000 : 2018 « Management du risque - Lignes directrices »

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. Elle s'adresse aussi aux 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. [3]

ISO 31000 ne se prête pas à des fins de certification. Elle donne des orientations pour les programmes d'audit internes ou externes. Les organisations qui l'utilisent peuvent évaluer leurs pratiques en matière de management du risque au regard d'un référentiel reconnu au niveau international, qui offre des principes rigoureux pour un management et une gouvernance efficace.

I.7.3. BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant 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 ». [16]

Elles sont un élément clef de l'assurance qualité car elles permettent de garantir que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptés à leur emploi. Elles portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle qualité de produit.

Les BPF sont composées de 3 parties : [8]

- Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.
- Les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.
- Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.

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'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (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.

I.7.4. EMA (European Medicines Agency)

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

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 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.

CHAPITRE I : DEFINITIONS ET GENERALITES DE LA GESTION DU RISQUE

Les principales missions de l'EMA sont menées en collaboration avec les agences nationales. Elles consistent à : [17]

- 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 ». [18]

Cette ligne directrice permet l'élaboration d'une approche basée sur les données pharmacologiques et toxicologiques disponibles de chaque principe actif afin de déterminer des valeurs limites qui pourront être utilisées comme outils d'identification du risque et donc contribuer à la lutte contre la contamination croisée.

CHAPITRE II :
CONTAMINATIONS CROISEES
ET ENJEUX

II.1.Définition de la contamination

Selon les BPF, la contamination est « la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs ». [8]

Cette contamination peut provenir au cours de la production, de l'échantillonnage, du conditionnement, du stockage ou du transport.

II.2.Différents types de contaminations

Tout au long de sa vie, le médicament est exposé à plusieurs sources de contamination. La contamination doit être maîtrisée par des moyens de lutte afin de mettre sur le marché un produit conforme aux exigences réglementaires.

II.2.1. Contamination particulaire

Le terme « contamination particulière » désigne les substances inertes invisibles à l'œil nu qui ne contribuent pas à la composition du médicament. Cela inclut à la fois les particules inertes (telles que les fibres de l'habillement, des particules de matières premières et d'équipements), ainsi que les particules biologiques (peau, phanères, débris...). Les contaminants dans ce cas sont principalement transportés par l'air ambiant.

II.2.2. Contamination microbiologique

Aussi connu sous le nom de bio-contamination, elle résulte de micro-organismes vivants tels que les bactéries, les moisissures et les levures, les virus qui trouvent des conditions favorables (apport nutritif, pH, humidité, température) dans le milieu industriel. Ils se développent rapidement et se multiplient pour coloniser les surfaces.

Cette contamination peut provenir de l'environnement, du personnel, d'équipements de fabrication mal nettoyés et stérilisés.

Ces micro-organismes peuvent être détectés et quantifiés à l'aide des techniques microbiologiques sur les matières premières, les produits finis ou les échantillons récupérés sur les surfaces des équipements au cours du programme de validation des procédés de nettoyage.

II.2.3. Contamination chimique

La contamination chimique est liée à des composants de nature chimiquement, tels que les substances actives, les excipients, les produits de dégradation des agents de nettoyage.

La majorité des contaminations chimiques ont pour origine une contamination croisée, qui est le problème critique le plus redouté par les industriels parce qu'elle nuit à la qualité des produits.

II.2.4. Contamination croisée

La contamination croisée « cross contamination » ou « mix-up » en anglais, est le transfert des contaminants par un produit vers un autre par un ou plusieurs vecteurs, tels que les mains des opérateurs, l'eau, les surfaces contaminées. Elle peut être produite tout au long du cycle de vie industriel d'un médicament de la réception des matières premières, passant par les différentes étapes de fabrication jusqu'au conditionnement.

Le 5ème chapitre du guide des bonnes pratiques de fabrication, définit la contamination croisée comme « la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit ». [8]

II.3. Sources et vecteurs de la contamination croisée

En utilisant la méthode 5M, il est possible de résumer les sources et les vecteurs de la contamination. Cette méthode est fréquemment utilisée dans l'industrie pour résoudre les problèmes en identifiant les roots causes ou les causes profondes et en proposant des solutions afin d'éviter la récurrence des problèmes.

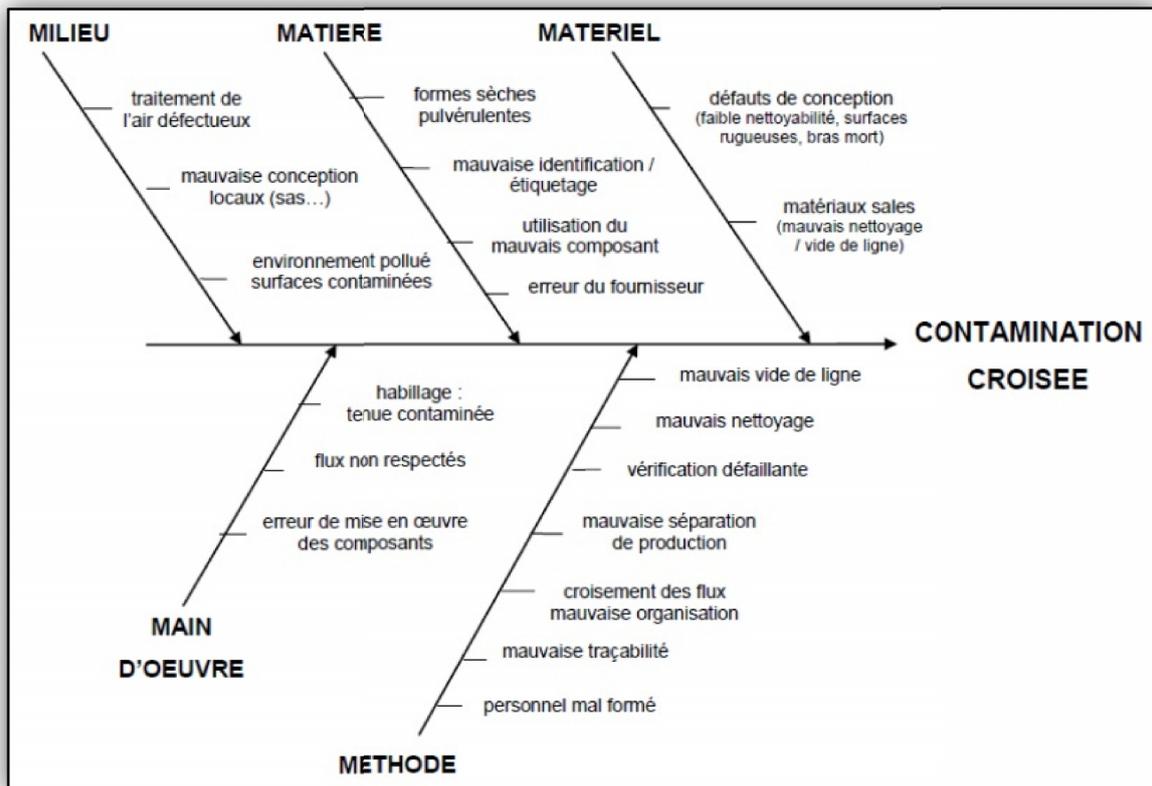


Figure 02 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. [19]

➤ Milieu

Le risque principal de contamination croisée par l'environnement est l'air ambiant, qui peut véhiculer des poussières, gaz, aérosols ou organismes à partir des matières premières et produits en cours de fabrication.

➤ Matière

Les matières utilisées pour la fabrication des médicaments peuvent être une source de contamination :

- Matières premières (substances actives/ excipients).
- Produits semi-finis.
- Articles de conditionnement primaires (ampoules, blisters) ou secondaires (boîtes, notices).
- Produits de nettoyage.
- Les fluides utilisés lors du procédé de fabrication du médicament ou lors du procédé de nettoyage après fabrication : ce sont principalement l'eau (purifiée ou non) peut apporter des contaminants dans l'équipement, les gaz ou encore l'air comprimé.

➤ Matériel

Cela concerne les équipements de fabrication : un nettoyage et/ou désinfection inefficace de ce matériel peut engendrer une contamination. Ce matériel peut s'altérer s'il est mal utilisé entraînant des usures et pouvant émettre des particules.

Le matériel de nettoyage et de désinfection (lingettes, brosses,...) doit être compatible avec les équipements de production pour éviter toute altération lors du nettoyage.

➤ Mains d'œuvre

Le personnel et les visiteurs peuvent être une source majeure de contamination.

En effet, une personne émet un nombre de particules peut varier d'environ 100 000 particules par minute au repos et jusqu'à 30 millions en forte activité.

➤ Méthodes

La gestion des flux des matières et du personnel, des conditions de stockage peuvent être une source de contamination croisée en cas de non-contrôle (absence et/ou inefficacité de l'organisation) des flux de production ou d'absence et/ou inefficacité de formation des opérateurs.

II.4. Conséquences d'une contamination croisée sur la santé publique et sur l'entreprise

Lorsqu'un médicament est libéré dans son circuit de distribution, les conséquences sanitaires d'une contamination croisée peuvent survenir. Pour le patient, un médicament doit garantir qualité, sécurité et efficacité. La contamination croisée entraîne un changement du niveau de

qualité du produit et donc provoque des erreurs thérapeutiques qu'ils ont un impact sur la sécurité du patient et peuvent aller jusqu'à la mort.

En fonction de la gravité des conséquences, l'industrie doit le signaler à l'ANSM. Lorsqu'un médicament est sur le marché et qu'il a subi une contamination croisée, l'industrie pharmaceutique, en accord avec l'agence du médicament, retire immédiatement le lot du marché pour éviter que le risque ne se propage à grande échelle.

Plus une erreur arrive au terme du processus, plus elle coûte cher. A l'inverse, une détection précoce réduit le coût de la non-qualité. Donc l'entreprise met en place des contrôles à chaque étape de la vie du médicament pour détecter toute anomalie.

II.5. Maîtrise curative de la contamination croisée : Le nettoyage

II.5.1. Définition

Dans l'industrie pharmaceutique, l'élément clé de la lutte contre la contamination est le nettoyage, qui est considéré comme l'ensemble des processus qui visent à éliminer toutes traces de contaminants ou d'éléments de souillures ou salissures (d'origine particulaire, chimique ou microbiologique), généralement visibles sur une surface afin de maîtriser du mieux possible le risque de contamination croisée.

Selon la définition de l'ISO 19227:2018 le nettoyage est «l'élimination des contaminants présents sur un article jusqu'à un niveau nécessaire pour le traitement ultérieur ou pour l'usage prévu ». [20]

Afin de garantir un nettoyage efficace, il est très important de prendre en compte le type de souillures et de contaminants (chimique, microbiologique ou particulaire) à éliminer pour conditionner le choix des produits détergents car ils n'ont pas les mêmes activités.

IL faut également prendre en considération :

- La taille des souillures : les plus petites sont les plus difficiles à éliminer car elles possèdent une meilleure adhérence à la surface par rapport aux plus grosses.
- Le délai de l'opération de nettoyage après la production : plus le nettoyage intervient dans un délai important plus la souillure est difficile à éliminer, donc l'équipement sera difficile à nettoyer.
- Le type de la texture des surfaces : plus la surface est rugueuse, plus les souillures seront difficiles à éliminer car le risque d'incrustation sera plus élevé.

II.5.2. Méthodes de nettoyage

II.5.2.1. Nettoyage manuel

Le nettoyage manuel consiste en une élimination des résidus par une action mécanique (à l'aide des outils variés tels que les brosses mécaniques, le nettoyeur à haute pression, les

appareils à ultrasons, lingettes, brosses, pistolets et flexibles, etc...) couplée ou non à l'action chimique des produits (les détergents et les désinfectants).

Il est réalisé dans une centrale de laverie par un opérateur de production formé et habilité à réaliser le nettoyage, à l'aide des outils adaptés suivant un protocole établie et validé, après le démontage des équipements difficilement nettoyables en raison de nombreux points de rétentions : il s'agit par exemples de raccords coudés, de petites vannes, de carters de filtrations, de tamis, de louches, de pompes mobiles de transfert, de petites cuves de pré-mélanges, ..., etc.

Ce mode de nettoyage est très intéressant pour les petites pièces ou les zones critiques du matériel difficiles à nettoyer qui ne seraient pas accessibles par d'autres types de nettoyage. L'un des principaux inconvénients est le manque de reproductibilité car elle dépend des opérateurs.

L'efficacité de ce type de nettoyage est assurée par le respect du mode opératoire établi dans les procédures de nettoyage où sont décrits la concentration de détergent, température de l'eau de dilution et de la solution de lavage, durée de nettoyage.

La plupart des méthodes de nettoyage manuel passe par l'ordre suivant :

❖ **Dépoussiérage**

Il peut être effectué par aspiration, essuyage (à sec ou humide) ou par soufflage (réseau de gaz sous pression).

Le dépoussiérage permet d'améliorer la reproductibilité des étapes suivantes de la procédure de nettoyage.

❖ **Lavage par un détergent (détergence)**

Correspond à une dissolution des particules résiduelles dans la solution de nettoyage. Il est obligatoire d'utiliser un détergent approprié à une concentration déterminée.

❖ **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.

❖ **Rinçage par l'eau**

Il se fait généralement par de l'eau purifiée, il est préférable d'effectuer plusieurs rinçages successifs afin d'éliminer totalement tous les résidus non éliminés en une seule étape.

❖ **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 (produits désinfectants qui peuvent être bactéricides, fongicides et virucides ou bactériostatiques et fongistatiques).

❖ 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.

II.5.2.2. Nettoyage semi-automatique

Le nettoyage semi-automatique est un système automatisé mais qui nécessite l'intervention de l'opérateur pour sa manipulation et son fonctionnement. C'est un enchaînement d'opérations manuelles et automatiques qui ont pour but de nettoyer l'équipement.

L'intervention humaine est limitée dans ce type de nettoyage à quelques opérations non réalisables automatiquement comme la préparation de la solution détergente à la bonne concentration, le nettoyage de certaines pièces, démontage partiel pour la mise en place de système de lavage, pré-rinçage manuel. Ce nettoyage permet de limiter l'intervention de l'opérateur en premier lieu ce qui augmente la reproductibilité d'un autre côté.

II.5.2.3. Nettoyage automatique

Ce type de nettoyage s'effectue de manière totalement automatique, il consiste à nettoyer un équipement, sans démontage préalable : on parle alors de « nettoyage en place » (NEP) ou « cleaning in place » (CIP) en anglais. Le nettoyage en place s'effectue par le biais d'installations de lavage telles que des buses de lavage installées directement dans l'équipement.

L'opérateur n'intervient pas dans le nettoyage, il est seulement présent pour superviser le bon déroulement du nettoyage et vérifie les données enregistrées.

II.5.3. Les principes du nettoyage

Il existe des principes à respecter pour garantir la bonne efficacité du procédé de nettoyage. Ces principes sont exposés ci-dessous :

- 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).
- La compatibilité des détergents avec les matériaux à nettoyer.
- Les résidus et les souillures doivent être éliminés par le procédé de nettoyage : confirmer par les résultats de contrôle qualité des surfaces.

- Le procédé de nettoyage doit éliminer plus de contamination qu'il n'en engendre : vérifier les relargages lors d'utilisation du matériel de nettoyage.
- Le nettoyage ne doit pas être un vecteur de contamination par transfert de contaminants d'une zone vers une autre : à vérifier sur terrain lors du nettoyage de l'équipement. Donc la décontamination d'un équipement ou d'une zone ne doit pas entraîner la contamination d'un 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 : à vérifier sur terrain lors du nettoyage.
- Le procédé de nettoyage doit être effectué par des opérateurs formés. L'opérateur chargé du nettoyage est tenu de respecter le mode opératoire : vérifier la formation des opérateurs par rapport aux Standard Operating Procedures (SOP) de nettoyage.
- Les équipements doivent être qualifiés : nettoyage en place.
- Lors des opérations de nettoyage, les règles de sécurité lors des opérations de nettoyage doivent être respectées afin de limiter les risques pour les opérateurs, les médicaments et l'environnement : fiche des données de sécurité (FDS) des détergents.
- Température de lavage :
 - La nécessité d'utilisation de l'eau chaude.
 - La température d'opération de nettoyage se situe entre 40 et 80 °C.
- Action mécanique :
 - La prise en considération de l'action des frottements, de l'abrasivité des matériaux de nettoyage (lingettes, microfibras), la distance du jet, l'angle d'impact de la solution de lavage sur la surface à nettoyer.
 - La vérification de la présence des buses de lavage au niveau de l'équipement et l'angle d'impact entre la solution de nettoyage et la surface pendant le nettoyage automatique.
 - Les opérateurs doivent être formés pour s'assurer de la réussite des opérations de nettoyage en ce qui concerne l'application de la force de frottement (force physique) pendant le nettoyage manuel.
- Action chimique:
 - La concentration et les propriétés physico-chimiques des détergents utilisés doivent être adaptés au type de salissures et à la surface à nettoyer.

- La prise en compte de la solubilité des souillures dans l'eau et dans la solution de nettoyage.
- Temps de contact : La nécessité de respecter le temps de contact entre la surface à nettoyer et le produit détergent, pour que le nettoyage soit efficace : la durée de nettoyage importante peut provoquer une corrosion.

II.5.4. Les paramètres influençant le nettoyage :

Le nettoyage est la résultante de l'interférence de quatre facteurs qui sont la clé d'un nettoyage réussi et qui permettent d'obtenir un équipement visuellement propre répondant aux limites fixées pour les résidus de principe actif, agent de nettoyage et en termes de contamination microbienne.

L'efficacité du nettoyage dépend de l'équilibre qui représente la règle de Température Action Concentration Temps (T.A.C.T) des quatre facteurs clés réunis dans le cercle de Sinner (Figure 03). Toute modification de ces quatre paramètres influence la vitesse de nettoyage. Car ils sont interdépendants et sont la clé d'un nettoyage réussi.

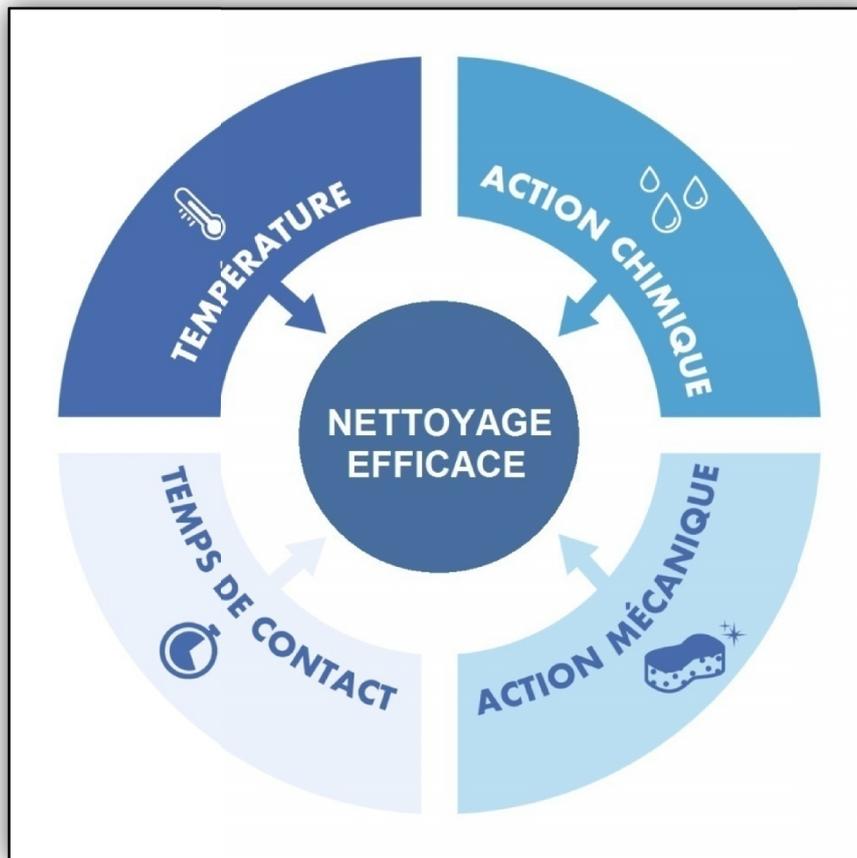


Figure 03 : Cercle de Sinner. [21]

II.5.4.1. Température de lavage (T)

La température joue un rôle très important au cours de nettoyage. Elle permet une accélération ou un ralentissement de l'effet nettoyant de certains principes actifs et une pénétration des tensioactifs. Elle agit aussi sur les salissures en favorisant leur détachement des supports.

L'augmentation de la température a pour conséquence une augmentation de la vitesse de réaction. Donc elle permet de :

- Abaisser la tension superficielle en améliorant l'adsorption des tensioactifs sur les 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.

Il est indispensable de déterminer la température de lavage recommandée par le fabricant afin d'optimiser l'efficacité du détergent et de permettre une bonne élimination des salissures.

II.5.4.2. Action mécanique (A)

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, et pour créer les forces nécessaires à l'arrachage des souillures.

Les types de nettoyage mécanique :

- Le nettoyage automatique : l'action mécanique est apportée par les buses de lavage au niveau de l'équipement selon le débit et la pression d'envoi de la solution de lavage, la taille des buses et de l'équipement à nettoyer ainsi que l'angle d'impact entre la solution de nettoyage et la surface et aussi le dimensionnement et le positionnement de ces buses.
- Le nettoyage manuel : l'action mécanique dépend de la force de frottement et de l'implication apportées par l'opérateur : force physique, d'où la nécessité de programmer des formations convenables aux opérateurs pour s'assurer de la réussite des opérations de nettoyage.

II.5.4.3. Action chimique (C)

L'efficacité d'un nettoyage est influencée par l'action chimique des produits de nettoyage utilisés. L'action chimique d'un produit de nettoyage est dépendante de :

- Sa nature / propriétés physico-chimiques : doit être adaptée au type de salissure et à l'équipement c'est à dire la surface à nettoyer.
- Sa concentration : au-dessus d'une certaine concentration des difficultés de rinçage peuvent être observées, des traces de détergent peuvent subsister avec une toxicité pour l'opérateur et l'environnement.

Il est donc très important de choisir un détergent adéquat et d'optimiser la concentration d'utilisation afin d'assurer une bonne élimination des traces de souillures et d'obtenir une très bonne efficacité de nettoyage tout en maîtrisant les couts car les produits de nettoyage peuvent être parfois très chers.

II.5.4.4. Temps (T)

Le temps de contact entre la surface à nettoyer et la solution de nettoyage est un paramètre critique pour que le nettoyage soit efficace. Il permet au détergent de réagir avec les salissures afin de pouvoir les déloger pendant le nettoyage, ainsi que la durée de l'action mécanique, sont majeures pour un nettoyage correct et reproductible.

Dans certains cas, la durée de nettoyage élevée 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.

II.5.5. Cadre réglementaire du procédé de nettoyage

Le nettoyage occupe une place dans les textes réglementaires, afin de réduire le risque de contaminations, en particulier les contaminations croisées.

II.5.5.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

II.5.5.1.1. Chapitre 3 : Locaux et matériel

Dans ce chapitre, il est mentionné que les locaux et le matériel : « 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 ». [8]

❖ Locaux

Le sous 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 ». [8]

Le sous chapitre 3.14, indique qu' : « 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 ». [8]

C'est-à-dire que le nettoyage et la désinfection doivent respecter le support, et le support en retour doit permettre un nettoyage et une désinfection efficaces et la disposition des locaux qui ne permet pas un nettoyage efficace pourra être fortement pénalisé lors d'un audit.

❖ Matériel

Selon le sous 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 ». [8]

On retrouve aussi le sous chapitre 3.37 : « le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination ». [8]

Il faut donc prendre en considération l'aptitude de l'équipement à être nettoyé dès sa conception et de ne pas utiliser n'importe quel produit ou outil de nettoyage.

II.5.5.1.2. Chapitre 4 : Documentation

L'application de bonnes pratiques documentaires constitue un élément essentiel pour contrôler, surveiller et enregistrer toutes les activités qui influent sur les aspects de la qualité des médicaments. Parmi ces activités on a le nettoyage.

Il est cité dans le sous chapitre 4.18 que : « les instructions de fabrication doivent comporter 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) ». [8]

Le sous 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 ». [8]

Le sous chapitre 4.31 indique que : « 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 ». [8]

Cela confirme l'importance de nettoyage, qui est considéré comme une opération critique de production.

II.5.5.2. FDA- cGMP

Selon les règlements de Current Good Manufacturing Practices (cGMP) : « l'équipement doit être qualifié, calibré, nettoyé et maintenu. Pour prévenir les contaminations croisées ». [22]

CHAPITRE II : CONTAMINATIONS CROISEES ET ENJEUX

Food And Drug Administration (FDA) s'intéresse aux problèmes de contamination dus à des nettoyages insuffisants ou à une maintenance défailante des équipements ou des installations, afin de prévenir les risques de contamination croisée.

CHAPITRE III :
METHODES DE LA GESTION
DU RISQUE QUALITE

Introduction

Quel que soit le type et l'activité de l'entreprise, la démarche qualité exige des méthodes adaptées à tout organisme qui cherche la conformité aux exigences, dont certains sont cités par l'ICH Q9, tels que l'AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité), le HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point : étude des risques et la maîtrise des points critiques), HAZOP (Hazard and Operability analysis : analyse de risques et de sécurité de fonctionnement), AdF (Arbre de défaillances), APR (Analyse préliminaire des risques) et d'autres. Employées dans le domaine de l'industrie : l'agroalimentaire, l'automobile, l'aéronautique et pharmaceutique.

La gestion des risques doit faire une partie centrale de la gestion stratégique de toute entreprise, à cause de son exposition à un grand nombre de risques. Ce qui augmente la probabilité que les objectifs soient atteints avec succès.

III.1. AMDE (Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets)

L'AMDE est une méthode permettant d'évaluer les principaux modes de défaillance des processus d'entreprise, leurs causes et leur impact sur les résultats et/ou la performance des produits, afin d'éviter la survenance de ces défaillances ou d'atténuer leurs effets.

L'objectif de cette technique est de prévenir les problèmes coûteux, d'améliorer la qualité des produits et d'augmenter la satisfaction des clients.

III.2. AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité)

III.2.1. Historique

L'AMDEC un des outils de l'amélioration continue qui a été créée au Etats-Unis par la société de Mc Donnell Douglas en 1966. [23]

Cette méthode a été utilisée pour la première fois pendant les années 1950 dans le traitement des risques potentiels inhérents aux activités de l'industrie aérospatiale et militaire américaine, pour identifier les caractéristiques de sécurité.

Elle a été progressivement adaptée à un grand nombre d'activités à risque (nucléaire civile, aéronautique, spatial, grands travaux, etc.) puis a été intégrée dans les projets industriels.

CHAPITRE III : METHODES DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE

Tableau 01 : Historique de l'AMDEC. [24]

Années 1950 :	La méthode FMECA (Failure Modes, Effects and Criticality Analysis) est introduite aux États-Unis dans le domaine des armes nucléaires.
Années 1960 :	Cette méthode est mise en application en France sous le nom d'AMDEC pour les programmes spatiaux et aéronautiques.
Années 1970 :	Son application est étendue aux domaines du nucléaire civil, des transports terrestres et des grands travaux.
Années 1980 :	L'AMDEC est appliquée aux industries de produits et de biens d'équipement de production.

III.2.2. Définition

L'AMDEC est connue sous le sigle FMECA (Failure Modes Effects and Criticality Analysis). C'est un outil utilisé fréquemment dans l'industrie pharmaceutique spécialement en contamination croisée, dans la démarche qualité et dans le cadre de la sûreté de fonctionnement, permettant de : [25]

- ✓ Evaluer et d'analyser les différents modes de défaillance des procédés les plus critiques ainsi que leurs causes et effets, grâce à un système de cotation.
- ✓ Prévenir et diminuer les risques liés à la sécurité de l'utilisateur, à la non-qualité, à la perte de productivité, ou à l'insatisfaction des clients, par détermination de leur criticité.
- ✓ Mettre en œuvres des actions préventives ou curatives pour les risques non acceptables afin de rendre le risque résiduel acceptable.
- ✓ Détecter les défauts à un stade précoce notamment lors de la conception.
- ✓ Optimiser la fiabilité d'un produit ou d'un processus en prévenant l'apparition des risques.

Cet outil nécessite l'expérience et la compétence de spécialistes du groupe de travail. Ce groupe 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 ». [26]

III.2.3. Principe de l'AMDEC

L'AMDEC est une technique d'analyse basé sur le listage des modes de défaillances et leurs effets lors de la conception d'un produit ou la mise en œuvre d'un processus. Elle complète la première démarche de l'AMDE d'où la lettre finale « C » de la criticité qui est un paramètre

CHAPITRE III : METHODES DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE

essentiel pour compléter la portée de l'analyse de risques en instrument d'aide à la décision. [27]

Cette méthode inclut une étude sur le degré de gravité des conséquences, de leurs fréquences d'apparition et leur détectabilité.

Il est important de connaître les termes suivants, pour comprendre cette méthode :

- ❖ **Défaillance** : arrêt de fonctionnement, perte des performances attendues d'un processus ou d'un équipement.
- ❖ **Mode de défaillance** : la manière dont le système peut s'arrêter de fonctionner, s'écarter des spécifications prévues initialement, fonctionner anormalement (exemple : fuite, déformation,..)
- ❖ **Cause de défaillance** : l'anomalie qui conduit à la défaillance.
- ❖ **Effets de défaillance** : les conséquences subies par l'utilisateur du produit ou équipement.
- ❖ **Criticité** : un moyen de détermination de l'acceptabilité de situation par la combinaison de plusieurs facteurs.

Les quatre questions de base de l'AMDEC :

Tableau 02 : Les quatre questions de base de l'AMDEC. [28]

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

III.2.4. Objectifs de la méthode

L'objectif essentiel de l'AMDEC est, par un travail d'équipe en amont, de prendre les bonnes décisions afin : [29]

- ✓ D'identifier les dysfonctionnements potentiels ou « modes de défaillance » et de les coter pour les hiérarchiser dans le but de :
 - Analyser leurs effets, rechercher leurs causes, évaluer leur criticité.
 - Réduire les risques de défaillances.
 - Trouver des solutions.
- ✓ D'établir les points critiques.

- ✓ De garantir que le produit pendant sa production et son utilisation répondra aux exigences et contraintes.
- ✓ De fiabiliser le processus de production.
- ✓ De réduire le temps d'arrêt des machines et équipements.

III.2.5. Aspects de la méthode AMDEC

III.2.5.1. L'aspect qualitatif

Consiste à : [30]

- ✓ Collecter les défaillances potentielles des fonctions du système étudié.
- ✓ Rechercher et identifier les causes des défaillances.
- ✓ Connaître les effets sur le client, l'utilisateur et l'environnement.

III.2.5.2. L'aspect quantitatif

Consiste à : [30]

- ✓ Estimer le risque associé à la défaillance.
- ✓ Hiérarchiser les modes de défaillance.
- ✓ Identifier les actions correctives et préventives, qui diminuent l'impact sur le client et éliminent complètement les causes des défauts potentiels.

III.2.6. Types d'AMDEC

Il existe plusieurs types d'AMDEC, dont les suivants :

- **L'AMDEC organisation** : s'applique aux différents niveaux d'un système, elle englobe le système de gestion, le système d'information, le système production, le système personnel, le système marketing et le système finance et tous les niveaux de l'organisme.
- **L'AMDEC produit ou l'AMDEC projet** : est utilisée pour étudier en détail la phase de conception du produit ou d'un projet. afin de s'assurer de sa qualité et sa fiabilité et d'analyser l'impact des défaillances du produit sur le client.
- **L'AMDEC processus** : utilisée pour analyser et évaluer la criticité des défaillances du procédé de fabrication afin de garantir un produit de grande qualité du premier coup. [30]
- **L'AMDEC moyen** : appliqué pour identifier les modes de défaillances provoquant un dysfonctionnement des machines, des outils, des équipements et appareils de mesure, des logiciels et des systèmes de transport interne, qui agissent directement sur

CHAPITRE III : METHODES DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE

la productivité de l'entreprise . C'est à dire l'analyse des pannes et l'optimisation de la maintenance.

- **L'AMDEC service** : s'applique pour vérifier que les changements réalisés dans le service correspondent aux attentes des clients et que le processus de réalisation de service n'engendre pas de défaillances. [30]
- **L'AMDEC sécurité** : réalisé pour assurer la sécurité des opérateurs dans les procédés où il existe des risques.

Tous ces types ont la même structure et suivent les mêmes étapes « dans l'industrie pharmaceutique, l'AMDEC est plus fréquemment utilisée pour identifier les risques et les défaillances liés aux procédés de fabrication». [19]

III.2.7. Démarche AMDEC

La démarche AMDEC est illustrée selon la figure suivante :

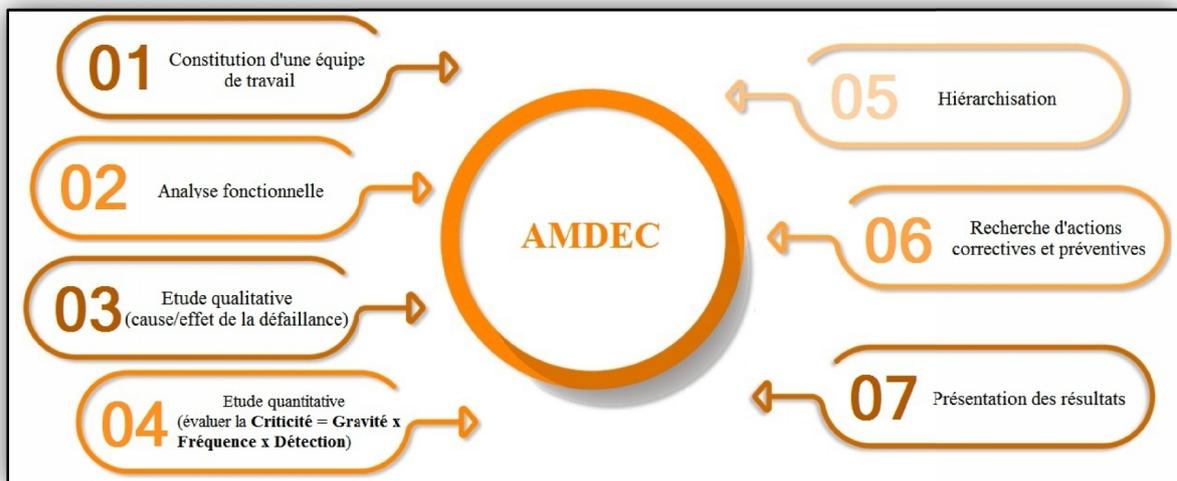


Figure 04 : Démarche AMDEC.

III.2.7.1. Étape 1 : Constitution d'un groupe de travail

Elle constitue un groupe de travail pluridisciplinaire localisé (avec plusieurs personnes, un animateur, en un lieu unique et pendant un temps donné) ou délocalisé (audit par animateur, synthèses, examen critique).

Cette étape consiste à réunir des membres avec des compétences variées pour se lancer dans une démarche constructive. Le groupe est constitué de 4 à 8 individus, issus des différents services de l'entreprise (production, maintenance, qualité), qui connaissent le principe et les objectifs de la méthode AMDEC.

Il est important que tous les acteurs du groupe de travail puissent apporter des informations nécessaires à l'analyse, grâce à leurs connaissances techniques et leurs expériences.

III.2.7.2. Étape 2 : Analyse fonctionnelle

L'analyse fonctionnelle permet de savoir pourquoi et comment fonctionne le système, ainsi qu'il aide à trouver en amont les causes et en aval les effets de chaque mode de défaillance.

La disparition ou la dégradation d'une fonction est une défaillance, donc pour trouver les défaillances potentielles il faut connaître les fonctions. Il s'agit de lister et de mettre en relation toutes les fonctions du produit ou les phases du processus.

Le but de l'analyse fonctionnelle est de déterminer d'une manière assez complète les fonctions principales d'un produit (pour lesquelles le système a été conçu, donc pour satisfaire les besoins de l'utilisateur), les fonctions contraintes (répondent aux interrelations avec le milieu extérieur) et les fonctions élémentaires (assurent les fonctions principales). [30]

III.2.7.3. Étape 3 : Analyse des défaillances : Modes-causes-effets (Etude qualitative)

Cette étape, consiste à identifier toutes les défaillances possibles, à déterminer les modes de défaillances c'est-à-dire la façon dont l'élément ou une fonction manifesterait un écart de ses spécifications, à identifier les effets relatifs à chaque mode de défaillance, à analyser et à trouver les causes les plus probables de défaillances potentielles. [30]

Il est important 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 ». [19]

Les causes sont identifiées de manière exhaustive grâce au diagramme d'Ishikawa qui sera détaillé un peu plus bas.

III.2.7.4. Étape 4 : Analyse de la criticité (Etude quantitative)

La criticité (C) ou même l'indice de Priorité de Risque (IPR), signifie la gravité des conséquences et permet de déterminer le choix des actions correctives et fixe la priorité entre les actions à entreprendre. Plus la criticité est grande et plus le risque lié aux défaillances potentielles est critique du fait qu'il apparaît souvent, qu'il n'est pas détectable et qu'il peut engendrer des conséquences graves. [31]

Dans la pratique on attribue trois notes pour chaque trio cause-mode-effet :

- **Gravité "G"** : la sévérité du risque ou les conséquences sur client/utilisateur.
- **Probabilité "P"** : la fréquence d'apparition/d'occurrence du risque.
- **Détectabilité "D"** : le risque de non détection.

CHAPITRE III : METHODES DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE

L'indice de criticité (C) s'obtient en multipliant ces trois notes précédentes :

La criticité du risque = la gravité X la probabilité X la détectabilité

L'appréciation de ces paramètres est faite par l'attribution d'un score à chaque niveau, sachant que la définition de chaque niveau et score peut changer selon le domaine d'application ou selon le risque identifié.

III.2.7.4.1. Les grilles de cotations

Chaque critère organisé dans des grilles de cotation est évalué selon des notes sur des échelles qui varient en fonction du processus étudié et de l'équipe de travail (le barème de cotation varie de 1 à 4 et de 1 à 10). Plus la note est élevée, plus sa sévérité est grande.

Chaque organisme a ses propres grilles de cotation, c'est à dire qu'il n'existe pas des grilles standards.

III.2.7.4.1.1. Gravité

Il s'agit de l'importance de l'impact de défaillance sur la qualité du produit (au cours de sa production), la productivité des équipements ou même sur la sécurité du patient (en cours de l'utilisation du produit).

Tableau 03 : La gravité du risque. [32]

Score	Indice de gravité
1	Aucun impact
2	Impact très faible
3	Impact possible
4	Impact sérieux
5	Impact très sérieux

III.2.7.4.1.2. Probabilité

C'est la période à laquelle la défaillance est susceptible de se reproduire.

Tableau 04 : La probabilité du risque. [32]

Score	Indice de probabilité d'apparition
1	L'apparition du risque est rare
2	Risque peut apparaitre
3	Apparition possible
4	Risque Souvent observé
5	Risque Très souvent observé

III.2.7.4.1.3. Déteçtabilité

Elle exprime l'efficacité du système permettant de détecter le problème.

Tableau 05 : La déteçtabilité du risque. [32]

Score	Indice de déteçtabilité
5	Impossible à détecter
4	Rarement détecté
3	Détection possible
2	Risque Souvent détecté
1	Risque facilement détecté

III.2.7.5. Étape 5 : Hiérarchisation

La hiérarchisation des risques est essentielle car il existe une grande variété de modes de défaillances. Elle permet de classer les modes de défaillance en fonction de leur criticité afin de déterminer les actions correctives ou préventives.

Un seuil d'acceptabilité est établi sur la base d'une classification d'ordre décroissant de la criticité qui selon les entreprises peut varier entre trois ou quatre catégories.

La mise en œuvre d'activités préventives ou de prévention est nécessaire pour amener les risques à un niveau acceptable pour les modes de défaillance qui relèvent de la catégorie ayant le plus haut indice de criticité. [31]

Le niveau du risque est classé comme « élevé », « modéré » ou « faible » selon les résultats des scores obtenus.

III.2.7.6. Étape 6 : Mise en place des actions correctives/préventives

Afin de prendre en charge les défaillances, des actions correctives ou préventives doivent être programmées après une désignation par le groupe de travail, d'un responsable de la recherche de ces actions.

Ces actions ont pour objectif de diminuer l'indice de criticité par : [30]

- ✓ La réduction de la probabilité d'occurrence (par la modification de la conception du produit ou du processus).
- ✓ La réduction de la probabilité de non-détection (par la modification de la conception du processus ou par la modification du système de contrôle).
- ✓ La réduction de la gravité de l'effet de défaillance (par la modification de la conception).

Des outils tels que : Brainstorming, diagramme de Pareto... etc, pourront être utilisés dans cette étape, qui se seront détaillé un peu plus bas.

La réduction de l'indice de criticité de la défaillance se fait en calculant un nouvel indice de criticité (IPR') inférieur au seuil de criticité, dont : $IPR' < IPR$, cela permettra d'évaluer l'efficacité des actions prises.

❖ Actions correctives et préventives : CAPA (Corrective Actions and Preventive Actions)

➤ Définition

La méthodologie Corrective Actions and Preventive Actions (CAPA) est un moyen qui étudie et résout les problèmes, identifie les causes en prenant une série de mesures. Elle doit permettre l'amélioration du produit et du procédé et améliorer leur compréhension.

Les CAPAs sont issues des investigations sur les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audit et d'inspection et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. [8]

Le niveau d'effort fourni et la documentation de l'investigation doivent être proportionnés au niveau du risque, conformément à la ligne directrice ICH Q9. [8]

Son objectif principal est de déterminer les déviations ou les défaillances, et se concentrer sur les sources et les causes racines, afin d'empêcher la réapparition de la non-conformité du produit ou les problèmes de qualité existants en appliquant une action corrective, alors qu'une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence de la non-conformité.

➤ **Action corrective**

Action entreprise pour éliminer une cause d'une non-conformité, d'un défaut ou tout autre évènement indésirable existant pour empêcher leur renouvellement à l'avenir (récurrence).

Définit par l'**ISO 9000 :2015** comme : « action visant à éliminer la cause d'une non-conformité et à éviter qu'elle ne réapparaisse ». [2]

➤ **Action préventive**

Action entreprise pour éliminer une cause d'une non-conformité, d'un défaut ou tout autre évènement indésirable potentiel pour empêcher et éviter qu'il ne se produise (l'occurrence).

Définit par l'**ISO 9000 :2015** comme : « action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable ». [2]

➤ **Processus**

Il y a 7 étapes de base de CAPA pour : [33]

1. Identification : définir le problème.
2. Évaluation : apprécier l'ampleur et l'impact potentiel.
3. Investigation : identifier la cause profonde du problème.
4. Analyse : effectuer une évaluation approfondie avec documentation.
5. Plan d'action : définir les actions correctives et préventives.
6. Mise en œuvre : exécuter le plan d'action.
7. Suivi : vérifier et évaluer l'efficacité.

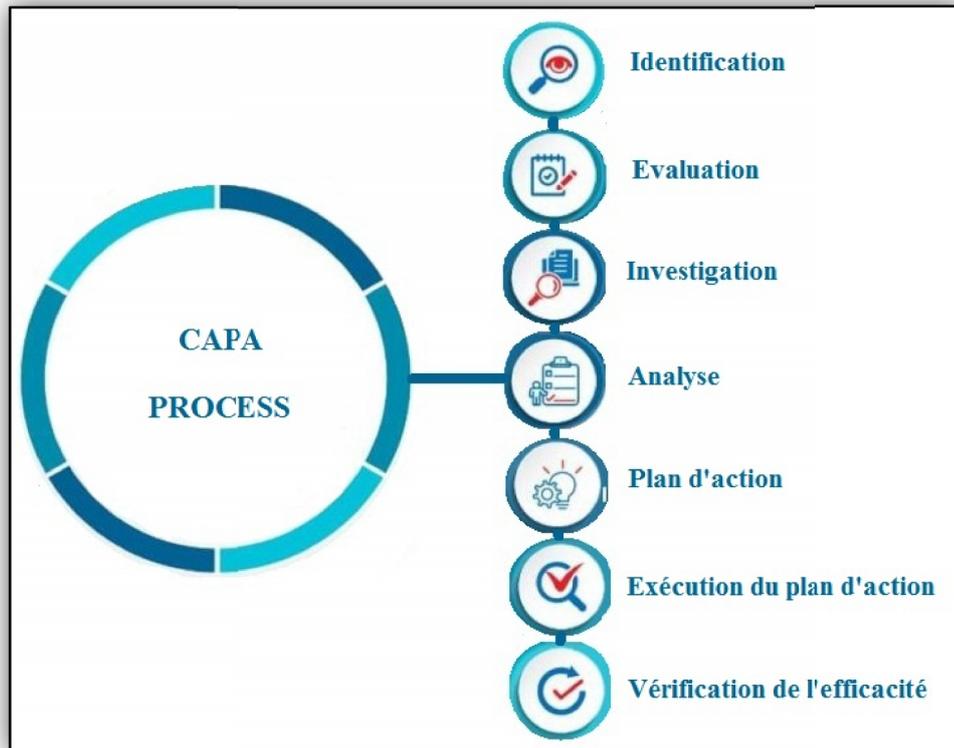


Figure 05 : Les étapes du CAPA.

III.2.7.7. Étape 7 : Présentation des résultats et tableau AMDEC

Le travail d’analyse est généralement présenté dans des tableaux disposés en colonnes. Le tableau va comprendre le système considéré, les modes de défaillance, causes, effets, les trois paramètres de l’IPR, et les mesures correctives et préventives.

Le tableau suivant illustre la réalisation d’un tableau AMDEC :

Tableau 06 : Tableau AMDEC vierge. [30]

Fonction du produit, ou opération du processus	Mode d'une défaillance potentielle	Effet de la défaillance	Causes possibles de la défaillance	Évaluation			Actions préventives		Résultats				
				Détection	Occurrence	Gravité	Recommandées	Prises	Détection	Occurrence	Gravité	Nouvelle criticité	

III.3. HACCP (Hazard Analysis And Critical Control Points)

III.3.1.Définition

Se traduisant en français par « analyse des dangers-points critiques pour leur maîtrise », est une méthode préventive, proactive qui vise à identifier, évaluer les dangers associés aux points critiques et décrire les mesures de maîtrises. Elle est utilisée pour assurer la qualité la fiabilité et la sécurité d'un produit.

« La mise en œuvre du HACCP se base sur une démarche en douze étapes selon le Codex Alimentarius », dont cinq étapes préliminaires et sept principes fondamentaux : [34]

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.

III.3.2.Domains d'utilisation

Le système HACCP peut être utilisé pour identifier et gérer les risques associés aux dangers physiques, chimiques et biologiques (y compris la contamination microbiologique). C'est pour cette raison qu'elle est principalement utilisée dans l'industrie pharmaceutique sur des sites de production de biotechnologies / stériles ». Le système HACCP est le plus utile lorsque la compréhension du produit et du processus est suffisamment complète pour permettre l'identification des risques.

Le résultat d'une analyse HACCP donne une information sur la gestion des risques qui facilite la surveillance des points critiques, dans le processus de fabrication et dans les autres phases du cycle de vie. [15]

III.4. HAZOP (Hazard and Operability Studies)

III.4.1.Définition

Dans l'industrie pharmaceutique L'HAZOP ou l'analyse de dangers et de l'exploitabilité, est une démarche de recherche de tout type de risque, basée sur une théorie qui suppose que les événements à risque sont causés par des déviations par rapport aux intentions de conception ou d'exploitation. Il s'agit d'une technique de «brainstorming» systématique permettant d'identifier les dangers en utilisant des "mots-guides" (par exemple, Non, Plus, Autre que, Partie de, etc.) appliqués à des paramètres pertinents (par exemple, la contamination, la température) pour aider à identifier les déviations. [15]

❖ Déviation

Une déviation est un écart imprévu d'une procédure, d'un document écrit, une instruction approuvée ou un standard établi pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPFs. Elle doit être immédiatement signalé pendant ou après son apparition.

III.4.2.Domains d'utilisation

HAZOP peut être appliquée aux procédés de fabrication, y compris à la production, ainsi qu'aux fournisseurs, aux équipements et aux locaux utilisés pour les substances actives et les médicaments.

Elle a été utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les risques liés à la sécurité des procédés. Cela améliore la surveillance régulière des points critiques du procédé de fabrication. [15]

III.5. Comparaison de méthodes d'analyse des risques

Tableau 07 : Comparaison de méthodes d'analyse des risques. [8] [25]

Méthode	Principe	Objectif	Avantages	Inconvénients
AMDEC	Analyse préventive afin d'évaluer les risques.	Identification des effets des modes de défaillance et proposition d'actions correctives et préventives.	<ul style="list-style-type: none"> - La prise en compte de tous les risques d'un système/procédé, y compris les risques mineurs. - Quantification et hiérarchisation des risques. 	- Consommateur de ressources.
HACCP	Identification, évaluation et description des mesures de maîtrise des dangers.	Prévention et élimination ou réduction des dangers à un niveau acceptable.	- Evaluation des risques de contamination sur un procédé.	- Connaissance approfondie pour identifier les points de control critique.
HAZOP	Examination des processus d'exploitation et de maintenance existants.	Identification des dangers suite à une déviation des paramètres d'un procédé.	- Utilisation des mots guides qui permettent de faciliter l'analyse.	- Impossible d'étudier deux paramètres à la fois.

III.6. Autres méthodes

III.6.1. Brainstorming

Aussi nommé « remue-méninges », c'est une technique collective de recueil d'idées sur un problème donné afin de faciliter la recherche des causes et / ou des solutions d'un problème. C'est l'expression par une équipe pluridisciplinaire, d'un maximum d'idées ou d'opinions en un minimum de temps, sur un sujet donné sous la direction d'un animateur. Les deux principes de base du brainstorming sont la suspension du jugement et la recherche la plus étendue possible. [35]

III.6.2. ADF (Arbre des défaillances)

Connu en anglais sous le nom de Fault Tree Analysis (FTA), est une approche qui repose sur l'évaluation des défaillances d'un système ou un processus avec une possibilité de combiner plusieurs causes qui peuvent conduire à une défaillance en identifiant les cascades de causes.

CHAPITRE III : METHODES DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE

Construire un arbre revient à répondre à la question « comment telle défaillance peut-elle arriver ? ». AdF s'appuie sur la connaissance des experts sur les processus pour identifier la cause racine qui a provoqué la défaillance et pour veiller à ce que les améliorations prévues résolvent complètement le problème et n'en entraînent pas d'autres. Les résultats sont représentés par des pictogrammes sous la forme d'un arbre des modes de défaillance. [8]

Les étapes de la méthode sont présentées ci-dessous :

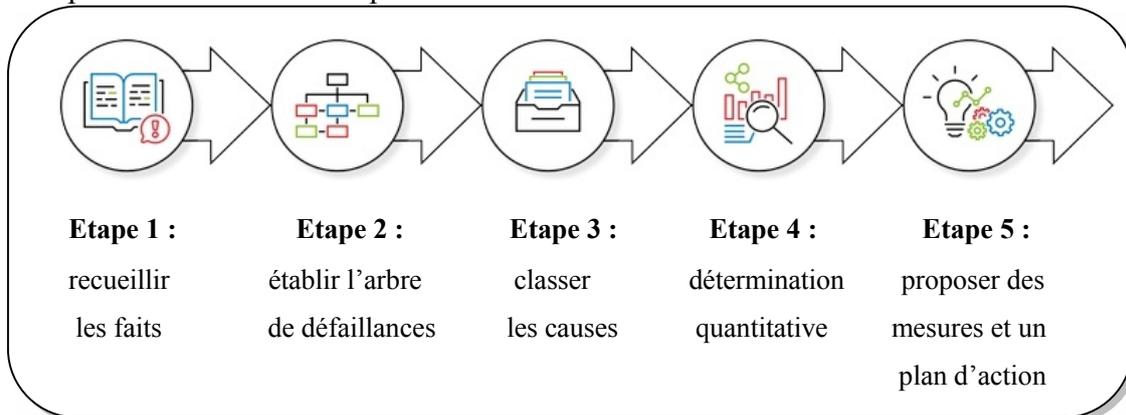


Figure 06 : Les étapes de la méthode AdF.

III.6.3.QQOQCCP

Le QQOQCP est une technique de structuration de l'information sur la base des questions Qui? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? . Elle permet de résoudre les problèmes donnés le plus complètement possible.

Tableau 08 : La méthode QQOQCCP.

Questions	Significations
Qui ?	Qui a constaté le problème ? Qui fait quoi ? Qui est concerné ?
Quoi ?	De quoi s'agit-il ? Qu'a-t-on observé ?
Où ?	Où cela s'est-il produit ? (localisation géographique, équipement, place dans le processus)
Quand ?	Quand le problème a-t-il été découvert ? Depuis quand y a-t-il ce problème ?

CHAPITRE III : METHODES DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE

Comment ?	Comment s'est produit le problème ? Dans quelle condition ?
Combien ?	Quel est le nombre des défauts trouvés ?
Pourquoi ?	Dans quel but ?

III.6.4. Diagramme d'Ishikawa : 5M

Aussi appelé le diagramme cause-effet ou la méthode 5M ou encore diagramme en arêtes de poisson, c'est un outil de résolution de problème d'entreprises, en faisant apparaître, hiérarchiser et organiser les causes profondes d'une façon très simple et rapide.

Ce diagramme se structure habituellement autour des 5M :

- **Main-d'œuvre** : l'ensemble des interventions humaines.
- **Matière** : matériaux utilisés dans les opérations.
- **Matériel** : équipements, matériel informatique, logiciels impliqués dans le processus.
- **Méthode** : mode opératoire, procédures, pour la réalisation d'un processus.
- **Milieu** : l'environnement dans lequel sont réalisées les opérations.

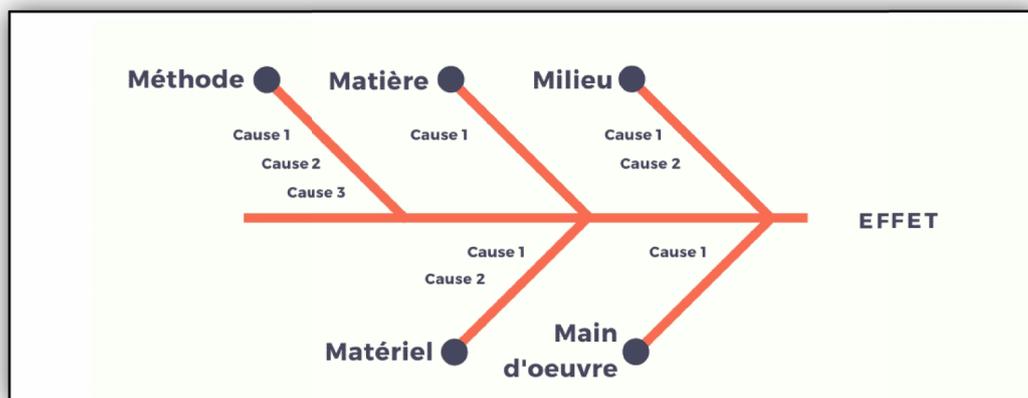


Figure 07 : Le diagramme d'Ishikawa. [36]

III.6.5. Les 5 pourquoi

Les 5 pourquoi, ou les « 5 Why Analysis » en anglais, est une démarche de résolution de problèmes qui consiste à la recherche de la cause racine qui est à l'origine d'une déviation, par la répétition de la question "Pourquoi" 5 fois afin de pouvoir proposer des solutions adaptées et définitives.

Cette méthode repose sur un questionnement systématique : il faut énoncer le problème en répondant à la première question commençant par Pourquoi, la réponse à ce premier « Pourquoi » est une cause symptomatique. Elle devient le nouveau problème à résoudre. A partir de cette première réponse, il s'agit de reformuler une nouvelle question commençant par « Pourquoi », afin de trouver le pourquoi du pourquoi.

CHAPITRE IV :
VALIDATION DE NETTOYAGE

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

Introduction

En industrie pharmaceutique, le nettoyage des équipements fait partie intégrante du procédé de fabrication.

La réduction de répétition du nettoyage en maintenant son efficacité, représente la problématique du nettoyage en industrie pharmaceutique. L'opérateur se trouve dans l'obligation de mettre au point des procédures communes pour le nettoyage d'un groupe de produits ou de la totalité des produits fabriqués sur les mêmes équipements.

La validation inclut le procédé de nettoyage des équipements utilisés pour la fabrication des médicaments ainsi que le temps de stockage propre des équipements pour vérifier l'absence de prolifération microbienne.

Un nettoyage efficace est la clé pour assurer la qualité du produit. Un nettoyage inefficace peut entraîner une contamination du produit par un lot de produit précédent, par un agent de nettoyage ou par d'autres matières étrangères introduites ou générées par le procédé de nettoyage.

La démarche suivie pour la validation de nettoyage doit répondre aux exigences des inspecteurs de l'ANSM, de la FDA ou autre. Les principales étapes de cette démarche sont :

- la définition d'une politique de validation de nettoyage.
- l'établissement des pré-requis indispensable à la validation de nettoyage.
- le développement de la démarche à suivre pour la validation de nettoyage.
- la mise en place du système documentaire.

IV.1. Historique

La validation du nettoyage est née dans le domaine de l'industrie chimique dans un souci de sécurité, afin de minimiser les risques toxicologiques qui peuvent être provoqués par le passage d'un produit dans un autre.

Les premiers cas de contamination croisée les plus marqués dans l'histoire de la validation du nettoyage sont apparus aux Etats Unis où il y avait des retraits de lots de médicaments enregistrés dans les années 70. Ce qui a poussé la FDA à renforcer ses exigences de contrôle de la contamination. Il a déjà été déclaré dans le premier guide GMP (Good Manufacturing Practices) en 1963 que « il était nécessaire de maintenir le matériel propre et rangé ».

À l'époque, les entreprises n'avait pas de méthodes de contrôle de la propreté, ni de méthodes de nettoyage validées pour les équipements.

En 1992, la FDA a bloqué l'importation de lots de certains médicaments présentant un risque de contamination car ces médicaments étaient fabriqués sur des équipements communs. Elle a publié en 1993 le « Guide to Inspections of Cleaning Validation Processes » pour les

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

inspecteurs, qui se concentraient sur le Nettoyage et détaillait les grandes lignes d'une démarche de validation.

IV.2. Définition

La validation de nettoyage est une exigence réglementaire par laquelle on obtient des preuves documentées qu'une procédure de nettoyage soit approuvée, efficace et reproductible. Sachant que les teneurs en résidus de contaminants dans l'équipement et les installations soient au-dessous d'un niveau acceptable établi à l'avance.

Les définitions proposées par les différentes organisations sont :

- Selon les BPF : « La validation du nettoyage est une information documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement, de manière reproductible, en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement ». [8]
- La FDA définit la validation comme étant « Etablissement de l'évidence documentée qui prouve un haut degré d'assurance qu'un processus spécifique produira de façon constante un produit conforme avec ses spécifications prédéterminées et les attributs de la qualité ». [37]

Cette validation intervient dans plusieurs cas de figures :

- ✓ Lors de la mise en place d'un nouveau type d'équipement de fabrication ou de conditionnement.
- ✓ Lors du lancement de production d'une nouvelle spécialité.
- ✓ Lorsqu'une modification a été apportée dans la procédure de nettoyage (ajout ou suppression d'une étape, changement de produit de nettoyage...) ou du procédé de fabrication lorsque l'évaluation de l'impact en termes de nettoyage révèle la nécessité d'une nouvelle validation.
- ✓ Dans le cadre d'une vérification annuelle de nettoyage.

La validation du nettoyage doit être considérée comme l'un des moyens mis à disposition du fabricant pour lutter contre les risques de contamination en général et contre le risque de contamination croisée entre produits. Ce moyen fait partie des activités d'assurance qualité communément mises en œuvre pour garantir et apporter la preuve que les processus de fabrication peuvent fournir un produit de qualité.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

IV.3. Objectif de la validation du nettoyage

La validation des procédés de nettoyage a pour objectif de vérifier si ces procédés permettent de façon constante et reproductible, de produire des résultats rencontrant les spécifications prédéterminées quant à l'élimination efficace des résidus de produits, des produits de dégradation, des excipients et/ou des agents de nettoyage, ainsi que le contrôle de contaminants microbiens.

Selon l'**ISO 19227:2018**, l'objectif de la validation du nettoyage est de vérifier l'efficacité du procédé de nettoyage à réduire les contaminants physiques, chimiques et microbiologiques en dessous d'un niveau défini. [20]

Elle doit apporter la preuve de la propreté chimique et microbiologique d'un équipement à l'issue de son nettoyage selon des critères spécifiés dans un protocole de validation. Ce qui permet d'éliminer les risques de contamination croisée entre les ingrédients actifs.

IV.4. Types de validation

La validation d'un procédé c'est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour assurer la qualité de médicament et la sécurité du patient.

Selon le guide des BPF, Il existe trois (03) types de validation :

IV.4.1. Validation prospective

C'est une validation préconisée par les référentiels réglementaires, effectuée pour une nouvelle formule (ou dans un nouvel établissement) et chaque fois que le procédé de fabrication est modifié comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit.

C'est-à-dire elle doit être achevée avant la production de routine de produit destiné à la distribution commerciale. [8]

Ce type de validation est effectué pour les procédures de nettoyage qui ont déjà été mises en œuvre ainsi que celles qui sont en cours de développement, lors de la fabrication d'un nouveau produit en tenant compte des différents aspects réglementaires et des paramètres.

IV.4.2. Validation concomitante (simultanée ou concurrentielle)

Validation effectuée dans des circonstances exceptionnelles, justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient, le protocole de validation étant exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation. [8]

IV.4.3. Validation rétrospective

La validation rétrospective est la « validation d'un procédé pour un produit qui a été commercialisé, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot ». [38]

Depuis la mise à jour de l'Annexe 15 des BPF en Décembre 2015, la validation rétrospective n'est aujourd'hui plus une pratique acceptée par les instances réglementaires et ne doit donc plus être effectuée.

❖ Revalidation :

C'est le renouvellement de la validation du procédé afin de démontrer que les modifications apportées à celui-ci ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit.

IV.5. Acteurs de la validation du nettoyage

Au sein d'un site de fabrication pharmaceutique, la validation de nettoyage est un processus qui implique des acteurs appartenant à différents départements et services de l'industrie pharmaceutique.

Les principaux acteurs impliqués sont :

➤ Structures chargées du Développement (analytique et de formulation)

Elles ont pour rôle de :

- Déterminer les solvants de nettoyage, les solubilités des contaminants potentiels dans ces solvants et la nettoyabilité des produits finis.
- Faire le protocole de nettoyage.
- Mettre les limites et les critères d'acceptation de la validation du nettoyage.
- Développer et valider les méthodes de prélèvement (surface et eaux de rinçage) et les méthodes analytiques de recherche de résidus de contaminants (produits, agents de nettoyage).

➤ Structure chargée de la production

La production est l'unité qui accueille l'équipement et qui s'occupe du fonctionnement de l'équipement. Toute l'unité de production est impliquée dans la validation de nettoyage (du responsable de la production à l'opérateur).

Le rôle de l'unité de production :

- Définit la méthode d'échantillonnage en tenant compte de la nature des équipements, des points critiques et de la précision des analyses.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

- Etudie la faisabilité et assure la logistique liée à la validation du nettoyage.
- Rédige et exécute les procédures de nettoyage, les protocoles et les rapports en lien avec la validation de nettoyage.
- Veille au respect des procédures de nettoyage, à la réalisation du nettoyage et à l'inspection visuelle après chaque nettoyage.
- Assure une formation continue et adaptée aux besoins pour tout le personnel de département.

➤ **Le laboratoire de Contrôle qualité**

Les tâches de laboratoire de contrôle analytique et microbiologique sont multiples, les principales sont les suivantes :

- Mise au point et validation des méthodes de dosage des contaminants à l'état de traces.
- Réalisation des méthodes de prélèvement et leur validation.
- Analyse des échantillons au cours de la validation du nettoyage et contribution à l'interprétation des résultats.
- Rédaction des protocoles et des rapports de validation en compilant les données analytiques conformément aux protocoles d'analyses.
- Évaluation la conformité ou non des résultats par rapport aux spécifications définies et compile les résultats obtenus dans des fiches de tests.

➤ **Service de qualification/validation**

Ce service est un des acteurs principaux de la validation de nettoyage, il s'occupe de :

- La rédaction toute la documentation associée à la validation de nettoyage (plan directeur de validation, protocoles et rapports).
- La validation des procédés de fabrication et de nettoyage.
- La qualification des équipements de fabrication et de nettoyage du site avant la réalisation de la validation de nettoyage.
- La définition les critères d'acceptation pour la recherche de résidus de contaminants.

➤ **Structure chargée de l'Assurance Qualité**

Elle tient un rôle central car elle se charge de :

- Définir les critères d'acceptation avec les différents acteurs concernés.
- Approuver toute la documentation nécessaire à la validation de nettoyage : modes opératoires de nettoyage et d'échantillonnage et de contrôle ainsi que les protocoles et les rapports de la validation de nettoyage.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

- Coordonner la validation du nettoyage entre la structure chargée de la production et celle chargée de contrôle qualité.
- Interpréter les résultats de la validation du nettoyage et s'assurer de leur conformité.

➤ **Le service Hygiène, Sécurité et Environnement (HSE)**

Le service de Hygiène, Sécurité et Environnement (HSE) doit être impliqué pour s'assurer que toutes les précautions de sécurité sont prises pour ne pas exposer les opérateurs de nettoyage aux risques lors de démontage et de lavage des différentes pièces d'un équipement dans le cas d'un nettoyage manuel. Il a pour mission également de vérifier la disponibilité des équipements de protection individuelle (EPI) nécessaires.

➤ **La Direction Technique**

La direction technique veille à :

- l'application de la réglementation en matière de validation du nettoyage et sa mise à jour de manière continue.
- l'approbation des protocoles et des rapports de validation du nettoyage.

➤ **Maintenance**

La maintenance dans certaines entreprises, est chargée de faire les qualifications. Elle s'occupe aussi de la maintenance et de la réparation des équipements.

➤ **Logistique**

Le service de la logistique est impliqué dans :

- L'organisation des plannings de production pour réaliser la validation de nettoyage en fonction des délais fixés dans le plan de validation (temps de stockage « sale » et « propre »).
- L'intégration des besoins logistiques en termes de validation de campagne (nombre de lots du même produit avant de nettoyer).

Il est important de mettre en place une structure « gestion de projets » au sein de l'entreprise afin de n'oublier aucuns paramètres lors de la construction de la stratégie de validation de nettoyage, et pour réunir l'ensemble des départements et services qui doivent être engagés depuis la conception jusqu'à la réalisation de la validation de nettoyage.

IV.6. Pré-requis à la validation du nettoyage

IV.6.1. Procédure de nettoyage

Dans la plupart des cas, les sites de production pharmaceutique utilisent les mêmes équipements pour fabriquer plusieurs produits différents. Les procédures de nettoyages sont indispensables pour éviter une contamination du produit dit « suivant ».

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

La procédure de nettoyage a pour fonction de fournir les informations nécessaires à la réalisation du nettoyage. C'est à partir de ce document rédigé et approuvé par le département d'assurance qualité que la validation de nettoyage est faite. Les BPF exigent que les procédures de nettoyage comportent suffisamment de détails pour permettre aux opérateurs de nettoyer chaque équipement de manière efficace et reproductible. [8]

Pour assurer l'efficacité et la répétabilité du nettoyage, il faut avoir le détail des temps de nettoyage, la quantité et le dosage de la solution de nettoyage et les températures de lavage.

Les équipements sont nettoyés selon des procédures écrites détaillées et révisées de manière périodique par le système d'assurance de la qualité.

Les points clés de ces procédures sont les suivants : [39]

- Objet : nettoyage des locaux et des équipements.
- Niveau de propreté à atteindre : propreté visuelle, propreté chimique, propreté microbiologique, propreté particulaire.
- Décrire les équipements ou les surfaces générales à nettoyer.
- Citer le matériel de nettoyage.
- Citer les agents de nettoyage utilisés et les conditions d'emploi (température, dosage, temps, action mécanique à apporter)
- Citer le personnel, sa qualification et les responsabilités de chacun.
- Citer les précautions particulières (sécurité, consignes d'exploitation), il faudra déterminer et maîtriser le temps maximum et les conditions d'attente entre la fin d'une fabrication et l'opération de nettoyage.
- Décrire le mode opératoire proprement dit, préciser le type du nettoyage : manuel, semi-automatique, nettoyage en place (NEP).
- Décrire les conditions de stockage des locaux du matériel et des équipements afin de déterminer la durée de validité du nettoyage.
- Préciser les contrôles, vérifications et enregistrements.
- Indiquer la conduite à tenir en cas d'anomalies et les actions correctives à mettre en place.

Les fiches qui garantissent la traçabilité du nettoyage sont complétées par l'opérateur. Elles comprennent : type et désignation du matériel, date (heure), visa de l'opérateur, numéro de lot du produit fabriqué avant nettoyage, enregistrement des paramètres et des différentes étapes tels que définis dans la procédure de nettoyage (durée, température), état du matériel après nettoyage (ex : « visuellement propre »).

IV.6.2. Qualification des équipements à nettoyer

Qualifier un matériel, c'est prouver par documentation que celui-ci est installé et fonctionne de façon reproductible, conformément à des spécifications préétablies.

La qualification d'un équipement se fait en plusieurs étapes :

- La qualification de conception (QC)
- La qualification d'installation (QI)
- La qualification opérationnelle (QO)
- La qualification de performance (QP)

IV.6.2.1. Qualification de conception

Selon les BPF, cette étape est définie comme : « preuve documentée que la conception projetée des locaux, des équipements ou des systèmes, est bien adaptée à l'utilisation prévue ».

Le but de cette étape, est, avant l'achat, de vérifier que le fournisseur a bien pris en compte tous les éléments définis dans le cahier de charge.

IV.6.2.2. Qualification d'installation

Selon les BPF, elle est définie comme : « preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs ».

Elle consiste en la vérification de tout ce qui est contenu dans le cahier des charges, et que l'on peut vérifier sans faire fonctionner l'installation.

IV.6.2.3. Qualification opérationnelle

Selon les BPF, elle est décrite comme : « preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies ».

La qualification opérationnelle a pour but de tester les performances « à vide » de l'équipement ou de l'installation avant de commencer la fabrication de produit.

IV.6.2.4. Qualification de performance

Selon les BPF, il s'agit de la : « preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées ».

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

Dans cette étape l'équipement est utilisé avec le produit, elle permet de démontrer que l'équipement fonctionne conformément aux spécifications appropriées à son utilisation en routine.

IV.6.3. Qualification des locaux

Avant de valider, il est obligatoire de :

- Définir la configuration des locaux,
- S'assurer que les caractéristiques environnementales des locaux sont maîtrisées, par exemple la température, la pression...
- Préciser et documenter les surfaces difficilement accessibles et les points critiques.

IV.6.4. Qualification du personnel chargé du nettoyage

Les opérateurs chargés d'effectuer les procédures de nettoyage doivent être formés et qualifiés pour leur poste de travail. Il devrait y avoir deux types de formations au personnel : formation générale en BPF et une formation spécifique au poste occupé par chaque opérateur.

La qualité du nettoyage repose sur la bonne application des procédés, et donc sur la bonne formation des opérateurs aux procédures de nettoyage.

IV.6.5. Qualification du matériel et des agents de nettoyage

Le fournisseur de détergent doit être agréé. Il doit disposer un système d'assurance qualité certifié. Il doit fournir à la firme pharmaceutique, la documentation et les informations nécessaires pour la bonne utilisation du produit.

Il faut avoir la preuve que le matériel n'altère pas la surface à nettoyer, ne génère et ne transmet pas de contaminants. Il est sélectionné en fonction du niveau du risque pour le produit et l'environnement.

IV.7. Stratégie de validation de nettoyage

IV.7.1. Choix de l'approche de validation

Les équipements pharmaceutiques industriels sont classés en deux catégories :

- Equipements dédiés : utilisés pour la fabrication d'un seul produit, qui est généralement un produit dangereux, le site industriel est dit mono-produit. Le risque de contamination croisée chimique est plus limité ce qui laisse envisager des validations de nettoyages plus aisées et plus rapide.
- Equipements multi-usage : utilisés pour la fabrication de plusieurs produits, le site pharmaceutique est dit multi-produits. Parmi les sites multi-produits, on peut séparer ceux dont le matériel est dédié et ceux dont le matériel est non dédié. Cela laisse donc envisager des validations de nettoyage longues et donc très coûteuses, il paraît donc très difficile de valider le nettoyage de tous les produits.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

La validation des procédés de nettoyage est effectuée sur tout équipement utilisé lors de la fabrication d'un produit et qui est en contact direct avec ce dernier, mais il faut également accorder une attention aux parties de l'équipement qui ne sont pas en contact direct avec le produit mais dans lesquelles les produits peuvent se loger telles que les arbres rotatifs ou les joints.

Il est donc très important de faire un choix en termes de politique de validation de nettoyage en fonction du type d'activité de l'entreprise. Plusieurs choix de politique de validation de nettoyage peuvent donc être mis en place : [40]

- Sur les sites mono-produit : il est possible de réaliser un groupage entre les équipements pour réduire l'effort de la validation de nettoyage à seuls les équipements définis comme les plus critiques pour le nettoyage feront l'objet de la validation de nettoyage ce qui validera par extension le nettoyage des équipements les moins critiques.
- Sur les sites multi-produits avec équipements non dédiés : la rationalisation de l'effort de validation est possible en utilisant une méthode de groupage par approche matricielle qui consiste à déterminer le/les équipement(s) / produit (s) « pire(s) des cas » ou « worst case » afin d'effectuer la validation de nettoyage sur le « pire des cas » ce qui valide implicitement le nettoyage de tous les autres produits.

La méthodologie de groupage par analyse matricielle afin de déterminer le/les « pire des cas » est la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique car elle permet d'alléger considérablement le nombre d'essais de validation de nettoyage.

Cette méthode est autorisée par les BPF/GMP à la condition qu'une « justification scientifique » soit « fournie pour la sélection du pire cas » et que « l'incidence des nouveaux produits sur le site soit évaluée ». [8]

IV.7.2. Groupage des équipements et des produits par l'approche matricielle

IV.7.2.1. Recueil de données

Afin de faciliter la validation du nettoyage, il est nécessaire de recueillir un certain nombre de données sur les différents produits fabriqués au niveau du site, sur les équipements et sur les procédures de nettoyages existantes pour mettre en place la stratégie de groupage par approche matricielle (équipements-produits).

➤ Données sur les produits

Pour chaque spécialité fabriquée sur le site, il est nécessaire de connaître les informations suivantes :

- La posologie :
 - La dose minimale thérapeutique (DT min).
 - La quantité maximale journalière (QP max).

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

- La forme galénique et la formule avec la quantité (nomenclature) de toutes les matières premières composant le produit : principe(s) actif(s) (API) et excipients.
 - Les tailles de lots validées dont la plus petite taille de lot (TL min).
 - Pour le principe actif :
 - La solubilité dans l'eau.
 - La toxicité : valeur de la dose létale 50 (DL50) ou de Permitted Daily Exposure (PDE).
- **Données sur les équipements**

Pour chaque équipement concerné par une validation de nettoyage sur le site, il est nécessaire de connaître les informations suivantes :

- La liste de tous les produits fabriqués sur l'équipement.
 - La surface de l'équipement (cm²) en contact avec le produit et sa capacité (kg, L).
 - L'ensemble des matières composant l'équipement.
 - Les caractéristiques de l'équipement : présence ou non d'un agitateur, nombres de pales, de buses de lavage, de sondes, ..., etc.
- **Données sur les procédures de nettoyage**

Pour chaque procédure de nettoyage à valider sur le site, il est nécessaire de connaître les informations suivantes :

- Le(s) équipement(s) et le(s) produits(s) concerné(s) par la procédure de nettoyage.
- Les paramètres critiques TACT de chaque étape de la procédure de nettoyage.
- Les agents de nettoyages utilisés :
 - Leur action : détergente et/ou désinfectante.
 - Leur composition.
 - Leur toxicité : valeur de DL50 ou de PDE.

IV.7.2.2. Matrice produits/équipements

Une approche est requise pour la stratégie de validation de nettoyage de tous les équipements dans un site pharmaceutique multi-produits afin de minimiser la quantité de validation nécessaire. Il s'agit d'une approche « matricielle » réalisée grâce aux données collectées, qui permet d'identifier les conditions les plus critiques c'est-à-dire où le nettoyage est le plus difficile. La matrice regroupe les produits, les équipements mis en jeu dans la fabrication.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

Elle doit être construite selon le modèle suivant :

Tableau 09 : Modèle de matrice produits/équipements. [32]

Équipements Produits	Équipement 1	Équipement 2	Équipement 3	Équipement 4	Équipement 5
Produit A	X		X		X
Produit B	X	X		X	
Produit C			X	X	X

➤ Avantages et inconvénients de la méthode de groupage

Voici un tableau récapitulatif présentant les avantages et les inconvénients de la méthode de groupage pour réaliser la validation de nettoyage.

Tableau 10 : Avantages et inconvénients de la méthode de groupage

Avantages	Inconvénients
Uniformité des procédures de nettoyage.	Revalidation si le nouveau produit introduit est plus critique « worst case ».
Réduction du nombre d'essais à réaliser lors des validations (seuls le worst case est suivi).	
Gain de temps et d'argent lorsqu'un nouveau produit est introduit sur le site, si celui-ci n'est pas un « worst case ».	
Diminution du nombre de méthodes analytiques à valider.	

IV.7.3. Le pire des cas « Worst-Case » ou traceur

Une fois la matrice produits/équipements est établie, la matrice « pire cas » doit être effectuée pour tous les produits afin de déterminer le produit « pire des cas », elle consiste à calculer un score pour chaque produit en effectuant des cotations sur différents critères justifiés.

IV.7.3.1. Définition

Le produit worst case est celui présentant le principe actif réunissant le plus des conditions défavorables.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

Il est présumé que si un équipement devient propre dans les conditions défavorables, il sera aussi nettoyé dans les conditions plus favorables.

IV.7.3.2. Détermination du pire des cas

Selon les BPF «Une seule étude de validation qui tient compte de la situation correspondant au pire cas est acceptable.». [8]

La validation de nettoyage par la méthode « worst case » ou « pire des cas », dans un site multi-produits passant par un ensemble d'équipements communs, permet de réduire le nombre d'essai à mettre en œuvre pour valider le nettoyage d'un équipement après la fabrication de chaque produit du site pharmaceutique.

Il faut donc choisir le worst case fabriqué pour chaque équipement à valider, c'est-à-dire le produit qui présente le plus grand risque de contaminer le produit suivant et de causer un effet chez le patient.

On doit préciser les caractéristiques de tout produit fabriqué au sein de l'établissement pharmaceutique : voie d'administration, nature de principe actif, solubilité, toxicité, dose thérapeutique, fréquence de fabrication, taille de lot,...

Le type de fabrication de chaque produit concerné par la validation de nettoyage doit être clairement défini : fabrication stérile, fabrication non stérile, fabrication des formes sèches, formes liquides, pâteuses, ou semi-solides,...

Dans le cas où le premier worst case n'est pas programmé, le worst case de seconds degrés sera utilisé pour la validation de nettoyage temporaire de l'équipement.

En cas de fabrication d'un nouveau produit sur l'équipement, il est nécessaire de réévaluer le risque. Dans le cas où ce produit est le plus défavorable, une revalidation est obligatoire.

Une matrice est établie à partir de la liste des spécialités fabriquées sur le site. Pour appliquer le scénario représentant le produit « worst case ». Cette matrice doit tenir compte de différents critères pour chaque spécialité.

IV.7.3.3. Choix du traceur physicochimique

Selon la ligne directrice, publiée le 20 Novembre 2014 par l'EMA, qui concerne le risque de contamination croisée par des résidus de principe actif. Le principe actif du produit précédent est considéré comme traceur physicochimique, son identification est basée sur l'établissement des critères de sélection :

- La solubilité des principes actifs dans le solvant de nettoyage (eau).
- La nettoyabilité du produit fini.
- La toxicité des principes actifs.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

IV.7.3.3.1. Critères de choix pour la sélection du pire cas

Les BPF indiquent que « les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique». [8]

Pour un groupe de produit, la détermination du produit worst case se fait selon l'attribution d'un score. Plus ce score sera élevé, plus ce produit sera jugé critique. Donc il doit être le moins soluble dans l'eau, le plus difficile à nettoyer, le plus faible en dose thérapeutique et le plus toxique.

Si deux principes actifs ont le même score ou dans le cas de fabrication des produits à dosages différents du même principe actif, la détermination se fera par le dosage (le principe actif de plus haut dosage sera le plus critique).

IV.7.3.3.1.1. Solubilité

La solubilité est la quantité maximale d'une substance qui peut être dissoute dans un volume d'un solvant. C'est un rapport numérique qui exprime une quantité de matière par rapport à un volume d'un solvant.

La Pharmacopée Européenne présente le tableau suivant qui définit les termes descriptifs de la solubilité, applicable pour tout principe actif :

Tableau 11 : Facteurs de solubilité dans l'eau. [41]

Solubilité (g/ml)	Termes descriptifs	Note de Solubilité
< 1	Très soluble	1
1 - 10	Facilement soluble	2
10 - 30	Soluble	3
30 – 100	Assez soluble	4
100 - 1000	Peu soluble	5
1000 – 10000	Très peu soluble	6
> 10000	Pratiquement insoluble	7

IV.7.3.3.1.2. Nettoyabilité

Le produit peut être plus ou moins facile à nettoyer, pour de multiples raisons liées au produit lui-même et/ou au procédé de fabrication. Des tests peuvent être effectués en laboratoire afin d'évaluer la difficulté de nettoyage des différents produits.

Les termes descriptifs de la nettoyabilité sont présentés dans le tableau ci-dessous :

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

Tableau 12 : Grille de cotation de la nettoyabilité des principes actifs. [42]

Nettoyabilité	Termes descriptifs	Note de Nettoyabilité
Visuellement propre après nettoyage à l'eau sanitaire sans frotter	Très facile à nettoyer	1
Visuellement propre après nettoyage à l'eau sanitaire en frottant	Facile à nettoyer	2
Visuellement propre après nettoyage au détergent en frottant	Difficile à nettoyer	3
Visuellement sale après nettoyage au détergent en frottant	Très difficile à nettoyer	4

IV.7.3.3.1.3. Toxicité

En termes de validation du nettoyage, la toxicité évalue le risque de la contamination sur la santé humaine, elle est déterminée par la valeur de DL50 ou la valeur de PDE, qui sont définies au dessous.

- ❖ **La DL50** : Dose Létale 50, représente la plus petite dose de médicament qui s'avère létale pour 50% des individus, elle prend en compte la toxicité chez l'animal et non chez l'Homme.

Cette méthode n'est plus préconisée actuellement et elle a été remplacée par une autre méthode qui prend en compte la toxicité chez l'Homme. Si la donnée DL50 est utilisée, les produits peuvent être cotés avec les indices de criticité suivants:

Tableau 13 : Grille de Cotation de la toxicité en fonction de la valeur de DL50 établie par Hodge et Sterner. [42]

Valeur de DL50	Termes descriptifs	Note de Toxicité
> 15 g / Kg	Relativement inoffensif	1
5 – 15 g / Kg	Presque pas toxique	2
0,5 – 5 g / Kg	Légèrement toxique	3
50 – 500 mg / Kg	Modérément toxique	4
1 - 50 mg / Kg	Hautement toxique	5
< 1 mg / Kg	Extrêmement toxique	6

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

- ❖ **La PDE** : Permitted Daily Exposure, ou exposition journalière maximale recommandée, qui permet de calculer le niveau de toxicité d'une substance chez l'homme, et doit être prise en compte pour chaque médicament fabriqué ayant un risque de présence dans le médicament final.

Si la donnée PDE est utilisée, il est recommandé de coter les produits avec un indice de criticité se basant sur les recommandations de l'EMA :

Tableau 14 : Grille de Cotation de la toxicité en fonction de la valeur de PDE. [43]

Valeur de PDE ($\mu\text{g/j}$)	Termes descriptifs	Note de Toxicité
≥ 10000	Toxicité très faible	1
1000 - 10000	Toxicité faible	2
100 - 1000	Toxicité modérée	3
10 - 100	Toxicité élevée	4
< 10	Toxicité très élevée	5

IV.7.3.3.1.4. Activité thérapeutique

L'activité thérapeutique correspond à la dose thérapeutique minimale active du principe actif chez l'Homme, c'est-à-dire la dose minimale produisant l'effet escompté. On considère qu'un principe actif est d'autant plus actif que sa dose minimale thérapeutique est faible.

Les Indices de la dose thérapeutique sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 15 : les Indices de la dose thérapeutique minimale journalière. [44]

dose minimale thérapeutique (mg)	Note d'activité thérapeutique
> 1000	1
100 – 1000	2
10 – 99	3
1 – 9	4
< 1	5

➤ Approche matricielle pour la détermination du produit pire cas

La détermination du produit pire cas de nettoyage peut être réalisée selon une approche matricielle basée sur la nettoyabilité, la solubilité et la toxicité, elle s'effectue en calculant pour chaque produit un score de criticité par une simple multiplication des scores de critères étudiés. Le produit au score le plus élevé est le « pire des cas » qui sera choisi pour la validation de nettoyage. [39]

IV.7.4. Critères d'acceptation

IV.7.4.1. Critères d'acceptation des contaminants chimiques

Il est préférable que le produit fabriqué ne contienne pas de résidus de contaminants chimiques (principes actifs, excipients, produits de dégradation, agents de nettoyage,...).

Afin d'évaluer les risques de contamination croisée des médicaments fabriqués dans le même équipement, des limites d'acceptation doivent être déterminées.

IV.7.4.1.1. Critère du Visuellement propre

Lors de l'évaluation de l'efficacité du nettoyage, le premier contrôle à effectuer doit être de vérifier que l'ensemble de l'équipement est visuellement propre et sec et exempt de traces observées à l'œil nu après le nettoyage : aucune trace de produit résiduel collé ou séché ne doit être visible.

Le critère de propreté visuelle est une exigence réglementaire selon le point 10.2 de l'Annexe 15 du guide BPF : « un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation de la validation du nettoyage ». [8]

L'inspection visuelle dépendant de l'acuité visuelle de l'opérateur. Elle nécessite une formation pour savoir ce qui doit être observé.

Tant que le visuellement propre n'est pas atteint, les prélèvements de la validation de nettoyage ne sont pas réalisés.

IV.7.4.1.2. PDE (Permitted Daily Exposure) : nouvelle approche basée sur le risque santé et la détermination de l'exposition journalière admissible

L'agence Européenne des Médicaments (EMA) a publié une ligne directrice intitulée « Ligne directrice pour l'établissement et la définition des limites d'exposition à utiliser pour l'identification des risques sanitaires dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes ». L'approche PDE décrite dans cette ligne directrice est un nouveau paradigme qui est en train de révolutionner la pratique actuelle de la validation du nettoyage et remodèle celle de l'avenir, cette ligne directrice place la sécurité du patient au centre de l'approche PDE en intégrant l'ensemble des données pharmacologiques et toxicologiques issues des différentes phases des études précliniques et cliniques de développement du médicament.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

Cette nouvelle approche, repose sur l'évaluation du danger d'une substance contaminant et fait référence aux données toxicologiques issues des études de toxicité à doses répétées (subaiguë et chronique), de génotoxicité, de reprotoxicité et de carcinogénocité. Il tient compte aussi du pouvoir allergisant de la substance.

IV.7.4.1.2.1. Définition de la PDE

Selon la ligne directrice de l'EMA : « La PDE représente une dose spécifique à la substance qui est peu susceptible de provoquer un effet néfaste si un individu est exposé à cette dose ou en dessous de cette dose tous les jours pendant toute une durée de vie ». [18]

Formule de calcul de la PDE : [42]

$$PDE = \frac{VTR \times B_W}{F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_4 \times F_5}$$

VTR : Valeur Toxicologique de Référence, elle peut être ;

- NOEL : No Observed Effect Level (Dose sans effet observable).
- NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (Dose sans effets néfastes observables).
- LAOEL : Lowest Observed Adverse Effect Level (Dose minimale donnant un effet néfaste observable).

Ces valeurs viennent des études de toxicité à doses répétées, toxicité subaiguë, chronique et reprotoxicité.

BW : Body weight : Poids corporel (50 Kg pour un adulte).

Pour les médicaments à usage pédiatrique des valeurs inférieures peuvent être utilisées (poids moyen d'un enfant ou d'un nourrisson).

Pour les valeurs des facteurs F1, F2, F3, F4 et F5, la ligne directrice de l'EMA fait référence au document de l'ICH relatif aux solvants résiduels. [45]

- **F1** : Facteur tenant compte de l'extrapolation des données entre différentes espèces.
- **F2** : Facteur tenant compte de la variabilité entre les individus.
- **F3** : Facteur tenant compte des études de toxicité à dose répétée avec exposition à court terme.
- **F4** : Facteur à appliquer dans les cas de toxicité élevée, tel que la cancérogénocité, la neurotoxicité ou la tératogénocité non génotoxique.
- **F5** : Facteur tenant compte de la nature de la valeur toxicologique utilisée (NOEL, NOAEL, LOAEL), c'est-à-dire en fonction de la gravité de la toxicité. [46]

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

IV.7.4.1.2.2. Détermination des valeurs toxicologique (NOEL, NOAEL et LOAEL)

Ces valeurs toxicologiques sont déterminées à l'issue des divers essais de toxicité, effectués sur des espèces animales plus sensibles et plus pertinentes. Certains tests examinent des types spécifiques et d'autres sont de nature plus générale, allant d'une étude à une exposition unique (toxicité aigue) à des expositions répétées (toxicité à doses répétées) dans lesquelles les animaux de laboratoire reçoivent des doses quotidiennes de la substance soit pendant 1 mois (subaigüe), 3 mois (subchronique) et / ou 2 ans (chronique). [47]

- **NOEL** : Correspond au niveau d'exposition le plus élevé auquel il n'y a pas d'effets (nocifs ou non) observés. La population exposée est comparée à son contrôle approprié.
- **NOAEL** : Correspond au niveau d'exposition le plus élevé auquel il n'y a pas d'augmentation statistiquement ou biologiquement significative de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables entre la population exposée et son contrôle approprié. Certains effets peuvent être produits à ce niveau, mais ils ne sont pas considérés comme indésirables ou précurseurs aux effets indésirables.
- **LOAEL** : Correspond au niveau d'exposition le plus bas auquel il y a des augmentations statistiquement ou biologiquement significatives de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables entre la population exposée et son contrôle approprié.

IV.7.4.1.2.3. Justification du recours à l'usage de la PDE en validation du nettoyage

Les entreprises pharmaceutiques sont tenues d'établir des limites d'exposition basées sur l'évaluation du risque sur la santé humaine pour toute substance contaminant considérée comme étant hautement dangereuse.

Les substances hautement dangereuses sont celles qui peuvent causer des effets néfastes à des faibles doses pour un être humain et qui, par conséquent, bénéficieraient d'une évaluation toxicologique complète durant les études de sécurité cliniques et précliniques.

IV.7.4.1.3. Critère d'acceptation basé sur la dose thérapeutique journalière

La CCMT (Contamination Croisée Maximale Tolérée) ou MACO (Maximum allowable carry over), permet de définir la limite de contamination acceptée d'un produit A dans un produit B, en prenant en compte les doses thérapeutiques et les tailles de lot mises en œuvre. Cette méthode est utilisée lorsque le traceur est un principe actif.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

Formule de calcul de MACO : [48]

$$\text{MACO (mg)} = \frac{\text{DTJ min du produit contaminant A (mg)} \times \text{TL min du produit contaminé B (mg)}}{\text{Facteur de sécurité} \times \text{DTJ max du produit contaminé B (mg)}}$$

DTJ min = Dose thérapeutique journalière minimum (en mg).

DTJ max = Dose thérapeutique journalière maximum (en mg).

TL min = Taille de lot minimum (en mg).

IV.7.4.2. Critères d'acceptation des contaminants microbiologiques

En plus de maîtriser le risque de contamination croisée chimique, il convient également de valider que son procédé de nettoyage et son stockage ne sont pas sources de développement microbien.

Le tableau suivant résume les limites d'acceptation pour les deux tests microbiologiques pour chaque forme pharmaceutique :

Tableau 16 : Tableau 1 des critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles. [49]

Voie d'administration	DGAT (ufc/g ou ufc/ml)	DMLT (ufc/g ou ufc/ml)	Microorganismes spécifiés
Voie orale : préparations non aqueuses	10 ³	10 ²	Absence d'Escherichia coli
Voie orale : préparations aqueuses	10 ²	10 ¹	Absence d'Escherichia coli
Voie rectale	10 ³	10 ²	/
Voie buccale Voie gingivale Voie cutanée Voie nasale Voie auriculaire	10 ²	10 ¹	- Absence de Staphylococcus aureus - Absence de Pseudomonas aeruginosa

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

Tableau 17 : Tableau 2 des critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles. [49]

Voie vaginale	10^2	10^1	- Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> - Absence de <i>Candida albicans</i>
Voie transdermique	10^2	10^1	- Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> - Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inhalation	10^2	10^1	- Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> - Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Absence d' <i>Escherichia coli</i>

IV.7.5. Sélection et validation des méthodes de prélèvement

IV.7.5.1. Méthodes de prélèvement

La méthode de prélèvement est choisie en fonction de contaminant recherché, de l'équipement ou de la surface générale considérée, de sa facilité de mise en œuvre et de rendement de prélèvement.

Il existe principalement 2 grands types de méthodes de prélèvements : [50]

- Méthode directe.
- Méthode indirecte.

IV.7.5.1.1. Méthode directe

Le prélèvement s'effectue de préférence directement sur la surface de l'équipement dans le cas de surfaces accessibles ou démontables. Il existe différentes méthodes de prélèvement, par écouvillonnage (« swabbing » en anglais), par contact et par essuyage. Le prélèvement direct peut être réalisé à sec ou par imprégnation avec un solvant selon la solubilité du contaminant recherché. [51]

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

Le support de prélèvement (écouvillon ou tissu d'essuyage) ne doit pas apporter de contamination supplémentaire et doit être inerte. Il faut donc évaluer la matière et les dimensions du support de prélèvement.

Pour la meilleure récupération du contaminant, le solvant de prélèvement doit tenir compte de la nature de la surface à prélever, de la solubilité du contaminant à rechercher et du support de prélèvement utilisé.

IV.7.5.1.2. Méthode indirecte

Cette méthode est utilisée dans le cas d'équipements présentant des difficultés de démontage ou d'accessibilité : la surface de l'équipement est trop petite, il convient alors d'utiliser une méthode de prélèvement indirecte par les eaux de rinçage de la surface avec un solvant de prélèvement.

Le prélèvement indirect de solvant est réalisé lors du dernier rinçage effectué. Le volume doit être déterminé en fonction de la méthode d'analyse qui sera utilisée par la suite.

IV.7.5.2. Points de prélèvement

Une compréhension parfaite de la géométrie d'équipement de fabrication est nécessaire, non seulement pour réduire les points de prélèvement à effectuer sur chacun mais aussi pour optimiser les procédés de nettoyage.

Le choix des points de prélèvements sur chaque équipement est effectué sur la base de l'expérience des opérateurs en matière de nettoyabilité et sur la présence des zones de rétentions de produit qui peuvent être à l'origine d'une contamination microbienne inacceptable du produit fabriqué.

Le nombre de zones critiques et non critiques à considérer dépend de la taille et de la configuration de l'installation. Les zones de prélèvement sont choisies de manière à couvrir l'ensemble de l'installation.

IV.7.5.3. Validation de la méthode de prélèvement

La validation de la méthode de prélèvement est une étape obligatoire, selon le guide des BPF, elle a pour objectif de s'assurer que la méthode de prélèvement permet de récupérer de façon adéquate le résidu contaminant présent sur les surfaces, c'est-à-dire que la méthode possède un taux de récupération (ou recouvrement) acceptable.

➤ Taux de récupération

Le taux de récupération est défini comme le rendement obtenu après contamination d'une surface déterminée par une quantité connue de traceur.

Les études des taux de recouvrement consistent à déposer une quantité connue de traceur sur un support de prélèvement. La surface est échantillonnée par la méthode que l'on cherche à valider et l'échantillon est analysé par la méthode analytique validée.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

Le taux de récupération est donné selon la formule suivante : [52]

$$R (\%) = \frac{\text{Quantité de résidus retrouvée après échantillonnage } (\mu\text{g})}{\text{Quantité de résidus déposée } (\mu\text{g})} \times 100$$

Ce calcul est un moyen de choisir le type de support et le solvant de prélèvement à utiliser : le matériel permettant d'obtenir le meilleur taux de récupération sera choisi.

➤ Conditions des essais

Les essais sont réalisés dans des conditions aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement : mêmes support et technique de prélèvement, volumes de solvant de prélèvement et d'extraction, traitement de l'échantillon. Tous les types de matériaux et tous les produits prélevés lors de la validation de nettoyage seront représentés.

➤ Critères d'acceptation

La méthode de prélèvement sera considérée comme validée si : [53]

- Le taux de récupération est calculé pour 2 ou 3 concentrations sur 3 essais pour chaque concentration afin de vérifier la reproductibilité de la méthode.
- Le taux de récupération R est au moins égal à 50%.
- Concernant le coefficient de variation (CV) :
 - Si $CV > 10\%$: le taux de récupération le plus faible est retenu.
 - Si $CV < 10\%$: le taux de récupération est choisi entre la moyenne et le pire des cas.

IV.7.6. Sélection et validation des méthodes d'analyse

En parallèle de la validation de la méthode de prélèvement, la validation de la méthode analytique sélectionnée doit être réalisée.

Les paramètres à valider pour une méthode analytique sont les suivants dans le cadre de la validation de nettoyage : [51] [53]

➤ Spécificité

Une méthode analytique est dite spécifique lorsqu'on a la garantie que le signal mesuré provient uniquement de la substance à analyser.

Dans le cadre d'une validation de nettoyage, la spécificité de la méthode analytique vis-à-vis du traceur doit être validée par rapport :

- Aux autres matières entrant dans la composition du produit fini.
- Aux différents produits passant sur l'équipement.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

- Aux solvants de prélèvement et d'extraction.
- Au support de prélèvement.
- A la surface à prélever.
- Aux produits de nettoyage.

C'est-à-dire il faut analyser ces différents composés individuellement et vérifier qu'il n'y ait aucune interférence avec le signal du traceur.

➤ **Limites de détection et de qualification**

La limite de détection (LD) est la plus petite quantité d'une substance que l'on peut détecter sans pouvoir la quantifier. De même, la limite de quantification (LQ) est la plus petite quantité d'une substance que l'on peut quantifier.

Dans le cadre de la validation de nettoyage, les limites de détection et de quantification doivent être déterminées sur le traceur et la limite de quantification devra être inférieure au critère d'acceptation affecté du taux de recouvrement. Si tel n'est pas le cas, la méthode analytique devra être optimisée.

➤ **Linéarité**

Il s'agit de la capacité, à l'intérieur d'un certain intervalle, d'obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration en traceur à examiner dans l'échantillon.

L'intervalle de concentrations à valider est couvert par une série de 5 concentrations au minimum régulièrement espacées et positionnées :

- Si le critère d'acceptation est proche de la LQ : linéarité autour de la LQ.
- Si le critère d'acceptation est supérieur à la LQ : linéarité entre 80% et 120% de la quantité maximale acceptable de traceur.

On effectue donc 3 gammes de 5 points au moins sur des solutions témoins indépendantes à raison d'une série par jour.

➤ **Fidélité**

La fidélité de la procédure représente la qualité de l'accord entre des mesures répétées effectuées sur un même échantillon dans des conditions constantes et déterminées. Elle rend compte de la variabilité des résultats effectués sur des produits identiques et dans des conditions présumées identiques. Cette variabilité peut provenir de différents facteurs :

- L'opérateur.
- Matériel utilisé.
- L'environnement (température, humidité).
- Réactifs utilisés (changement de lot.....).

La fidélité va varier entre deux valeurs extrêmes :

- Une minimale ou répétabilité : un même operateur va refaire (n) fois la même détermination dans des conditions de répétabilité : même matériel, même condition, même jour.
- L'autre maximale ou reproductibilité : (n) opérateurs refont la même détermination dans des conditions de reproductibilité : opérateur différent et/ou matériel différent et/ou jour d'analyse différent.

IV.7.7. Méthodes d'analyse

IV.7.7.1. Analyse physicochimique

Le choix de la méthode peut se porter soit sur des méthodes spécifiques mais présentant l'inconvénient de ne rechercher que le principe actif seul, soit sur des méthodes globales rendant mieux compte de la contamination totale.

La méthode choisie doit être facile d'utilisation, rapide. Elle doit répondre aux exigences de l'ICH (International Conference of Harmonization) et des pharmacopées américaines et européennes.

➤ Méthodes globales

- **Caractère organoleptique**

Les avantages sont :

- Vérification très simple à faire au moment du prélèvement.
- La recherche d'une odeur est un bon test qualitatif.
- Obtention d'un résultat immédiat.
- **Récidivité /conductivité**

La conductivité permet de mesurer la concentration des solutés ionisables présents dans l'échantillon.

Les avantages de cette méthode sont :

- Une application à la recherche des traces d'agents de nettoyage,
- L'analyse peut se faire sur le lieu de prélèvement ou au laboratoire,
- Obtention d'un résultat immédiat.
- **PH (potentiel hydrogène)**

Les avantages sont les mêmes que pour la méthode de conductivité.

- **Dosage acido-basique**

Les points forts de cette méthode sont :

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

- L'application à la recherche des traces d'agents de nettoyage.
- Une quantification précise.
- Un seuil de détection satisfaisant.

➤ **Méthodes spécifiques**

- **Spectrophotométrie UV - visible**

L'avantage de cette méthode est la possibilité d'effectuer une lecture directe et rapide mais la quantification est moins spécifique.

- **Chromatographie sur couche mince (CCM)**

Dans cette méthode la quantification et le seuil de détection sont insuffisants dans certains cas.

- **Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP ou HPLC)**

Cette méthode nécessite un appareil et un personnel qualifié. Les avantages de cette méthode sont les suivants :

- Une spécificité et un seuil de détection satisfaisants.
- Une quantification précise.
- Elle permet la mise en évidence de produits de dégradation.

- **Chromatographie en phase gazeuse (CPG)**

Cette méthode est rarement employée, elle est surtout effectuée pour les composés volatils.

IV.7.7.2. Analyse microbiologique

Pour l'analyse microbiologique, il existe des méthodes qui sont décrites à la pharmacopée et de nouvelles méthodes.

Le choix de la méthode se fait en fonction de la surface à prélever et du type d'échantillons (boîtes contact, écouvillon, eaux de rinçage).

Les méthodes décrites à la pharmacopée sont les suivantes :

- **Filtration sur membrane** : adaptée aux échantillons sous forme liquide.
- **Ensemencement direct** : adaptée aux échantillons solides et liquides.
- **Test LAL** : réservé pour les formes stériles. Il permet la détection des pyrogènes.

IV.7.8. Durée de validité du nettoyage

IV.7.8.1. Temps de stockage « sale » : Dirty Hold Time

Généralement, entre la fin de la production et le début de nettoyage, il y a un temps de latence appelé durée de stockage « sale » ou Dirty Hold Time (DHT). Ce temps de stockage « sale » doit être validé car il est extrêmement critique vis-à-vis de l'efficacité du nettoyage : en effet, des changements de nature de la souillure comme un assèchement ou un développement microbien peuvent intervenir en cas de temps de latence trop long. Le Dirty Hold Time peut être fixé en fonction d'une évaluation du risque vis-à-vis de l'efficacité du procédé de nettoyage selon les critères suivants :

- Modification des souillures en fonction des conditions ambiantes via des études bibliographiques ou des études de laboratoire.
- Activité organisationnelle notamment pour couvrir les périodes d'arrêt de production (week-end, congés, ...).

Dans tous les cas, le DHT doit être fixé et par conséquent, les tests de validation de nettoyage devront couvrir le temps maximal défini afin de démontrer l'efficacité du procédé de nettoyage.

Le DHT étant produit-dépendant, la validation de ce temps devra être effectuée sur le produit identifié comme « pire des cas » (le plus difficile à nettoyer) pour la validation de nettoyage. Le DHT validé sera le plus faible réalisé parmi tous les DHT réalisés lors de toutes les sessions de validation.

IV.7.8.2. Temps de stockage « propre »: Clean Hold Time

La durée de validité du nettoyage sera définie par la validation du temps de stockage « propre » des équipements, appelé Clean Hold Time (CHT) qui correspond donc au temps écoulé entre la fin du nettoyage et la réutilisation de l'équipement.

Cette durée dépend de la qualité du nettoyage effectué, du design des équipements, des conditions de stockage et de la maîtrise des contaminations dans l'environnement : la contamination peut en effet être endogène (bactéries, levures) ou exogène (poussières et particules).

La validation du CHT s'effectue donc après une période d'inutilisation maximale et définie de l'équipement : il faut ainsi vérifier la propreté visuelle de l'équipement et s'assurer que la contamination microbienne reste inférieure au critère d'acceptation.

La validation du temps de stockage propre n'est pas produit-dépendant : les essais de validation du temps de stockage « propre » peuvent donc être indépendants des essais de la validation de nettoyage par opposition à la validation du DHT. Le CHT validé sera le plus faible réalisé parmi tous les CHT réalisés lors de toutes les sessions de validation.

IV.8. Le système documentaire

IV.8.1. Plan Directeur de Validation (PDV)

Avant de mettre en œuvre les sessions de validation de nettoyage sur les équipements, il est nécessaire de décrire la stratégie de validation du site dans un document maître appelé : Plan Directeur de Validation.

Ce document décrit ce qui va être réalisé, la stratégie de la validation ainsi que les objectifs à atteindre. Il permet d'identifier le matériel et les équipements, de définir également les responsabilités de chacun et de vérifier l'ensemble des prérequis.

Ce document comprend les points suivants :

- Introduction.
- Objectifs de la validation.
- Responsabilités.
- Prérequis.
- Description des équipements.
- Critères d'acceptation.
- Méthodes de prélèvements.
- Méthodes analytiques.
- Stratégie de validation.
- Revalidation.

IV.8.2. Protocole de validation

Un protocole de validation doit obligatoirement être rédigé avant de commencer tout essai de validation. Il est approuvé par le responsable assurance qualité.

Le protocole de validation du procédé doit comporter les éléments suivants :

- L'objectif de la validation de nettoyage.
- Les rôles et responsabilités des différents acteurs prenant part à la validation de nettoyage.
- La liste des documents liés à l'étude de validation.
- La description de l'équipement et dans le cas d'un groupe d'équipements, la justification de ce groupage.
- La description du procédé de nettoyage à valider.
- La stratégie de validation de nettoyage de l'équipement :

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

- La liste des produits fabriqués et justification du produit « pire des cas » à valider.
- Le mode opératoire avec la description des tests à réaliser.
- Le plan d'échantillonnage et justification des points de prélèvements.
- Le choix du traceur à rechercher.
- Les critères d'acceptation pour les différents résidus recherchés.
- Les méthodes d'analyse à appliquer.
- Le choix des temps critiques (DHT et CHT) et des conditions de campagnes.

IV.8.3. Rapport de validation

Dans ce document, tous les résultats analytiques obtenus doivent être présentés de façon claire et synthétique afin de donner lieu à une analyse sur la conformité ou non des résultats par rapport aux critères d'acceptation définis dans la stratégie. Il est approuvé par le responsable assurance qualité.

Une conclusion de ce rapport doit statuer sur l'efficacité de la procédure de nettoyage à valider. Elle doit conduire à des propositions et des recommandations pour améliorer, modifier les procédures de nettoyage.

La conclusion du rapport doit contenir les éléments suivants :

- Une synthèse des résultats obtenus et de leur conformité.
- Les équipements couverts par la validation de nettoyage dans le cas de groupage.
- Les produits couverts par le worst-case.
- Les conditions de validité du nettoyage.
- Les conditions de campagne : nombre de lots et/ou durée.
- Les temps de stockage sale et propre validés.

IV.8.4. Revalidation

Tout changement pouvant avoir un impact sur l'état validé du nettoyage doit faire l'objet d'une revalidation de nettoyage complète, en particulier :

- Modification du procédé de nettoyage (recette de nettoyage, matériel utilisé, agent de nettoyage, procédure).
- Modification d'un produit (matières premières, taille de lot ...).
- Modification d'un procédé de fabrication.
- Modification d'un équipement de production.

CHAPITRE IV : VALIDATION DE NETTOYAGE

- Modification d'une méthode de contrôle.
- Introduction d'un nouveau détergent.
- Augmentation de la durée de campagne de fabrication d'un produit.
- Introduction de nouveaux produits.
- Introduction d'un nouvel équipement de production.

Une analyse de risque est alors réalisée pour définir le périmètre de la revalidation.

Tout comme une validation initiale, une revalidation doit faire l'objet de documents approuvés, avec un rapport final de validation statuant sur l'état validé ou non du nettoyage.

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction et problématique de l'étude

L'industrie pharmaceutique, doit répondre aux normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes antérieurement détaillées, pour éviter les différents risques et dangers. Parmi ces risques variés et de diverses sources, l'industrie pharmaceutique est exposée aux contaminations croisées qui en détiennent une part importante, et qui peuvent être aperçues dans l'ensemble du processus de production, mais qui sont désormais, connues et maîtrisées en raison de leur récurrence en production pharmaceutique.

De ce fait, la problématique de cette étude concerne l'analyse des risques effectuée sur le procédé de nettoyage et sa validation, ainsi que la détermination du produit worst case et la comparaison de la contamination résiduelle aux critères d'acceptation lors de trois sessions consécutives de nettoyage.

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

- Analyser et évaluer les risques au cours de la réalisation des étapes de validation du nettoyage.
- Effectuer le processus de la validation du nettoyage en appliquant l'approche PDE.

➤ **Objectif de l'étude**

L'objectif de cette étude, est :

- D'évaluer les modes de défaillances, ensuite proposer des actions correctives et préventives afin de réduire l'indice de priorité du risque (IPR).
- D'appliquer la stratégie des pires cas à la validation du nettoyage des équipements dans un site multiproduits en introduisant le nouveau concept de la PDE, telle qu'est recommandé par la ligne directrice de l'EMA.

II. Présentation de l'organisme TABUK Pharmaceuticals

II.1. Tabuk Pharmaceuticals

C'est la plus grande société pharmaceutique privée en Arabie saoudite fondée en 1994 et basée à Riyad, avec une forte présence sur le marché dans toute la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord (MENA). Au fil des ans, elle a évolué d'une entreprise familiale à la plus grande société pharmaceutique non gouvernementale d'Arabie saoudite.

Elle s'appuie sur son centre de recherche et de développement basé à Amman en Jordanie et ses 4 usines de production :

- Deux en Arabie Saoudite.
- Une usine au Soudan.
- Une usine en Algérie.
- Un seul établissement en Arabie Saoudite.

Son objectif est de répondre aux besoins des patients en fournissant des médicaments de haute qualité. Nous sommes spécialisés dans le développement, la fabrication, la commercialisation et la distribution de divers produits pharmaceutiques de marque, en plus de fabriquer des médicaments pour des entreprises internationales et régionales.

Les médicaments fabriqués sont de divers domaines thérapeutiques, y compris les systèmes cardiovasculaire, respiratoire, nerveux central, musculo-squelettique et gastro-intestinal, en plus des anti-infectieux, des médicaments de gestion de la douleur et du diabète.

Tabuk Pharmaceuticals vise à stimuler l'industrie sanitaire nationale et à renforcer les capacités de fabrication de l'industrie médicale locale.

II.1.Site Tabuk – Algérie

Tabuk Pharmaceuticals a lancé en 2016 son nouveau site de production en Algérie au niveau de la zone industrielle de la ville de Blida à Sidi Abdelkader, équipé par des équipements de production et de contrôle de hautes technologies. La superficie totale du site est d'environ 6200 m², et l'installation a une superficie de plus de 3000 m². Ce site est spécialisé dans la fabrication des formes sèches à administration orales (comprimés et gélules) ainsi que des formes liquides (aérosols nasaux et shampoing).



Figure 08 : Site de Tabuk Pharmaceuticals à Sidi Abdelkader, Blida, Algérie. [54]

Tabuk - Algérie comporte plusieurs départements :

- **Direction des ressources humaines** : responsable de la politique de recrutement, de la gestion des relations humaines et de management social de l'entreprise, situé à la cité Bois des Cars 2 n°159, Dely Ibrahim.
- **Direction technique** : responsable de l'enregistrement des produits pharmaceutiques au niveau des autorités et veille à l'application des règles techniques et administratives édictées dans l'intérêt de la santé publique. Ainsi que la certification et la libération des lots de produits et l'assurance de leur conformité après avoir garanti que chaque lot a été fabriqué et contrôlé selon les exigences.
- **Département d'assurance qualité** : l'objectif principal est de garantir la qualité des produits fabriqués, au niveau du site, selon les exigences des BPF.
- **Département de production** : qui s'occupe de la fabrication proprement dite et du conditionnement des produits du site.
- **Laboratoire de contrôle qualité (LCQ)** : chargé de l'analyse physicochimique et microbiologique, permet de déterminer si les produits fabriqués sont en conformité avec les BPF.
- **Département de maintenance - engineering** : qui s'occupe de gérer l'aspect technique du site : réparation préventive du matériel du site, entretiens des locaux.
- **Département d'hygiène – Sécurité – Environnement (HSE)** : le rôle est de s'assurer que l'hygiène, le niveau de sécurité et le respect de l'environnement au

PARTIE PRATIQUE

sein du site, sont acceptables et conformes aux normes internationales régissant la sécurité, l'hygiène et l'environnement.

- **Département de logistique** : qui s'occupe de l'approvisionnement en matières premières et articles de conditionnement, des prévisions de distribution des produits finis, et de l'établissement du planning d'utilisation des ateliers de fabrication et de conditionnement.

Mon stage s'est déroulé pendant 3 mois au niveau du département d'assurance qualité et du laboratoire de contrôle qualité.

II.3.Effectifs

Tabuk Pharmaceuticals est géré par une équipe de plus de 60 employés qualifiés, spécialisés dans l'industrie pharmaceutique, qui œuvrent à développer leurs compétences grâce aux nombreuses formations internes et externes et aux formations sur les équipements de production.

III. Analyses et évaluation des risques de la validation du nettoyage

III.1. Introduction

Notre étude a été basée sur le tableau AMDEC afin d'effectuer une analyse et une évaluation des risques ou « Risk assessment » en anglais, avec pour objectif de limiter et de réduire le degré des risques probables.

L'objectif dans cette partie est l'identification et la détermination des modes de défaillances, l'impact ou les effets qui sont les conséquences des modes de défaillances envisagés, la mise en œuvre des actions correctives et préventives qui réduiront les risques qui pourraient impacter la validation de nettoyage de la ligne de fabrication de forme sèche - comprimés.

Dans cette partie, nous avons synthétisé un tableau AMDEC adapté au cas de notre étude sur la validation de nettoyage.

III.2. Matériels et méthodes

Le but de notre étude est de répondre à une exigence des bonnes pratiques de fabrication, qui oblige les industries pharmaceutiques à appliquer des méthodes d'analyse de risques qui permettent un haut degré d'assurance qualité.

Nous avons appliqué une stratégie de management des risques sur la ligne de production des formes sèches – comprimés, afin d'assurer une bonne gestion des risques lors de la validation du nettoyage des équipements. Les produits fabriqués dans cette ligne sont énumérés dans le (**tableau : 23**) ci-dessous.

Dans ce travail nous avons utilisé une méthodologie d'analyse des risques à la validation du nettoyage pour déterminer les actions correctives et préventives.

L'approche utilisée dans notre étude est l'analyse des modes de défaillance, de leur effet et de leur criticité (AMDEC), qui est une méthode simple et efficace pour identifier les risques potentiels liés à des défaillances des procédés et des processus. Comme dans ce cas : le procédé de la validation du nettoyage.

III.3. Déroulement

III.3.1. Constitution de l'équipe AMDEC

Ce travail consistait en la réunion d'une équipe multidisciplinaire, afin de permettre un échange de différents points de vue et d'améliorer la compréhension des causes et des effets des défaillances, et de permettre une proposition de grille de cotation appropriée. Le pilotage du groupe doit se faire par la personne la plus expérimentée du groupe de travail.

PARTIE PRATIQUE

L'équipe qui a participé à la mise en place de cette étude :

- Superviseur de validation et qualification.
- Opérateurs de production.
- Analyste de laboratoire de contrôle qualité.
- Superviseur de production.
- Senior Compliance.
- QA Manager.

III.3.2. Étude qualitative

Nous avons entrepris à l'identification des défaillances potentielles pouvant survenir au cours de validation du nettoyage. Pour chaque défaillance identifiée, nous avons ensuite déterminé les causes probables ainsi que les effets et les conséquences éventuelles pour l'entreprise et pour le patient.

III.3.3. Étude quantitative

Une fois les modes de défaillances identifiés, nous sommes passés à leur évaluation. Pour cela, nous avons estimé la criticité de chaque défaillance identifiée en se basant sur les critères suivants :

- Fréquence d'apparition du mode de défaillance ou « **Probabilité (P)** ».
- Probabilité de non-détection ou « **Déteçtabilité (D)** ».
- Conséquences sur le client/utilisateur ou « **Gravité (G)** ».

➤ Grille de cotation

Système de cotation pour l'analyse de risque sur les contaminations croisées :

Tableau 18 : Grille de cotation pour l'analyse de risque de la contamination croisée.

Scores Critères	1	2	3	4	5
Gravité (G)	Aucun impact	Impact très faible	Impact possible	Impact sérieux	Impact très sérieux
Probabilité (P)	L'apparition du risque est rare	Risque peut apparaître	Apparition possible	Risque Souvent observé	Risque Très souvent observé
Déteçtabilité (D)	Risque facilement détecté	Risque Souvent détecté	Détection possible	Rarement détecté	Impossible à détecter

PARTIE PRATIQUE

La grille d'évaluation du risque est utilisée afin de déterminer la criticité de tous risque identifié lors de toute évaluation ou étude qui peut impacter directement ou indirectement les produits fabriqués et commercialisés par l'entreprise.

Les éléments suivants sont un guide de l'approche :

- **Gravité (G)**

Tableau 19 : Désignation de l'indice de gravité.

Score	Description
1	Le risque est considéré comme sans conséquence
2	La qualité du produit est affectée et l'effet du mode de défaillance conduit à des attributs de défauts esthétiques
3	Impact modéré mais sans séquelles
4	La qualité du produit est affectée et l'effet du mode de défaillance entraîne une non-conformité aux spécifications des attributs de qualité
5	Très fort impact négatif significatif (mort)

- **Probabilité (P)**

Tableau 20 : Désignation de l'indice de probabilité.

Score	Description
1	La fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois par 10 000 transactions
2	La fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois par 5 000 transactions
3	La fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois par 1000 de transactions
4	La fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois par 500 transactions
5	La fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois sur 100 transactions

PARTIE PRATIQUE

- **DéTECTABILITÉ (D)**

Tableau 21 : Désignation de l'indice de détectabilité.

Score	Description
1	Défaillance détecté à 100 % de confiance, le contrôle empêchera presque certainement une cause de défaillance
2	Le contrôle peut détecter un mode de défaillance lors du fonctionnement du système où il y'a un appareil de mesure directe en ligne mais sans alarme et sans système automatique
3	Le contrôle peut détecter un mode de défaillance lors du fonctionnement du système mais donne des informations/résultats retardés où il y'a un appareil de mesure directe en ligne mais sans alarme et sans système automatique
4	Défaillance très difficile à détecter
5	Défaillance indétectable

III.3.4. Analyse de la criticité

Nous rappelons que la criticité ou Indice de Priorité du Risque (IPR) est évalué par la formule suivante :

$$IPR = G \times P \times D$$

➤ **Matrice de calcul de la criticité du risque**

Les chiffres obtenus sont multipliés dans la matrice de notation du risque suivante :

Tableau 22 : La matrice de notation du risque.

		Gravité (G)						
Détectabilité (D)	Score	1	2	3	4	5	Score	Probabilité (P)
	1	1	2	3	4	5	1	
	2	4	8	12	16	20	2	
	3	9	18	27	36	45	3	
	4	16	32	48	64	80	4	
	5	25	50	75	100	125	5	

III.3.5. Hiérarchisation des risques

C'est la classification des modes de défaillance, en fonction des scores de criticité obtenus.

Tableau 23 : Classification du risque en fonction des seuils de criticité.

Criticité (IPR)	Types de risque
< 27	Mineur
≤ 50	Majeur
≥ 64	Critique

Si le niveau du risque est connu, il faudra décider s'il est suffisamment réduit pour être accepté ou si, par contre, il faut prendre des mesures supplémentaires pour le réduire (modification du procédés, introduction ou amélioration du monitoring, augmenter la formation du personnel, etc.).

Bien que chaque cas de figure doive être considéré en soi-même, les orientations suivantes peuvent être données :

- Estimation finale du risque critique : Pas d'acceptation. Il est nécessaire de prendre des mesures.
- Estimation finale du risque majeur : Possibilité d'acceptation temporaire du risque, s'il ne peut pas être réduit. Il faut appliquer des mesures de contrôle et d'atténuation.
- Estimation finale du risque mineur : Acceptation du risque. Toutefois dans les révisions futures on essaiera de le réduire.

IV. Validation de nettoyage

IV.1. Introduction

La présente étude a pour objectif de démontrer d'une manière scientifique et documentée, les différentes étapes qui conduit à la mise en place d'une stratégie globale de la validation de nettoyage de la ligne de fabrication de forme sèche – comprimés, au niveau du site de l'industrie pharmaceutique Tabuk, nettoyée par des opérateurs de production, selon une procédure qui détaille les opérations de nettoyage, et qui fera l'objet d'une validation. Afin d'obtenir une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, et ceci de manière reproductible.

Cette démarche consiste à effectuer un procédé adéquat de nettoyage, qui a pour but d'atteindre un état appelé propreté, ou absence de salissures (propreté chimique liée aux principes actifs et aux détergents, ainsi qu'une propreté microbiologique liée à aux microorganismes).

IV.2. Les pré-requis la validation du nettoyage

Avant d'envisager toute validation de nettoyage, il est obligatoire de s'assurer de certaines conditions :

- ✓ Vérification et approbation du protocole de validation de nettoyage, qui comporte :
 - Le choix du traceur.
 - La détermination des critères d'acceptation.
 - La validation des méthodes analytiques et de prélèvement.
 - Les analyses physico-chimiques et microbiologiques.
 - La qualification des équipements à nettoyer.
 - La certification des agents de nettoyage.
 - Les procédés de nettoyage sont décrits dans des procédures écrites et sont réalistes et optimisés.
 - La qualification du personnel réalisant le nettoyage.
- ✓ Vérification et approbation des procédures de nettoyage : seul le nettoyage majeur ou type III qui est à valider. Il est effectué en fin de campagne, en cas de changement de produit, ou en cours de production dès qu'un événement non conforme est constaté.
- ✓ Les différentes spécialités fabriquées sur le site (forme galénique, composition, taille de lot...etc) ainsi que leurs caractéristiques associées doivent être établis.

➤ Procédure de nettoyage

Les étapes essentielles de la procédure de nettoyage à valider sont :

1. Après la fin de la production, effectuer un dépoussiérage si nécessaire, puis démonter les pièces démontables à nettoyer dans la laverie, selon les procédures.
2. Mettre les pièces démontées dans le bac de nettoyage et effectuer un lavage préliminaire à l'aide de l'eau afin d'éliminer le maximum de poudre puis laisser l'eau s'évacuer par le pistolet Jet d'eau pour créer la pression.
3. Préparer une solution de l'ANIOSTERIL DDN à 2% le volume préparé doit assurer l'immersion de l'ensemble des pièces.
4. Laisser agir pendant 15 min : cas de nettoyage manuel et nettoyage en CIP.
5. Évacuer la totalité d'eau.
6. Rincer l'ensemble des surfaces avec de l'eau purifiée à haute pression.
(Les pièces rincées doivent être déposées sur l'égouttoir et loin des autres pièces non encore rincées).
7. Envoyer une demande de prélèvement pour recherches des traces.
8. Sécher à l'air comprimé et laisser les pièces démontées se sécher à l'air libre.

PARTIE PRATIQUE

9. Après un séchage efficace et résultats de contrôle conformes, procéder au stockage des pièces. (Les pièces qui peuvent retenir des traces doivent être séchées à part et bien inspectées avant la mise en stockage).

Sur le site Tabuk - Algérie, il y'a trois types de nettoyage des équipements, seul le nettoyage type III qui est à valider :

❖ Nettoyage complet (Type III) :

Il est appliqué dans le cas d'un changement de produit. Il Consiste à éliminer toutes les souillures adhérentes par :

- Un pré rinçage : commencer le nettoyage avec de l'eau potable pour éliminer le maximum des dépôts ou de traces des matières, si nécessaire frotter à l'aide d'un chiffon à gaze tout résidu de matière (action mécanique).
- Utilisation de l'eau chaude avec un détergent approprié dilué dans l'eau potable pour renforcer l'action nettoyante (action thermique et action chimique), choisir le détergent le mieux adapté et le mieux adéquat (pas agressif sur les surfaces à traiter) et respecter la dilution indiquée.
- Laisser les pièces en contact avec le détergent minimum 10 minutes (action du temps).
- Rincer avec de l'eau potable et/ou l'eau sanitaire chaude abondamment.
- Rincer avec de l'eau purifiée individuellement et soigneusement toutes les pièces.
- Effectuer une désinfection avec de l'alcool 70% avant de sécher les pièces individuellement avec de l'air comprimé.
- Conserver les pièces sèches dans des sacs propres, secs et hermétiquement fermés.
- Identifié lisiblement le matériel nettoyé en apposant une étiquette « Matériel/Équipement nettoyé ».

Nettoyage complet des équipements se fait en manuel ou automatique (par le système de WIP « Washing in place » ou NEP « Nettoyage en place ») pour les parties non démontables, et celles démontables sont transportées vers la laverie.

La validité de nettoyage des équipements et pièces est fixée à 30 jours.

Le temps de stockage des équipements et pièces sales est 72 heures.

Après un nettoyage de Type III, un prélèvement des eaux de rinçage doit être effectué et soumis au contrôle qualité pour l'analyse physico-chimique (recherche de traces de principe actif du produit précédent, détergents) et l'analyse microbiologique.

➤ Détergents utilisés pour le nettoyage

Citer les différents agents de nettoyage utilisés pour le nettoyage des machines et locaux ainsi que leurs caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques.

Détergents utilisés pour le nettoyage des équipements :

- ❖ L'ANIOSTERIL DDN est un nettoyant et désinfectant alcalin des surfaces et du matériel.

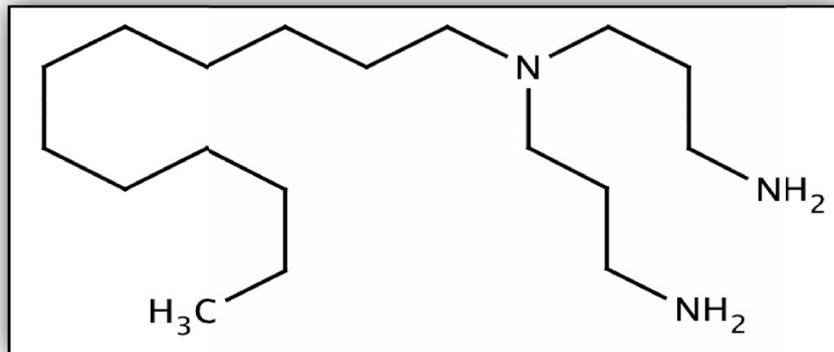


Figure 09 : Structure chimique du détergent ANIOSTERIL DDN (N-(3-aminopropyl)-N-dodécylpropane-1,3-diamine). [55]

- ❖ L'ANIOSTERIL DAC II est un détergent désinfectant des surfaces des équipements et circuits.

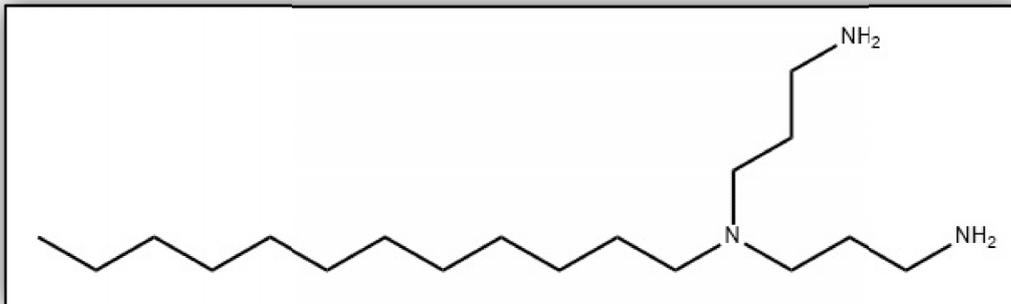


Figure 10 : Structure chimique du détergent ANIOSTERIL DAC II (N-(3-aminopropyl)-N-dodécyl-1,3-propaandiamine). [56]

PARTIE PRATIQUE

➤ **Qualification et maintenance des équipements de fabrication et d'analyse**

Les équipements de fabrication et de contrôle qualité ainsi que l'environnement des locaux sont soumis à des programmes périodiques de qualification, d'étalonnage et de maintenance préventive ainsi que des vérifications en interne effectuées selon les procédures, avant chaque utilisation.

➤ **Les acteurs de la validation de nettoyage et habilitation du personnel**

Dans la réalisation d'une validation de nettoyage, de nombreux acteurs appartenant à différents départements du laboratoire pharmaceutique sont impliqués.

Les services dont le rôle est fondamental sont l'assurance qualité, la production et le laboratoire de contrôle qualité.

Le personnel de production doit être formé sur la méthode du nettoyage ainsi que le personnel du laboratoire qui doit être formé sur la méthode de prélèvement et sa validation et sur la validation de la méthode d'analyse choisi pour la validation de nettoyage.

IV.3. Matériels et méthodes

IV.3.1. Matériels

IV.3.1.1. Description de la ligne des formes sèches – comprimés

La ligne de fabrication des formes sèches - comprimés du site Tabuk est composée de plusieurs ateliers et équipements :

➤ Atelier de granulation composé d'un :

- Granulateur SMG 60.
- Lit d'air fluidisé FBD 30.
- Tamiseur vibreur.
- Cuve de préparation des solutions de granulation 10L/45L.
- Pompe de transfert PIAB.
- Broyeur (Quadro Comil).



Figure 11 : Equipements de granulation.

- Mélangeur YENCHEN BM-50 : BIN 50L/300L.



Figure 12 : Mélangeur YENCHEN BM-50.

- Un atelier de compression :

Comprimeuse KORSH XL 400 composé de :

- Trémie d'alimentation.
- Flexible d'alimentation.
- Sabot d'alimentation.
- Tourelle.

PARTIE PRATIQUE

- Racleur comprimé (éjecteur) + Descente des comprimés.
- Dépoussiéreur.
- Tête du détecteur de métaux + Glissière.



Figure 13 : Equipements de compression.

➤ Un atelier de pelliculage : turbines SFC 80 et SFC 130.



Figure 14 : Equipements de pelliculage.

- Un atelier de conditionnement : Blistéreuse Uhlmann.



Figure 15 : Blistéreuse Uhlmann.

Le choix de l'équipement pour la validation est basé sur la sélection de l'équipement le plus commun sur la ligne de production pour chaque groupe de produits.

IV.3.1.2. Gamme de production de la ligne de fabrication de forme sèche – comprimés

Sur la ligne de production des formes sèches – comprimés de Tabuk - Algérie, sont fabriqués plusieurs médicaments comme montre le tableau suivant :

Tableau 24 : Tableau 1 de la gamme de production de la ligne de fabrication de forme sèche – Comprimés.

Nome du produit	Principe actif (DCI)	Dosage unitaire	Classe thérapeutique / indication
Rosutab®	Rosuvastatin Calcium	10 mg	Hypolipémiant
		20 mg	
Dementile®	Donepezil Hydrochloride	5 mg	Anticholinestérasique (traitement des formes légères ou modérément sévères de la maladie d'Alzheimer)
		10 mg	
Bisotab®	Bisoprolol Fumarate	5 mg	Bêtabloquant
		10 mg	

PARTIE PRATIQUE

Tableau 25 : Tableau 2 de la gamme de production de la ligne de fabrication de forme sèche
– Comprimés.

Kepacetam®	Levetiracetam	250 mg	Antiépileptique
		500 mg	
Tabuvan®	Valsartan	80 mg	Antihypertenseur (ARA II)
		160 mg	
Co-tabuvan®	Valsartan - Hydrochlorothiazide	80 mg -	Antihypertenseur (ARA II) Diurétique
		12,5 mg	
		160 mg - 12,5 mg	
		160 mg - 25 mg	
Lotevan®	Valsartan - Amlodipine	80 mg -	Antihypertenseur (ARA II) Diurétique
		5 mg	
		160 mg - 5 mg	
		160 mg - 10 mg	
Lotevan Plus®	Valsartan- Amlodipine besylate - Hydrochlorothiazide	160 mg - 5 mg - 25 mg	Antihypertenseur
		160 mg - 10 mg - 25 mg	
Vascovel®	Irbesartan - Amlodipine	150 mg - 5 mg	Antihypertenseur
		300 mg - 5 mg	
		300 mg - 10 mg	
Ibinor®	Escitalopram Oxalate	10 mg	Antidépresseur (ISRS)
Solifetab®	Solifenacin Succinate	5 mg	Anticholinergique (traitement symptomatique de l'incontinence urinaire)
		10 mg	

PARTIE PRATIQUE

Tableau 26 : Tableau 3 de la gamme de production de la ligne de fabrication de forme sèche
– Comprimés.

Arpetab®	Aripiprazole	10 mg	Antipsychotique (traitement de la schizophrénie)
		15 mg	
Efirap®	Diclofenac Potassium	50 mg	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
Endolet®	Cinacalcet HCL	30 mg	Calcimimétique (traite l'hyperparathyroïdie secondaire)
		60 mg	
Tablafil®	Tadalafil	5 mg	Traitement des troubles de l'érection
		20 mg	
Varoxa®	Rivaroxaban	10 mg	Anticoagulant
		15 mg	
		20 mg	
Zolix®	Levocetirizine Dihydrochloride	5 mg	Antihistaminique H1
Tenoryl®	Perindopril Arginine	5 mg	Antihypertenseur (IEC)
		10 mg	
Tabetron®	Ondansetron HCl Dihydrate	4 mg	Antinauséux (antagonistes des récepteurs 5-HT3)
		8 mg	

IV.3.2. Méthodes

Avant chaque validation, il faut respecter quelques recommandations qui représentent la méthodologie :

- ✓ Mise en place d'une procédure de nettoyage.
- ✓ Détermination du traceur ou pire cas.
- ✓ Calcul des critères d'acceptation.
- ✓ Validation des méthodes de prélèvement et des méthodes d'analyse du contaminant à l'état de traces.
- ✓ Mise à jour du plan de validation de nettoyage.

IV.3.2.1. Choix du traceur physico-chimique ou « pire cas »

Les critères pour définir le produit pire cas doivent inclure la toxicité en se basant sur l'approche PDE, ainsi que la solubilité et la nettoyabilité qui représente la facilité de nettoyage selon le degré de solubilité du principe actif. [32]

Donc une grille de cotation est construite pour classer les produits selon un score de criticité.

PARTIE PRATIQUE

Tableau 27 : Grille de cotation de la toxicité, solubilité, nettoyabilité des substances. [32]

PDE (mg/jour)	Score	Solubilité dans l'eau	Score	Score de Nettoyabilité
≥ 3	1	Très soluble	1	1
1 – 3	2	Librement soluble	2	2
0,5 – 1	3	Soluble	3	3
0,1 – 0,5	4	Assez soluble	4	4
$\leq 0,1$	5	Peu soluble	5	5
		Très légèrement soluble	6	6
		Pratiquement insoluble	7	7

IV.3.2.2. Critères d'acceptation

IV.3.2.2.1. Critère « Visuellement Propre »

- **Aspect des équipements** : Après la mise en œuvre d'un nettoyage majeur, toutes les pièces de l'équipement qui entre en contact directe avec le produit doivent être visuellement propre.
- **Aspect des prélèvements** : Les écouvillons et les eaux de rinçage après prélèvements doivent garder leurs aspects initiaux (absence de taches et de particules visibles à l'œil nu).

IV.3.2.2.2. Critères d'acceptation des contaminants chimiques

IV.3.2.2.2.1. Cas de prélèvement par écouvillonnage

Calcul de critère d'acceptation selon la dose toxique (PDE) : [32]

- $MACO = \frac{PDE(A) \times BS(B)}{Q_{max}}$
- $TL = \frac{MACO}{S(A \text{ et } B)}$
- $SL = TL \times Sp$

MACO : Maximum Allowable Carry-Over en mg.

PDE : Permitted daily Exposure ou Valeur limite d'exposition journalière du principe actif en mg/jour.

BS : Smallest Batch Size ou plus petite taille de lot du produit B en mg.

PARTIE PRATIQUE

Q_{max} : La quantité maximale journalière en mg/jour.

TL : taux limite de la contamination résiduelle par rapport à la surface commune en µg/cm².

S (A et B) : surfaces des équipements communes de A et B en cm².

SL : taux limite de la contamination résiduelle par rapport à la surface écouvillonnée (10x10cm²) en µg/100 cm².

S_p : surface écouvillonnée en cm².

IV.3.2.2.2. Cas de prélèvement par les eaux de rinçage

Afin d'avoir une concentration constante des résidus dans les eaux de rinçage, il est très important de déterminer le volume de rinçage à utiliser pour le prélèvement pour chaque équipement.

- Après une simulation qui a été faite sur plusieurs pièces, le volume d'eau à utiliser pour un équipement X peut être estimé à partir de la donnée suivante : « utiliser 20 ml pour prélever 100 cm² ».

Calcul de critère d'acceptation selon la dose toxique (PDE) :

$$\blacksquare \quad \mathbf{RL(ER)} = \frac{\mathbf{SL(Swab) \times S}}{\mathbf{Vol(fixé)}}$$

SL (swab): taux limite de contamination pour écouvillonnage en µg/cm².

RL (ER) : taux limite de la contamination résiduelle pour eaux de rinçage en µg/ml.

S : surfaces des équipements communes de A et B.

Vol (fixé) : volume fixé pour rinçage de surface commune de A et B.

❖ NB:

La validation de la méthode de prélèvement et de la méthode d'analyse doivent être effectuées en parallèle.

IV.3.2.2.3. Critères d'acceptation des contaminants microbiologiques

- **Germes aérobies viables totaux : DGAT**
 - Par eau de rinçage : ≤ 100 UFC/ml.
 - Par gélose de contact (diam. 55mm) : ≤ 50 UFC/plaque.
 - Par écouvillonnage : ≤ 50 UFC/25 cm² (≤ 2 UFC/cm²). [32]

Avec absence de germes indésirables : Escherichia coli et Pseudomonas aeruginosa.

IV.3.2.3. Plan de prélèvement

IV.3.2.3.1. Prélèvement direct sur la surface par écouvillonnage

➤ **Technique :**

- Mettre des gants et enlever un écouvillon de son emballage pour ne pas le contaminer.
- Identifier l'écouvillon stérile avant de procéder au prélèvement (Date, équipement, point...).
- Prélèvement se fait sur une surface de 5x5 cm² pour les analyses microbiologiques à l'aide des écouvillons imbibés par une solution tampon peptonée pH 7 avant prélèvement, et de 10x10 cm² pour les analyses physico-chimiques à l'aide des écouvillons imbibés par une solution appropriée pour chaque principe actif.
- Prélever la surface avec le recto de l'écouvillon en partant de l'angle supérieur gauche et dans le sens vertical (**A**). Puis avec le côté verso, prélever à partir de l'angle supérieur gauche dans le sens horizontal de manière à ne pas laisser d'espace non essuyé (**B**).
- Après avoir écouvillonné, placer l'écouvillon dans un autre tube à essai stérile contenant 10 ml d'eau peptonée tamponnée.
- Rassembler tous les prélèvements dans un portoir et les transporter au laboratoire de contrôle qualité pour l'analyse en respectant strictement les conditions de transport et d'asepsie.
- Conserver les échantillons au frais entre 2-8 °C maximum 24h après leur prélèvement.

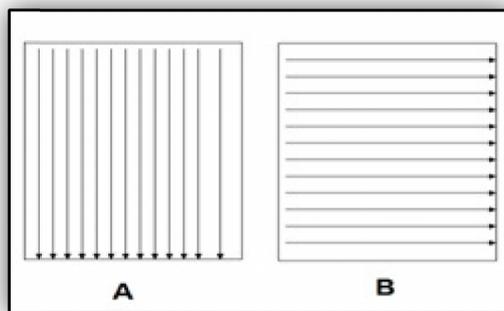


Figure 16 : Technique de prélèvement de surface par écouvillonnage.



Figure 17 : Les différents points de prélèvements par écouvillonnage.

IV.3.2.3.2. Prélèvement indirect par un liquide de rinçage

Il est réalisé en prélevant par un volume connu de liquide en effectuant un rinçage sur les surfaces à prélever après un nettoyage complet.

Les eaux de rinçage doivent être prélevées dans des flacons en verre propres pour la physicochimie et stérile pour la microbiologie.

Il faut Prélever une quantité suffisante pour une analyse complète, et s'assurer de prélever l'échantillon lors de la dernière phase de rinçage.

➤ **Technique :**

Le prélèvement doit être effectué par l'eau purifiée comme suit :

- Ouvrir le flacon soigneusement, tenir le bouchon dans la main.
 - Remplir le flacon jusqu'à 100 ml pour rincer la totalité de la surface de pièce ou équipement à prélever.
 - Remettre le bouchon.
 - Identifier le prélèvement en mentionnant sur une étiquette collée sur le flacon : la date et l'heure du prélèvement, le numéro du point de prélèvement et le visa du préleveur.
-
- Les échantillons prélevés sont transportés au laboratoire de contrôle qualité rapidement et doivent être protégés de la chaleur ($>25^{\circ}\text{C}$), afin d'éviter tout changement de charge bactérienne contenu dans l'échantillon, l'utilisation de glacière est préconisée.
 - Le contrôle doit être réalisé dans les 2 heures qui suivent les prélèvements, et les échantillons sont conservés au frais entre 2°C et 8°C pendant une durée maximale de 24h.

PARTIE PRATIQUE

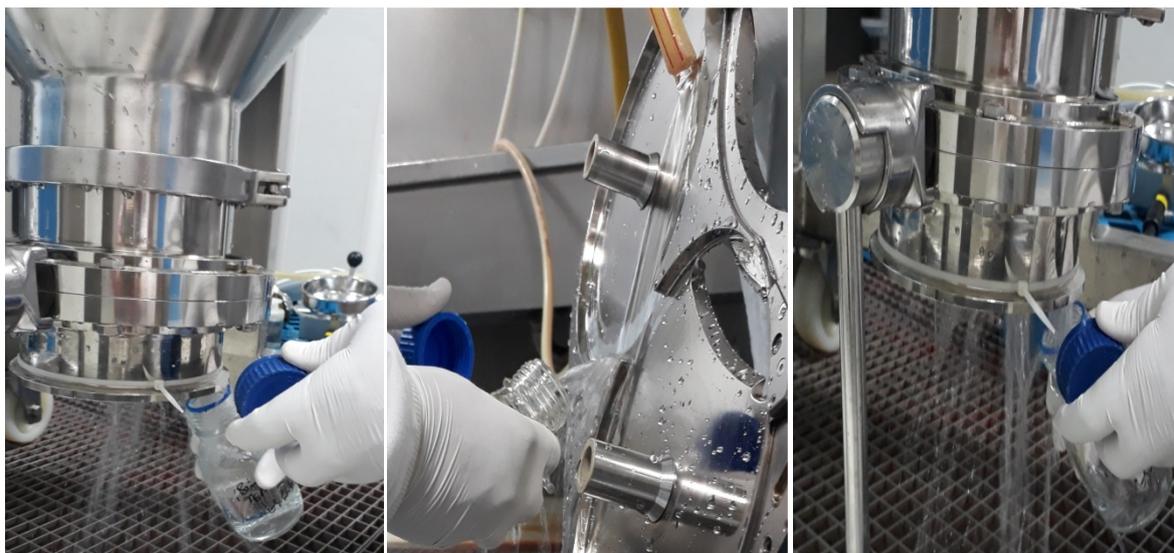


Figure 18 : Les différents points de prélèvements des eaux de rinçage.

Le choix des points de prélèvement pour les analyses physicochimiques et microbiologiques, est basé sur l'étude de criticité effectuée sur les pièces des équipements. La détermination des points critiques est reposée sur l'historique de nettoyage des équipements.

Le fait de se placer dans les conditions les plus défavorables permet de garantir lors de l'inspection que si les zones les plus critiques sont propres alors les zones les moins critiques le sont aussi.

Tableau 28 : Tableau 1 du plan de prélèvement au cours de la validation du nettoyage des équipements de la ligne sèche.

Equipements	Points critiques de l'équipement	Prélèvement physicochimique (détergent + API)		Prélèvement Microbiologique	
		Eaux de rinçage	Ecouvillonnage	Eaux de rinçage	Ecouvillonnage
Granulateur	SMG 60	✓	✓	✓	NA
Lit d'air fluidisé FBD 30	Filtre à manche	NA	NA	NA	✓
	Chambre de séchage	✓	✓	NA	✓
	Tamis (fond FBD)	NA	NA	NA	✓
Tamiseur vibreur	Tamiseur	✓	✓	✓	NA
	Tamis fixe	✓	✓	NA	✓

PARTIE PRATIQUE

Tableau 29 : Tableau 2 du plan de prélèvement au cours de la validation du nettoyage des équipements de la ligne sèche.

Cuve de préparation des solutions de granulation 10L/45L	Cuve	✓	NA	✓	NA
	Flexible de transfert	✓	NA	NA	✓
Pompe de transfert PIAB	Filtre à poche	NA	NA	NA	✓
	PIAB + Paroi fixe	✓	✓	NA	✓
	Flexible de transfert	✓	✓	NA	✓
Broyeur (Quadro Comil)	Broyeur	✓	✓	✓	NA
	Calibreur	✓	✓	NA	✓
BIN 50L/300L	Sortie du Bin	✓	✓	✓	NA
	Couvercle	✓	✓	NA	✓
Comprimeuse KORSH XL 400	Trémie d'alimentation	✓	✓	NA	✓
	Flexible d'alimentation	✓	✓	NA	✓
	Sabot d'alimentation	✓	✓	NA	✓
	Tourelle	NA	✓	NA	✓
	Racleur comprimé (éjecteur) + Descente des comprimés	✓	✓	NA	✓
	Dépoussiéreur	✓	✓	NA	✓
	Tête du détecteur de métaux + Glissière	✓	✓	NA	✓

PARTIE PRATIQUE

Tableau 30 : Tableau 3 du plan de prélèvement au cours de la validation du nettoyage des équipements de la ligne sèche.

Turbines SFC 80 et SFC 130	Tambour PAN	✓	✓	NA	✓
	Décharge tambour	✓	✓	NA	✓
	Circuit mobile de pulvérisation + Circuit fixe de pulvérisation + Pistolet	✓	NA	✓	NA
	Mesh 100	✓	NA	NA	✓
	Cuve de préparation de 10l et de 60l	✓	NA	✓	NA
	Cone de chargement	✓	✓	NA	✓
	Bras de déchargement	✓	NA	NA	✓
Blistéreuse Uhlmann	Pièces communes (Trémie + Crible vibreur)	✓	✓	NA	✓
	SIMTAP (Brosse + 2 Flexibles d'alimentation + SIMTAP)	✓	✓	NA	✓
	Chargeur (5 Brosses chargeur + Flexible d'alimentation chargeur + BAC chargeur)	✓	✓	NA	✓

IV.3.2.4. Méthodes analytiques

IV.3.2.4.1. Analyse physico-chimique des eaux de rinçage

➤ Technique

- Après avoir écouvillonné la surface 10 x10 cm² avec l'écouvillon (selon les étapes citées au-dessus), il faut placer l'écouvillon dans un autre tube à essai stérile contenant 5 ml de la solution qui représente la phase mobile.
- Mettre les tubes dans un bain à ultrasons pour dissoudre l'échantillon, prélevé et contenu dans l'écouvillon, dans la solution de la phase mobile.
- Injecter la solution dans le système HPLC.
- Les résultats doivent montrer : l'aire du pic de l'échantillon inférieur à l'aire du pic témoin.

La méthode d'analyse choisie est celle par HPLC : c'est une méthode spécifique.

IV.3.2.4.2. Analyse microbiologique

➤ Ecouvillonnage

➤ Technique

- Sous hotte à flux laminaire, ajouter à l'écouvillon 1 ml de la solution tampon à pH 7 stérile.
- Agiter l'écouvillon à l'aide d'un vortex.
- ensemencer en profondeur la suspension (1 ml) dans une boîte de pétri, puis couler 15 à 20 ml le milieu Gélose TSA.
- Identifier sur la boîte : le point de prélèvement, le local, la date.
- Les boîtes sont incubées à 30-35C° pendant 5 jours, en présence d'un témoin négatif.
- Effectuer une inspection des boîtes incubées tous les 3 jours avant la lecture finale du 5^{ème} jour.
- Exprimer les résultats en UFC/25 cm².



Figure 19 : écouvillons de prélèvement.



Figure 20 : Milieu de culture Gélose TSA.

➤ Eaux de rinçage

➤ Technique

- Sous hotte à flux laminaire, monter aseptiquement le système de filtration sur la membrane.
- L'échantillon est filtré (100 ml) à travers une membrane stérile, Cette dernière est déposée sur un milieu gélosé R2A.
- S'assurer que la membrane adhère entièrement sur la gélose et qu'il n'y est pas de bulles d'air emprisonnées en dessous.
- Incuber la boite à 30-35C° pendant 5 jours, en présence d'un témoin négatif (filtrer 100 ml d'eau purifiée stérile).
- Effectuer une inspection des boites incubées tous les 3 jours avant la lecture finale du 5^{ème} jour.
- Les résultats sont exprimés en UFC/ml.



Figure 21 : Unité de filtration à membrane.

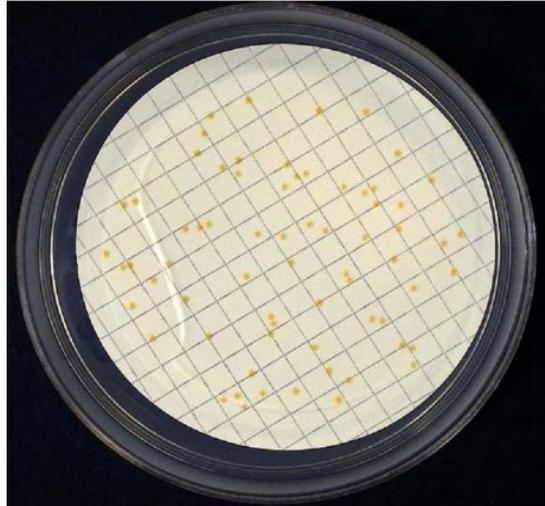


Figure 22 : Filtre membrane sur milieu Gélose R2A.

Le dénombrement se fait manuellement à l'aide d'un compteur de colonies.

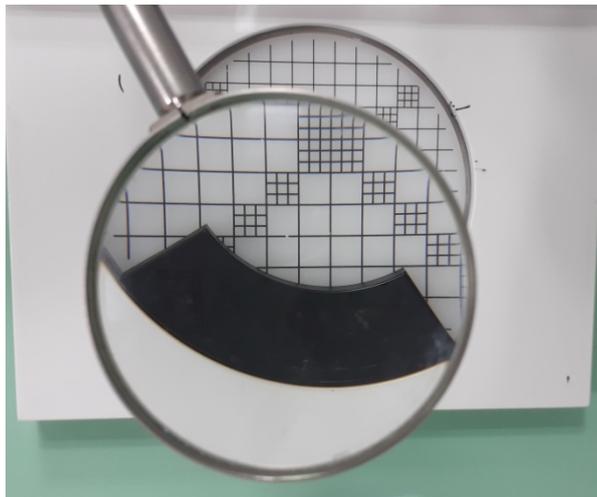


Figure 23 : Compteur de colonies.

PARTIE PRATIQUE

V. Résultats et discussion

V.1. Analyses et évaluation des risques de la validation du nettoyage

V.1.1. Présentation des résultats et tableau AMDEC

Le tableau AMDEC ci-dessous résume toutes les étapes et les résultats.

Tableau 31 : Tableau 1 de l'outil AMDEC.

Evaluation des risques												
Identification du risque		Analyse du risque						Contrôle du risque				
Etape	Mode de défaillance	Impact de défaillance	Causes possibles de défaillance	Evaluation				Mesures à prendre	Résultats			
				P	D	G	IPR		P	D	G	IPR
Détermination du produit worst case	Faux produit worst case	Faux résultats	Erreurs des données de solubilité, nettoyabilité, toxicité	2	4	2	16	Formation du personnel	1	2	2	4
		Nettoyage non validé										
		Formation insuffisante du personnel										
Détermination des limites d'acceptation	Formules fausses de la limite d'acceptation	Faux résultats	Non maîtrise des formules de calcul	1	3	3	9	La formule de calcul des limites prennent compte de toutes les combinaisons possibles, produit suivant / produit précédent	1	1	3	3
								Prendre en considération les caractéristiques du contaminant				
Vide de ligne	Vide de ligne mal fait	Contamination croisée (présence du dossier de lot du produit précédent dans la salle ou l'équipement est en cours de fabrication du produit suivant)	Non-respect des procédures	1	3	4	12	Joindre des check-lists aux dossiers de lot pour assurer la traçabilité de nettoyage	1	2	2	4
			Mauvaise vérification à cause de la charge en production									
			Inattention ou oubli par l'opérateur									
		Travailler en mauvaises conditions										

PARTIE PRATIQUE

Tableau 32 : Tableau 2 de l’outil AMDEC.

Nettoyage	Présence de traces du principe actif après le nettoyage au niveau des équipements	Contamination croisée du milieu et du matériel par le produit précédent	Nettoyage mal réalisé à cause de non-respect des instructions du nettoyage	2	3	4	24	Vérification visuelle de l’aspect du nettoyage pour juger l’efficacité de la méthode, parfois en utilisant des spots	1	1	3	3
		Effet allergène chez les sujets présentant une sensibilité vis-à-vis du médicament précédent	Forme géométrique de certains équipements est variable et assez complexe c'est-à-dire qu’il existe des zones inaccessibles par un simple essuyage					Contrôle des échantillons des eaux de rinçage et d’écouillonnage pour vérifier l’absence de traces après toute opération de nettoyage				
								Validation des méthodes analytiques possédant une sensibilité qui permet la détection des contaminants recherchés				
			Mauvaise détermination des points en contact direct et indirect, ou non en contact avec le produit									
			Expiration du délai d’utilisation d’équipements					Validation des méthodes de prélèvement				
			Techniques prélèvement non validées									
	Méthodes analytiques de recherche des traces non validées											

PARTIE PRATIQUE

Tableau 33 : Tableau 3 de l’outil AMDEC.

Nettoyage	Présence de traces des agents de nettoyage	Contamination chimique des produits finis	Rinçage incomplet ou insuffisant			2	12	Suivre les procédures pour assurer un rinçage satisfaisant aux recommandations					
			Concentration et volume de détergent utilisés plus élevés que ceux recommandés	2	3			1	1	2	2		
	Erreur de dilution pendant la préparation de détergent	Non précision de concentration : volume d’eau et masse de détergent	Non respect des SOP						Reformation des opérateurs				
			Manque de formation de l’opérateur	3	4	4	48	Pesée de la masse de détergent et du volume d’eau	2	3	3	18	
			Présence de traces de détergent sur l’équipement et le produit suivant										
		Nettoyage non conforme											
	Non respect de temps de contact de détergent avec l’équipement	Traces de produit précédant et de détergent sur l’équipement en cas de contact pendant une durée insuffisante	Non suivi de la procédure de nettoyage										
			Manque d’informations dans la fiche SOP	4	4	4	64	Vérification des SOP après la rédaction	2	4	3	24	
			Oubli par l’opérateur										

PARTIE PRATIQUE

Tableau 34 : Tableau 4 de l’outil AMDEC.

Nettoyage	Température de l’eau imprécise	Dégradation des molécules de détergent à température élevée	Absence de données de température dans la procédure de nettoyage	3	4	4	48	Précision de la température de l’eau dans la procédure de nettoyage	1	4	3	12
		Nettoyage inefficace à température faible		2	3	2	12		1	3	1	3
	Non enregistrement sur les log books	perte de traçabilité de nettoyage	Oubli par l’opérateur	2	3	2	12	Refaire le nettoyage avec traçabilité	1	3	1	3
Prélèvement	Prélèvement sur équipement non correctement réalisé	Risque de contamination croisée du produit suivant	Non respect des instructions de prélèvement	2	4	4	32	Vérifier visuellement l’aspect des prélèvements avant la réalisation d’analyse	1	1	3	3
		Faux résultats de la méthode analytique de dosage du produit worst case		2	4	4	32	Répéter l’opération du prélèvement	1	1	3	3
		Validation à reprendre : perte du temps et d’argent		2	4	4	32		1	1	3	3

PARTIE PRATIQUE

V.1.2. Interprétations et actions correctives ou préventives mises en œuvre

Le tableau suivant indique la hiérarchisation des modes de défaillance à l'état actuel, et celui attendu en cas d'application des actions proposées :

Tableau 35 : Hiérarchisation des risques en fonction de leurs IPR avant et après les actions proposées.

Priorité d'action	Risques	IPR avant intervention	IPR après intervention
1	Non respect de temps de contact de détergent avec l'équipement	64	24
2	Température de l'eau imprécise	48	18
3	Erreur de dilution pendant la préparation de détergent	48	12
4	Prélèvement sur équipement non correctement réalisé	32	3
5	Présence de traces du principe actif après le nettoyage au niveau des équipements	24	3
6	Faux produit worst case	16	4
7	Vide de ligne mal fait	12	4
8	Non enregistrement sur les log books	12	3
9	Présence de traces des agents de nettoyage	12	2
10	Formules fausses de la limite d'acceptation	9	3

V.1.3. Actions correctives ou préventives (CAPA) proposées

En fonction des étapes du processus de validation du nettoyage, nous avons proposé des solutions pour les modes de défaillances relevés, afin d'améliorer le procédé.

- Formation continue avec supervision périodique afin d'assurer la qualification du personnel et de réduire les risques de défaillance liés à la main d'œuvre.
- Validation des méthodes analytiques de recherche de traces, dont la sensibilité permet la détection des contaminants recherchés.
- Révision de la procédure du nettoyage en précisant la température de l'eau et le

pourcentage de dilution du détergent

- Formation du personnel chargé d'effectuer le prélèvement.
- Mettre en place un protocole de validation de nettoyage détaillé avec une formation du personnel.
- Enregistrement dans les log books et rafraîchissement des données du personnel afin d'éviter toute confusion et d'assurer la traçabilité.

D'après nos résultats, la criticité de tous les modes de défaillances relevés au cours du procédé redeviendrait faible, si les actions proposées sont mises en œuvre.

V.1.4. AMDEC : intérêts, limites

L'utilisation de l'AMDEC pour notre étude, a permis d'analyser le processus de validation du nettoyage au niveau du site. Les étapes du processus ont été analysées une par une afin de pouvoir déterminer le maximum de défaillances potentielles, mais aussi leurs causes principales et leurs conséquences possibles.

Les cotations ont permis d'évaluer la criticité de chaque mode de défaillance relevé et ainsi d'établir une hiérarchie, dans le but de définir les points où une action devrait être mise en place afin de rendre le risque acceptable. Suite à cela, des actions ont été proposées afin de corriger ou prévenir les défaillances relevées.

Une des difficultés rencontrées lors de la réalisation de cette analyse, concerne la disponibilité des participants. Les résultats sont fortement dépendants de l'expérience des participants à l'étude, ce qui peut être un frein car certaines défaillances potentielles peuvent être occultées.

PARTIE PRATIQUE

V.2. Validation du nettoyage

V.2.1. Détermination du produit pire cas « Worst-case »

Les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoiyabilité et la toxicité en se basant sur la PDE.

Tableau 36 : Tableau 1 des scores et caractéristiques des produits fabriqués.

API	Dosage unitaire	Score de Toxicité (PDE)	Solubilité dans l'eau	Score	Score de Nettoiyabilité	Score de Ciriticité
Rosuvastatin Calcium	10 mg	5	Peu soluble	5	5	125
	20 mg					
Donepezil Hydrochloride	5 mg	5	Soluble	3	3	45
	10 mg					
Bisoprolol Fumarate	5 mg	4	Très soluble	1	1	4
	10 mg					
Levetiracetam	250 mg	1	Très soluble	1	1	1
	500 mg					
Valsartan	80 mg	4	Pratiquement insoluble	7	7	196
	160 mg					
Hydrochlorothiazide	12,5 mg	4	Très légèrement soluble	6	6	144
	25 mg					
Amlodipine	5 mg	5	Peu soluble	5	5	125
	10 mg					
Escitalopram	10 mg	5	Peu soluble	5	5	125
Solifenacine	5 mg	2	Très soluble	1	1	2
	10 mg					
Aripiprazole	10 mg	5	Insoluble	7	7	245
	15 mg					
Diclofenac Potassium	50 mg	5	Assez soluble	4	4	80
Cinacalcet HCl	30 mg	4	Peu soluble	5	5	100
	60 mg					
Tadalafil	5 mg	1	Pratiquement insoluble	7	7	49
	20 mg					
Rivaroxaban	10 mg	4	Pratiquement insoluble	7	7	196
	15 mg					
	20 mg					

PARTIE PRATIQUE

- Les principes actifs sont classés en fonction de leurs toxicités en se basant sur la PDE qui est une façon de mesurer le potentiel toxique à long terme (toxicité chronique) d'une matière. Le produit worst case déterminé est le produit plus toxique avec la valeur la plus faible de PDE qui porte le score de toxicité le plus élevé noté 5.
- L'évaluation de la solubilité doit être effectuée sur la base de la solubilité des substances dans les solvants utilisés, pour le nettoyage dans notre cas on a utilisé l'eau, et l'Aripiprazole est insoluble l'eau, donc le score 7 est déterminé pour ce critère.
- La nettoyabilité pourrait être classée en suivant le critère de solubilité dans l'eau. C'est-à-dire que le produit worst case est le produit le plus difficile à nettoyer avec le score 7.

La validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique d'un site multi-produits non dédiés nécessite une approche longue, complexe et coûteuse. Afin de diminuer les charges, faciliter les tâches et optimiser le nettoyage l'approche pire cas proposée.

Ce concept est basé sur une réflexion préliminaire qui consiste à déterminer un ou plusieurs « pire(s) des cas », puis la validation de nettoyage est effectuée sur ce « worst case ».

En cas d'utilisation d'une approche par le pire cas comme modèle de validation de nettoyage, une justification scientifique doit être fournie pour la sélection du pire cas, et l'incidence des nouveaux produits sur le site doit être évaluée.

Si on prouve que le procédé de nettoyage est suffisamment efficace pour le produit worst case, alors on considère qu'il l'est également pour tous les autres.

V.2.2. Validation du nettoyage : limites

Parmi les difficultés rencontrées lors de la réalisation de la validation de nettoyage à cause du manque de temps, l'inapplication numérique des formules de critères d'acceptation ainsi que l'absence des résultats d'analyse du contaminant à l'état de traces.

CONCLUSION

CONCLUSION

La gestion des risques des contaminations croisée, est une étape cruciale du processus de fabrication des produits de santé. Ce risque doit être maîtrisé par la mise en œuvre de moyens préventifs, tel que 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.

Afin de garantir la maîtrise de la contamination, il est obligatoire d'assurer un nettoyage efficace des équipements en contact direct ou indirect avec le produit afin de ne pas retrouver dans le produit suivant des traces du produit précédant.

Dans le but de maîtriser encore le risque de contamination croisée, des référentiels et guides ont été publiés, par l'EMA et l'ICH et l'ANSM, pour la réduction du risque de la non-qualité, par la mise en place d'actions correctives ou préventives, tenant en compte de la criticité et donc du niveau de priorité. L'utilisation de ces référentiels est complétée par différents outils adaptés en fonction de l'activité, la taille et les objectifs fixés par les industries pharmaceutiques.

La pratique au sein de Tabuk Pharmaceuticals a fourni l'opportunité d'employer l'AMDEC comme étant un outil simple et efficace pour la maîtrise du processus de la validation du nettoyage dans une ligne de fabrication de forme sèche.

L'établissement des limites maximales acceptables de résidus de produits est donc maintenant basé sur le calcul de la PDE des substances actives, conformément à la ligne directrice de l'EMA, à partir des données toxicologiques et pharmacologiques, c'est à-dire l'exposition journalière acceptable n'entraînant pas d'effets indésirables chez le patient si celui-ci est exposé à la substance tous les jours tout au long de sa vie. L'approche est donc à présent directement basée sur la santé du patient et des données humaines et non plus extrapolée à partir des données toxicologiques sur l'animal via la DL50.

La stratégie de pire des cas « worst cas » a pour but de simplifier la validation et de générer un gain de temps et financier pour l'entreprise à long terme.

Une connaissance approfondie des sources de contamination et des zones critiques des équipements de production engendrant de difficultés et complexités permet de diminuer très sensiblement le risque. L'objectif étant d'obtenir au final un équipement « propre » permettant d'assurer la sécurité du patient et permettant le redémarrage de la production.

L'industrie pharmaceutique compte beaucoup sur la qualité des produits fabriqués et la sécurité des patients. Donc la propreté des équipements de production est un critère clef qui permet d'obtenir un produit de haute qualité, ce critère ne peut se faire qu'avec un nettoyage approprié.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] : Larousse.fr - site de la société édition Larousse, [En ligne] sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais-monolingue>. [Consulté le 01 Février 2023]
- [2] : ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire, [En ligne] sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>. [Consulté le 01 Février 2023]
- [3] : ISO 31000:2018 -Management du risque —Lignes directrices, [En ligne] sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:fr>. [Consulté le 01 Février 2023]
- [4] : ISO /CEI 51 :2014 -Aspects liés à la sécurité — Principes directeurs pour les inclure dans les normes, [En ligne] sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-iec:guide:51:ed-3:v1:fr:term:3.9>. [Consulté le 01 Février 2023]
- [5] : MAZOUNI, Mohamed Habib (2008). *Pour une Meilleure Approche du Management des Risques : de la modélisation ontologique du processus accidentel au système interactif d'aide à la décision*. Ecole doctorale IAEM, Lorraine.
- [6] : ISO 9001:2015 - Systèmes de management de la qualité — Exigences, [En ligne] sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>. [Consulté le 01 Février 2023]
- [7] : Agence Française de Normalisation (1992). *Gérer et assurer la qualité, tom 2 : Management et assurance qualité*. Paris.
- [8] : Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Guide des bonnes pratiques de fabrication, France, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/>.
- [9] : Roue de Deming – Amélioration continue, [En ligne] sur : <https://www.airhandicap.org/la-certification-qualiopi/0785-iso-9001-course-text-pt2-2/>. [Consulté le 20 Mars 2023]
- [10] : Partie III : gestion du risque qualité (ICH Q9), [En ligne] sur : <https://www.afmps.be/fr>. [Consulté le 20 Mars 2023]
- [11] : XAVIER Michel (2009). *Management des risques pour un développement durable*. s.l. :DUNOD,.
- [12] ICH Q9. Quality Risk Management s.l. (2005). International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human.
- [13] : Deviation Handling and Quality Risk Management, World Health Organization. [En ligne] sur : <https://www.who.int/>.
- [14] : Site web de l'ICH <https://www.ich.org/>. [Consulté le 20 Mars 2023]
- [15] : ICH guideline Q9 on quality risk management, [En ligne] sur : <https://www.ema.europa.eu/en>.
- [16] : Guide OMS des normes relatives aux BPF, [En ligne] sur : <https://www.who.int/>.
- [17] : Site web de European Medicines Agency, [En ligne] sur : <https://www.ema.europa.eu/en>. [Consulté le 20 Mars 2023]
- [18] European Medicines Agency (2014). *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.
- [19] : TREHEL, Camille (2015). *Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique*, mémoire de fin d'études spécialité Pharmacie. Université de Bordeaux.
- [20] : ISO 19227:2018 Implants chirurgicaux - Propreté des implants orthopédiques - Exigences générales [En ligne] sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:19227:ed-1:v1:fr>. [Consulté le 23 Avril 2023]

BIBLIOGRAPHIE

- [21] : Cercle de Sinner [En ligne] sur : <https://www.axxome-solutions.fr/> [Consulté le 18 Juin 2023]
- [22] : Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations, [En ligne] disponible sur : <https://www.fda.gov/>. [Consulté le 20 Mars 2023]
- [23] BENNAI, Nassima, BOUKHALFA, Meriem (2017). *Méthodes d'analyse de risque en industrie pharmaceutique : Cas des méthodes appliquées en contrôle qualité. Application à la validation de nettoyage d'un équipement*, mémoire de fin d'études spécialité Pharmacie. Université Mouloud MAMMARI, Tizi Ouzou.
- [24] : RIDOUX Michel (1999). *AMDEC-Moyen-Auteur(s)*, [En ligne] sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr/>. [Consulté le 3 Avril 2023]
- [25] : Site web Technique de l'ingénieur, [En ligne] sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr/>[Consulté le 10 Avril 2023]
- [26] : ALDRIGE.J, DALE.B (1991). *The Application of Failure Mode and Effects Analysis at an Automotive Components Manufacturer*. International Journal of Quality and Reliability Management. vol.8 , n.3.
- [27] : La méthodologie AMDEC (2004). CRTA.
- [28] : LANDY.G (2011). AMDEC - Guide pratique. AFNOR.
- [29] : «AMDEC», [En ligne] sur : <https://www.pqb.fr/>. [Consulté le 22 Avril 2023]
- [30] : KELADA, Joseph (1994). L'AMDEC. École des Études Commerciales : Centre d'étude En qualité totale.
- [31] : Pharmacopée européenne 8^{ème} édition (2014). EDQM.
- [32] : Document interne du site Tabuk Pharmaceuticals.
- [33] : Raj, Abhishek (2016). A review on corrective action and preventive action (CAPA).
- [34] : Présentation générale de la méthode HACCP (2008). STP Pharma pratiques, Vol 18, n°1, annexe 6.
- [35] : LE COZ, Edmond (2001). Méthodes et outils de la qualité. *Technique de l'ingénieur*, 1 (A1770), 31 – 39, [En ligne] sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr/>. [Consulté le 3 Avril 2023]
- [36] : Diagramme d'Ishikawa, [En ligne] sur : <https://swiver.io/blog/diagramme-dishikawa/>. [Consulté le 15 Avril 2023]
- [37] : Site officiel de la FDA, [En ligne] sur : <https://www.fda.gov/>. [Consulté le 20 Mars 2023]
- [38] : ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 15 Qualification/Validation, Version 2014/bis.
- [39] : BOLZAN, Claire (2008). *La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées*, mémoire de fin d'études spécialité Pharmacie. Université Henri Poincaré - Nancy 1.
- [40] : BARICAULT, Ameline (2018). *Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique:cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage*, mémoire de fin d'études spécialité Pharmacie. Université de Bordeaux 2.
- [41] : Pharmacopée européenne 9^{ème} édition.
- [42] : Dr MAMOU, Marzouk (2018). *Stratégies de validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : nouvelles recommandations et application aux équipements de fabrication*

BIBLIOGRAPHIE

dans un site multi produit, thèse de doctorat en Sciences Médicales. Université Mouloud MAMMERI, Tizi Ouzou.

[43]: European Medicines Agency (2018). Questions and answers on implementation of 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.

[44]: PRABU Sakthivel LAKSHMANA (2010). *Cleaning Validation and its importance in Pharmaceutical Industry*, Pharma Times.

[45]: ICH Q3C (R6) (2016). *Impurities : Guideline for Residual Solvents*. Step 4.

[46]: DEVAUX, Pierre (2015). *Draft. Annexe 15 des bpf : comprendre les nouveautés du chapitre consacré à la validation du nettoyage*. Congrès A3P Maroc, Marrakech.

[47]: YEONG-CHUL Park, MYUNG-HAING Cho (2011). *A New Way in Deciding NOAEL Based on the Findings from GLP-Toxicity Test*. Official journal of Korean society of toxicology. Corée de Sud.

[48]: LEDOUX, Chloé (2014). *Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols*, mémoire de fin d'études spécialité Pharmacie. Université de Rouen.

[49]: Pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

[50]: DEVAUX, Pierre, ARTHUS Margaux, BOURGOIS Sophie (2018). *GIC Annexe 15 Qualification et Validation Chapitre 10 Validation du nettoyage Guide pratique BPF, A3P Scientifique et Technique, Vol n°2*.

[51]: DEVAUX, Pierre (2018). *Formation sur la validation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, A3P & UPS CONSULTANTS*.

[52]: BOUBEKER, Roza , BOUAGGAR, Khadidja (2017). *Validation de nettoyage d'une centrale de pesée : Cas d'un site multi produits*, mémoire de fin d'études spécialité Pharmacie. Université Mammeri Mouloud, Tizi-Ouzou.

[53]: LABAN.F (2003). *Méthodes de prélèvement et méthodes analytiques pour le contrôle et/ou la validation de nettoyage, STP Pharma Pratiques, Volume 16 N°3*.

[54]: Site web de Tabuk Pharmaceuticals, [En ligne] sur : <https://www.tabukpharmaceuticals.com/> [Consulté le 25 Juin 2023]

[55]: Site web de Wikipédia l'encyclopédie libre, [En ligne] sur : <https://fr.wikipedia.org/> [Consulté le 1 Juin 2023]

[56]: Site web de Chemical Book, [En ligne] sur : <https://www.chemicalbook.com/> [Consulté le 6 Juin 2023]

RESUME

La contamination croisée est la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit, elle peut réduire la qualité d'un médicament et représente donc un risque élevé pour le patient. La contamination croisée est un obstacle pour les laboratoires de l'industrie pharmaceutique à cause de ses conséquences qui peuvent être graves pour le patient et l'entreprise, de ce fait, la gestion du risque, basée sur des méthodes et outils de qualité, tel que l'AMDEC qui est appliquée dans cette étude, afin de contrôler tous les éléments pouvant provoquer des défaillances.

Le processus de nettoyage fiabilise l'absence de contamination et de ce fait garantit la qualité du médicament. La validation du procédé de nettoyage permet de démontrer son efficacité et sa reproductibilité. Cette stratégie constitue une étape clé de la maîtrise de contamination, du fait qu'elle a été intégrée dans les récentes révisions des bonnes pratiques de fabrication.

La nouveauté apportée dans ce travail est la proposition d'une démarche quantitative pour le choix du traceur « pire cas » d'une part, et l'introduction de l'approche PDE (Permitted Daily Exposure) qui a pour finalité d'établir des limites d'exposition basée sur le risque santé du patient, d'autre part. Cette nouvelle approche d'introduction récente en industrie pharmaceutique est exigée par la ligne directrice de l'agence européenne des médicaments.

Mots-clés : contamination croisée, médicament, gestion du risque, AMDEC, industrie pharmaceutique, qualité, défaillances, validation de nettoyage, traceur, pire cas, PDE.

ABSTRACT

Cross-contamination is the contamination of a material or a product with another material or product, it can reduce the quality of a drug and therefore represents a high risk for the patient. Cross-contamination is a obstacle for pharmaceutical industry companies because of its consequences which can be serious for the patient as well as for the company, therefore, risk management, based on quality methods and tools, such as FMECA which is applied in this study, in order to control all the elements that could cause failures.

Cleaning process makes the absence of contamination reliable, and thus guarantees the quality of the drug. The validation of the cleaning process allows to demonstrate its effectiveness and reproducibility. This strategy constitutes a key step of contamination control, as it has been incorporated into recent revisions of good manufacturing practices.

The novelty brought to this work is the proposal of a quantitative approach for the choice of tracer « worst case » on the one hand, and the introduction of the PDE (Permitted Daily Exposure) approach which aims to establish exposure limits based on the patient's health risk, on the other hand. This new approach of recent introduction in the pharmaceutical industry is required in the guidelines of the european medicines agency.

Key words : cross-contamination, drug, risk management, FMECA, pharmaceutical industry, quality, failures, cleaning validation, tracer, worst case, PDE.