



HAL
open science

Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols

Chloé Ledoux

► **To cite this version:**

Chloé Ledoux. Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01138610

HAL Id: dumas-01138610

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01138610>

Submitted on 2 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2014

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2014

LEDOUX CHLOE

Née le 3 juin 1986 à Versailles

**Analyse de risques appliquée à la validation du
nettoyage des équipements de fabrication de
médicaments aérosols**

Président du jury : *Monsieur le Professeur Philippe VERITE*

Membres du jury : *Monsieur Nabil KERZABI*

Madame Nadine VIDAL

Monsieur le Professeur Michel GUERBET

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2014

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2014

LEDOUX CHLOE

Née le 3 juin 1986 à Versailles

**Analyse de risques appliquée à la validation du
nettoyage des équipements de fabrication de
médicaments aérosols**

Président du jury : *Monsieur le Professeur Philippe VERITE*

Membres du jury : *Monsieur Nabil KERZABI*

Madame Nadine VIDAL

Monsieur le Professeur Michel GUERBET

Remerciements

Je tiens à remercier **les membres de mon jury**,

Professeur Philippe VERITE, Président de jury,

Je vous remercie pour votre aide au cours de mon cursus universitaire et pour m'avoir permis de me poser les bonnes questions pour avancer dans mon parcours professionnel.

Monsieur Nabil KERZABI, Directeur de thèse,

Un grand merci pour ton soutien et l'aide que tu m'as apportée pour la rédaction de cette thèse, ainsi que tous les précieux conseils que tu m'as prodigués... Ce fut un plaisir de travailler avec un si bon manager, disponible et bienveillant.

Madame Nadine VIDAL, Membre du jury,

Je souhaite te remercier pour ton accompagnement de par tes connaissances et tes idées sur l'utilisation de l'analyse de risques dans le domaine de la validation du nettoyage.

Professeur Michel GUERBET, Membre du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que tout ce que vous faites pour tous les étudiants de l'UFR de pharmacie.

A l'équipe NPS Validation du site de GlaxoSmithKline Evreux,

A **Stéphanie BENNETON-SOYER, Sébastien LAMBERT** et **Gaëlle LEBLOND** qui m'ont formé à la validation du nettoyage. Vous m'avez beaucoup soutenu, j'ai appris tellement de choses à votre contact. Grace à vous cette expérience professionnelle sera inoubliable, mon seul regret est qu'elle n'ait pas duré plus longtemps.

A **Gaëlle LEMAIRE** et **Stephan SIMON** pour leur accueil, leur disponibilité et le transfert de connaissances dont ils ont fait preuve.

A mes parents, Agathe et Antoine,

Pour avoir su me motiver. Vous m'avez soutenu dans tous mes projets ! Je vous témoigne tout mon amour et toute ma gratitude.

A mes grands parents,

Pour être convaincue que quoi qu'il arrive, je vais bien finir par y arriver.

A Jérémie,

A début on révisait notre bac. Tu as su me soutenir durant toutes ces révisions, examens et résultats. Maintenant que nos années d'études en pharmacie se terminent, vivement les suivantes...

A Alexandre, Amélie, Elise, Marlène, Mathieu, Mickaël

Mes amis du lycée, pour toutes les soirées, sorties et vacances passées ensemble.

Ainsi que tous ceux et celles que je n'ai pas cité...

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation aux opinions émises dans cette thèse.
Ces opinions sont propres à leurs auteurs**

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J.BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P.FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY– R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B.MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS –H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J.TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS :

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médical
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean DOUCET gériatrie	HB	Thérapeutique - Médecine interne et
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie

Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE	HCN	Urologie
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mr Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion

Mr François **TRON** (*surnombre*)
Mr Jean-Jacques **TUECH**
Mr Jean-Pierre **VANNIER**
Mr Benoît **VEBER**
Mr Pierre **VERA**
Mr Eric **VERIN**
Mr Eric **VERSPYCK**
Mr Olivier **VITTECOQ**
Mr Jacques **WEBER**

UFR Immunologie
HCN Chirurgie digestive
HCN Pédiatrie génétique
HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
CB Biophysique et traitement de l'image
CRMPR Médecine physique et de réadaptation
HCN Gynécologie obstétrique
HB Rhumatologie
HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**
Mr Jeremy **BELLIEN**
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**
Mr Gérard **BUCHONNET**
Mme Mireille **CASTANET**
Mme Nathalie **CHASTAN**
Mme Sophie **CLAEYSSENS**
Mr Moïse **COEFFIER**
Mr Stéphanie **DERREY**
Mr Eric **DURAND**
Mr Manuel **ETIENNE**
Mr Serge **JACQUOT**
Mr Joël **LADNER**
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**
Mr Thomas **MOUREZ**
Mr Jean-François **MENARD**
Mme Muriel **QUILLARD**
Mr Vincent **RICHARD**
Mr Francis **ROUSSEL**
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**
M. Pierre-Hugues **VIVIER**

HCN Bactériologie – Virologie
HCN Pharmacologie
HCN Biochimie
HCN Hématologie
HCN Pédiatrie
HCN Physiologie
HCN Biochimie et biologie moléculaire
HCN Nutrition
HCN Neurochirurgie
HCN Cardiologie
HCN Maladies infectieuses et tropicales
UFR Immunologie
HCN Epidémiologie, économie de la santé
UFR Biologie cellulaire
HCN Bactériologie
HCN Biophysique
HCN Biochimie et biologie moléculaire
UFR Pharmacologie
HCN Histologie, embryologie, cytogénétique
HCN Génétique
HCN Anatomie
HCN Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**
Mme Cristina **BADULESCU**

UFR Anglais
UFR Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale
Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** Physiologie (ADEN)
Mme Su **RUAN** Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN** Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle **TOURNIER** Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME
CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

Table des matières

Introduction22

Partie 1 : Validation des procédés de nettoyage23

1. Le Nettoyage 23

1.1. Définition..... 23

1.2. L'Objectif principal du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique..... 23

1.3. Les Contaminants 24

1.3.1. Définition d'une contamination 24

1.3.2. Les grands types de contaminants 24

1.3.3. Les sources et vecteurs de contamination 26

1.3.4. Les facteurs aggravants de la contamination..... 28

1.4. Les différents types de nettoyage..... 28

1.5. Les détergents 30

1.6. Les Désinfectants..... 32

2. La Validation des procédés de nettoyage..... 34

2.1. Définition de la validation du procédé de nettoyage..... 34

2.2. Les objectifs de la validation du nettoyage..... 34

2.3. Les différents types de validation 35

2.4. Le contexte réglementaire 35

2.4.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication 35

2.4.2 Les cGMPs 37

2.5. Que doit-on valider?..... 38

2.6. Les prérequis à la validation du nettoyage 38

2.6.1. Qualification des équipements 38

2.6.2. Qualification du personnel 40

2.6.3. Qualification des locaux 40

2.6.4. Qualification du matériel et des agents de nettoyage..... 41

2.6.5. Les critères d'acceptation 41

2.6.6. Méthodes de prélèvement pour les surfaces et les équipements..... 46

2.6.6.1.	Contrôle visuel.....	46
2.6.6.2.	Prélèvement direct.....	47
2.6.6.3.	Prélèvement indirect par les solutions de rinçage.....	48
2.6.6.4.	Méthode lot placebo.....	49
2.6.6.5.	Plan de prélèvement.....	50
2.6.6.6.	Principe du rendement de récupération.....	50
2.6.7.	Les méthodes analytiques.....	52
2.6.7.1.	Critères de choix de la méthode.....	52
2.6.7.2.	Analyses physicochimiques.....	52
2.6.7.3.	Analyses microbiologiques.....	53
2.6.7.4.	Analyses particulières.....	54
2.7.	La stratégie de validation.....	54
2.7.1.	Avantages et limites des méthodes de groupage :.....	56
2.8.	Les grandes étapes de la validation du nettoyage.....	58
2.8.1.	Le PDV : Plan Directeur de Validation.....	59
2.8.2.	Le Protocole de validation.....	59
2.8.3.	Le Rapport de validation.....	60
2.8.4.	Les temps critiques.....	60
2.8.5.	Les procédures de nettoyage.....	61
2.8.6.	Suivi du nettoyage et revalidation.....	62

Partie 2 : Analyse de risques.....63

1.	Gestion des risques et contexte réglementaire.....	63
1.1.	Qu'est ce qu'un risque?.....	63
1.2.	La Gestion des risques.....	63
1.3.	Le contexte réglementaire.....	64
1.4.	Les prérequis.....	65
1.5.	Les grandes étapes de l'analyse des risques.....	65
2.	Les grilles de cotation.....	68
2.1.	Occurrence.....	68
2.2.	Sévérité.....	68
2.3.	DéTECTABILITÉ.....	69
2.4.	Niveau de risque acceptable.....	69

3. Les méthodes d'évaluation des risques	70
3.1. Analyse préliminaire des risques.....	70
3.1.1. Les objectifs de l'analyse préliminaire des risques	70
3.1.2. Mise en œuvre de l'analyse préliminaire des risques.....	71
3.1.3. Avantages et inconvénients de l'analyse préliminaire des risques.....	73
3.2. Analyse des déviations par la méthode HAZOP	73
3.2.1. Les objectifs de la méthode HAZOP	73
3.2.2. Principe général.....	73
3.2.3. Mise en œuvre de la méthode HAZOP	74
3.2.4. Avantages et Inconvénients de la méthode HAZOP.....	78
3.3. HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points)	78
3.3.1. Les objectifs de l'HACCP	78
3.3.2. Mise en œuvre de la méthode HACCP	78
3.3.3. Avantages et inconvénients de la méthode HACCP	84
3.4. AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et leur criticité)	85
3.4.1. Les objectifs de l'AMDEC.....	85
3.4.2. Mise en œuvre de la méthode AMDEC.....	85
3.4.3. Avantages et inconvénients de la méthode AMDEC.....	88
3.5. L'Arbre de défaillance	89
3.5.1. Les objectifs de l'arbre de défaillance.....	89
3.5.2. Mise en œuvre de l'Arbre de défaillance	91
3.5.3. Avantages et inconvénients de l'arbre de défaillance	92
4. Vers une cartographie des risques.....	92
5. But de l'analyse des risques	94

Partie 3 : Applications de l'analyse de risques95

1. Les Aérosols	95
1.1. Description d'un Aérosol.....	95
1.2. Les différentes étapes du procédé de fabrication	96
2. Utilisation de l'analyse de risque dans le cadre du nettoyage d'une nouvelle molécule	99
2.1. Contexte	99
2.2. Stratégie de validation et Analyse des risques du projet.....	99
2.2.1. Etape 1 : Préparation de l'analyse.....	100

2.2.2.	Etape 2 : Modélisation du système	101
2.2.3.	Etape 3 : Application de la procédure d'analyse.....	102
2.2.4.	Etape 4 : Bilan de l'analyse et des mesures à prendre.....	105
2.3.	Le Protocole de vérification pour le nettoyage des équipements de fabrication de la molécule NEW	105
2.3.1.	Objectif du protocole	105
2.3.2.	Les paramètres vérifiés	106
2.3.3.	Critères d'acceptation pour la contamination chimique	106
2.3.4.	Critère d'acceptation pour la contamination microbiologique	109
2.3.5.	Détermination de la méthodologie de nettoyage de NEW.....	110
2.3.6.	Détermination des points de prélèvement	113

Conclusion.....121

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification particulière des ZAC selon les BPF	25
Tableau 2 : Classification microbiologique des ZAC selon les BPF	26
Tableau 3 : Comparaison du nettoyage automatique avec le nettoyage manuel	30
Tableau 4 : Valeur du facteur de sécurité en fonction de la forme pharmaceutique	43
Tableau 5 : Limites de contamination des surfaces en cours d'activité	45
Tableau 6 : Avantages et inconvénients du prélèvement direct	47
Tableau 7 : Avantages et inconvénients du prélèvement indirect par rinçage supplémentaire	48
Tableau 8 : Avantages et inconvénients du prélèvement indirect par rinçage final	49
Tableau 9 : Avantages et inconvénients du prélèvement sur lot placebo	50
Tableau 10 : Comparaison des différentes analyses physico-chimiques	52
Tableau 11 : Les Caractéristiques des différentes méthodes de prélèvement	53
Tableau 12 : Comparaison des différentes analyses microbiologiques	53
Tableau 13 : Première étape de la méthodologie de groupage	54
Tableau 14 : Troisième étape de la méthodologie de groupage	55
Tableau 15 : Quatrième étape de la méthodologie de groupage	56
Tableau 16 : Cotation de l'Occurrence	68
Tableau 17 : Cotation de la Sévérité	69
Tableau 18 : Cotation de la Détectabilité	69
Tableau 19 : Exemple de rapport d'une analyse préliminaire des risques	72
Tableau 20 : Les Principaux mots guides et signification	75
Tableau 21 : Tableau de synthèse de l'analyse HAZOP	76
Tableau 22 : Etape 6 de l'HACCP, Identification des dangers	81
Tableau 23 : Etape 6 de l'HACCP, Utilisation des 5M	82

Tableau 24 : Etape 6 de l'HACCP, Identification des mesures de maîtrise	82
Tableau 25 : Etape 6 de l'HACCP, Cotation des critères	82
Tableau 26 : Etape 7 de l'HACCP, Cotation de la criticité	83
Tableau 27 : Les quatre questions de base de l'AMDEC	85
Tableau 28 : Tableau AMDEC	88
Tableau 29 : Les différents types d'évènements	90
Tableau 30 : Cartographie des risques avec 4 catégories	92
Tableau 31 : Cotation de la Sévérité	101
Tableau 32 : Cotation de la Fréquence	101
Tableau 33 : Cotation de la Détectabilité	101
Tableau 34 : Application de l'AMDEC au projet de nettoyage des équipements de micronisation de NEW	102
Tableau 35 : Critères d'acceptation pour la contamination chimique après les essais de micronisation du lactose.	106
Tableau 36 : Critères d'acceptation pour la contamination chimique après les essais de micronisation de NEW.	109
Tableau 37 : Les Caractéristiques physico-chimiques des molécules	110
Tableau 38 : Les étapes du nettoyage en place	111
Tableau 39 : Les étapes du nettoyage manuel	112
Tableau 40 : Cotation des critères pour l'analyse des risques	114
Tableau 41 : Extrait de l'analyse de risques des points de prélèvement des pièces du microniseur pour le projet NEW	115
Tableau 42 : Extrait de la fiche de contrôle visuel des points définis durant l'analyse de risques	119
Tableau 43 : Extrait du protocole décrivant la méthodologie des prélèvements	120

Liste des Figures

Figure 1 : Image de fibre textile	24
Figure 2 : Bactérie, E Coli	25
Figure 3 : Moisissures, Aspergillus	25
Figure 4 : Approche 5M pour déterminer les sources et vecteurs de contamination	27
Figure 5 : Les grandes étapes d'un nettoyage	28
Figure 6 : Prélèvement direct	47
Figure 7 : Principe de rendement de récupération	51
Figure 8 : Organigramme du déroulement d'un exercice de validation	58
Figure 9 : Les grandes étapes de la méthodologie de gestion des risques qualité	67
Figure 10 : Niveau de risque acceptable	69
Etape 11 : Les étapes de l'analyse préliminaire des risques	72
Figure 12 : Déroulement d'une analyse HAZOP	77
Figure 13 : Les 12 étapes de l'HACCP	79
Figure 14 : Les 5M	81
Figure 15 : Arbre décisionnel pour la détermination des CCP	83
Figure 16 : Déroulement de l'analyse AMDEC	87
Figure 17 : Représentation de l'arbre de défaillance	89
Figure 18 : Démarche pour la construction d'un arbre	91
Figure 19 : Aérosols avec gaz propulseur	95
Figure 20 : Poudres à Inhaler	95
Figure 21 : Coupe d'une valve	96
Figure 22 : Schéma d'un Aérosol	96
Figure 23 : Le procédé de micronisation	97

Figure 24 : Images au microscope électronique de principes actifs avant et après micronisation	97
Figure 25 : Procédé de remplissage MDI	98
Figure 26 : Historique des essais de micronisation	99
Figure 27 : Les différentes étapes de l'AMDEC	100
Figure 28 : Modélisation du microniseur	101

Glossaire

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et leur Criticité

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

APR : Analyse Préliminaire des Risques

ATC : Agents Transmissibles Non Conventionnels

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CA : Critère d'Acceptation

CCM: Chromatographie Couche Mince

CCP: Critical Control Points

CCTM: Contamination Croisée Maximale Tolérée

cGMP: current Good Manufacturing Practices

COT: Carbone Organique Total

CPG: Chromatographie Phase Gazeuse

DL50: Dose Létale 50

DTJ: Dose Thérapeutique Journalière

FDA: Food and Drug Administration

HACCP: Hazard Analysis Critical Points

HAZOP: Hazard Operability Study

HPLC: Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance

ICH : International Conference on Harmonisation

IPR: Indice de Priorité de Risque

ISO: organisation nationale de normalization

MACO: Maximum Allowable Carry Over

NEP: Nettoyage En Place

NOEL: Not Observed Effect Level

PA: Principe Actif

PDV : Plan Directeur de Validation

PPM : Partie Par Milion

UFC : Unité Formant Colonie

ZAC : Zone Atmosphère Contrôlées

Introduction

Un médicament est caractérisé par sa qualité, sa sécurité et son innocuité vis-à-vis du patient. Pourtant lors de sa production le médicament est exposé à des risques de contamination. Il s'agit de contamination chimique, microbiologique, particulaire, on parle aussi de contamination croisée lorsqu'elle est due à l'utilisation des mêmes équipements pour la production de lots de fabrication différents. Les traces éventuelles d'un contaminant ne doivent pas entraîner d'effets pharmacologiques ou toxicologiques sur le patient.

Le nettoyage des équipements de fabrication occupe une position clé dans la lutte contre les risques de contamination. La validation des procédés de nettoyage consiste à démontrer de manière scientifique et documentée, l'efficacité et la reproductibilité de ce procédé. La validation permet de prouver que les différentes étapes du nettoyage permettent d'obtenir dans des conditions préétablies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée. La validation du nettoyage est donc un outil de la maîtrise de la qualité car il contribue à garantir un produit fini de qualité sûre pour le patient.

Les textes réglementaires tels que les BPF ou les cGMPs exigent que les paramètres critiques des opérations de nettoyage soient contrôlés et validés. Ces paramètres critiques doivent être identifiés en utilisant une méthode d'analyse de risques. Grâce à cette analyse les essais à réaliser durant la validation seront déterminés.

La première partie de cette thèse décrit les différentes étapes de la validation d'un nettoyage, puis la deuxième partie explique les grands principes de l'analyse de risques ainsi que les outils disponibles. La dernière partie de cette thèse est consacrée à l'application de l'analyse de risque dans la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols.

Partie 1 : Validation des procédés de nettoyage

1. Le Nettoyage

1.1. Définition

Le nettoyage est « l'action de séparer et d'éliminer des souillures généralement visibles d'une surface. L'objectif à atteindre est du domaine de la propreté (visuelle) » (1)

Nettoyage : « Mesures prises pour l'élimination d'un produit dont la présence à l'état de traces dans un autre produit présente un risque mineur. » (Guide Aspec, gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique) (1)

1.2. L'Objectif principal du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique

Le nettoyage des équipements et des locaux fait partie des opérations déterminantes dans le processus de production d'un produit pharmaceutique. Ces opérations contribuent à diminuer le risque de contamination en cours de fabrication. En effet la présence d'une contamination dans un médicament peut avoir des conséquences diverses :

- la **sécurité du patient**,
- la **législation**, non respect et écarts par rapport aux textes règlementaires,
- les **rendements**, les coûts de production, car un lot contaminé sera détruit, il peut occasionner un rappel de lot,
- l'**image de marque** si le produit sort de l'entreprise, par le biais des médias, de la presse... (2)

1.3. Les Contaminants

1.3.1. Définition d'une contamination

Qu'est-ce qu'une contamination ? C'est « l'introduction non désirée des impuretés chimiques, microbiennes ou particulières dans les matières premières ou intermédiaires pendant l'échantillonnage, la production, le conditionnement ou reconditionnement ».

Qu'est-ce qu'une contamination croisée ? « La contamination d'une matière première, produit intermédiaire, ou produit fini avec une autre matière première ou produit pendant la production ».(2)

1.3.2. Les grands types de contaminants

Traditionnellement, les contaminants sont classés en trois grandes catégories :

- les particules inertes, on parle de **Contamination Particulaire**,
- les microorganismes et particules viables, on parle de **Contamination Microbiologique** ou biocontamination,
- les contaminants chimiques, on parle de **Contamination Chimique** ou contamination moléculaire.

Certains contaminants sont parfois classés de façon spécifique en fonction de leurs caractéristiques, propriétés ou pathogénicité, comme par exemple les ATC (Agents Transmissibles Non Conventionnels), les pyrogènes qui provoquent de la fièvre, les endotoxines, les allergènes...(3)

1.3.2.1. Contamination Particulaire

Ces contaminants ont plusieurs origines : tellurique, usure des équipements et des machines, les vêtements...



Figure 1 : Image fibre textile (4)

Les particules sont caractérisées par leur diamètre exprimé en micromètres (μm). La contamination particulaire est mesurée en nombre de particules par unité de volume. Cette mesure est réalisée à l'aide d'un compteur de particules. Cette mesure conduit à la classification des zones d'atmosphères contrôlées (ZAC) dans les bonnes pratiques de fabrication. (3)

Classe de ZAC	Au repos		En activité	
	0,5	5	0,5	5
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350000	2000
C	3500	2000	3500000	20000
D	3500000	20000	Non défini	Non défini

Tableau 1 : Classification particulaire des ZAC selon les BPF (5)

1.3.2.2. Contamination Microbiologique

Ce type de contaminants regroupe l'ensemble des organismes vivants de petite taille tels que les levures, moisissures, bactéries, virus. Dans des conditions favorables de température, d'humidité, de PH, de milieu nutritif, ces microorganismes ont la particularité de se multiplier très rapidement. Ils colonisent les surfaces et créent des biofilms. La quasi totalité des microorganismes présents dans l'environnement sont fixés sur des surfaces ou des particules.

Au sein d'un organisme, un microorganisme peut présenter un risque infectieux, pouvant entraîner une maladie ou un risque toxique (production d'une toxine).

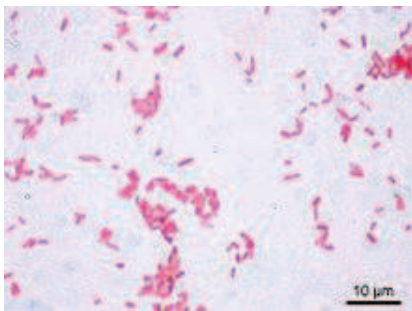


Figure 2 : Bactérie, *E Coli* (6)



Figure 3 : Moisissures, *Aspergillus* (6)

La contamination microbiologique est mesurée en nombre d'UFC (unité formant colonie). Cette mesure permet la classification des zones d'atmosphères contrôlées (ZAC) dans les bonnes pratiques de fabrication. (3)

Classe	Echantillon d'air UFC/m ³	Boîte de pétri (diamètre 90cm) UFC/4heures	Boîte de contact (diamètre 55cm) UFC/plaque	Empreinte de gant (5 doigts) UFC/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	1
C	100	50	25	Non défini
D	200	100	50	Non défini

Tableau 2 : Classification microbiologique des ZAC selon les BPF (5)

1.3.2.3. Contamination Chimique

La contamination chimique consiste en la présence d'éléments chimiques indésirables de concentration plus ou moins importante pouvant aller jusqu'à la contamination moléculaire (exprimée en ppm). Les contaminations chimiques peuvent être présentes sous forme de fines particules, aérosols ou gaz.

La contamination croisée est souvent classée dans la contamination chimique. En effet, il s'agit de la contamination généralement chimique, d'un produit par un autre, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un équipement de production. Cette contamination peut se produire lors de la fabrication simultanée de deux produits dans des zones voisines ou lors de la fabrication successive sur les mêmes équipements. (3)

1.3.3. Les sources et vecteurs de contamination

Les sources et les vecteurs de contamination sont multiples :

- **Personnes**
- **Equipements de production**
- **Environnement** : air ambiant, cloisons, sol, plafond, surfaces...
- **Fluides** : eau, gaz, air comprimé, produits chimiques

- **Matières premières**, produits en cours de fabrication, produits finis

La contamination générée par une personne est très importante. Le nombre de particules ($\geq 0,3\mu\text{m}$) émises par minute par une personne peut varier d'environ 100000 au repos à 30 millions en forte activité. De même que le nombre d'UFC émises par minute qui varie de 100 à 5000 suivant l'activité.

Afin de maîtriser la contamination, les entreprises pharmaceutiques utilisent généralement l'approche des 5M. Cette approche permet d'identifier l'ensemble des paramètres à maîtriser pour fabriquer un médicament avec le niveau de propreté requis.

(3)

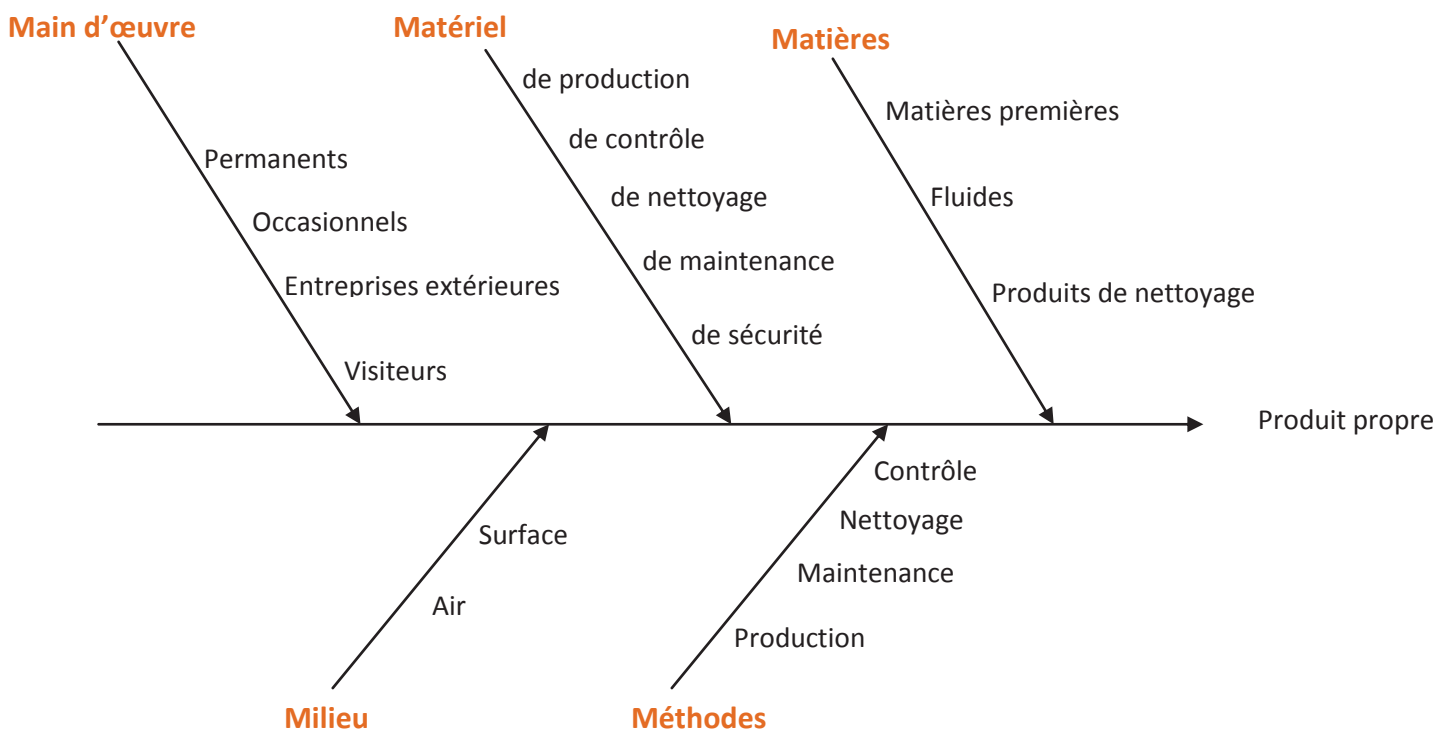


Figure 4 : Approche 5M pour déterminer les sources et vecteurs de contamination (3)

Cas de la contamination croisée :

La contamination croisée est un risque important à maîtriser dans l'industrie pharmaceutique. Deux approches peuvent être mises en place : la séparation des activités dans l'espace ou par le temps. (3)

1.3.4. Les facteurs aggravants de la contamination

Certains facteurs comme l'électricité statique ou comme le vide interviennent directement dans certains processus de contamination, dans ce cas ils sont combattus au même titre que les contaminants. (3)

1.4. Les différents types de nettoyage

Généralement le nettoyage d'une ligne de fabrication se déroule en différentes étapes :

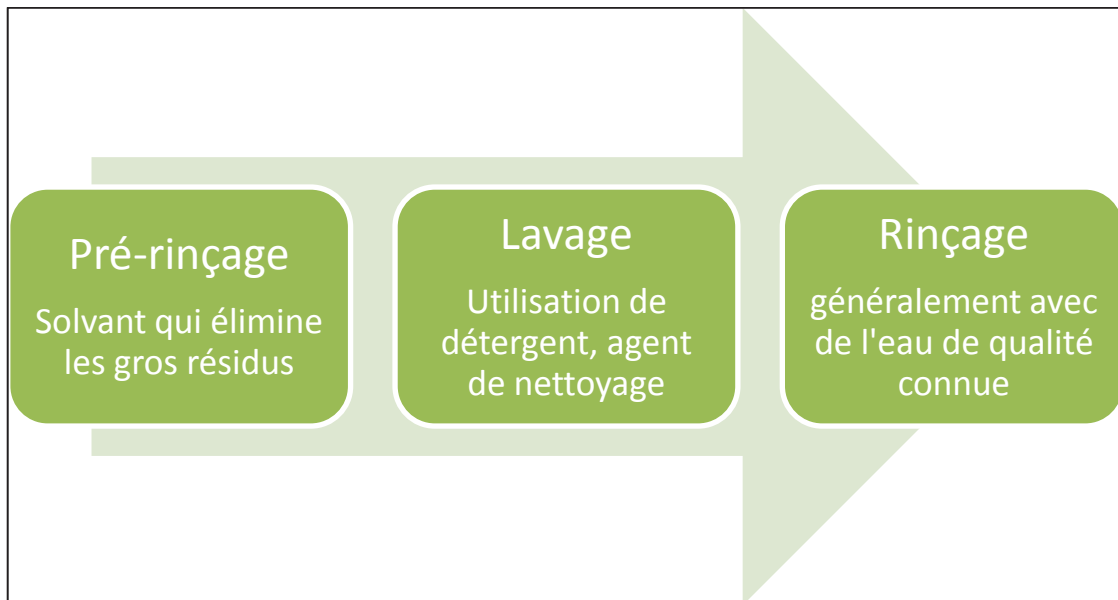


Figure 5 : Les grandes étapes d'un nettoyage

L'efficacité d'un nettoyage dépend de différents paramètres :

- Le **Temps**.
- L'**Effet mécanique** par agitation ou impact (utilisation de buses).
- Les **Agents de nettoyage** : désinfectants, détergents, choix des agents de nettoyage et leur concentration.
- La **Température**, en effet les détergents possèdent une température optimum.
- La **Qualité de l'eau**, en effet les concentrations en agent de nettoyage doivent être adaptées selon la dureté de l'eau. De même la qualité de l'eau influence le

degré de propreté obtenu suite au nettoyage. C'est pour cela que les phases de rinçage utilisent le plus souvent de l'eau purifiée.

- Le **Nombre de cycle de rinçage**.
- Le **Niveau de saleté initial**.

On distingue deux types de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique :

- le **Nettoyage Automatique**, appelé aussi nettoyage en place : **NEP**,
- le **Nettoyage Manuel**.

Avantages et inconvénients des deux types de nettoyages : (2) (7)

Les procédés de nettoyage automatisés (NEP : nettoyage en place) sont réputés plus faciles à valider que les procédés de nettoyage manuels car ils sont plus reproductibles. Lors de la validation de l'interface utilisateur, le bon déroulement de la séquence des opérations, les alarmes, le monitoring et l'enregistrement des paramètres seront particulièrement étudiés.

Le nettoyage manuel nécessite la mise en place de procédures détaillées, mais aussi d'une formation et d'une qualification des opérateurs plus poussées que pour le NEP. Les modalités de requalification périodique des opérateurs seront également étudiées en détail.

Le tableau suivant est un comparatif des deux méthodes :

Paramètres	Nettoyage manuel	Nettoyage automatique
Temps	Rapide Temps de latence entre les étapes peut varier	Temps élevé Temps de latence mieux contrôlé
Force	Force élevée Difficile à quantifier Non uniforme Difficilement reproductible	Force selon besoin Difficile à quantifier Uniforme et reproductible
Concentration	Faible : risque pour le personnel Détergent peu toxique	Formules plus agressives
Température	Non contrôlée + risque variable	Plus élevée Mieux contrôlée

Tableau 3 : Comparaison du nettoyage automatique avec le nettoyage manuel (2)

Il existe un type de nettoyage intermédiaire, on parle de **Nettoyage semi-automatique**, c'est un enchaînement d'opérations manuelles et automatiques. Généralement les étapes de préparation de solutions détergentes, le démontage partiel pour la mise en place du système de lavage, ainsi que l'étape de pré rinçage sont le plus souvent manuels.

1.5. Les détergents

Un **détergent** est un « produit dont la composition est spécialement étudiée pour le nettoyage selon un processus mettant en œuvre les phénomènes de détergence » (NF EN ISO 862)

On entend par **détergence** : « processus selon lequel des salissures sont détachées de leur substrat et mises en solution ou en dispersion. » (NF EN ISO 862). (8)

Le choix et l'usage des détergents est encadré notamment dans les textes canadiens:

9.7 Lorsqu'on utilise des détergents pour le nettoyage, leur composition devrait être connue de l'utilisateur et leur élimination démontrée. Le fabricant doit s'assurer que le fournisseur du détergent l'aviserait de tout changement concernant la formulation du détergent.

9.8 Les détergents devraient être facilement éliminés étant utilisés pour faciliter le nettoyage. Des limites acceptables devraient être établies pour les résidus de détergent après le nettoyage. La possibilité que des produits de dégradation de détergents soient présents devrait également être envisagée lorsqu'on valide les méthodes de nettoyage.
(9)

Il existe donc de nombreux critères pour le choix d'un détergent.

- Le fabricant doit disposer d'un système qualité certifié.
- Le fabricant doit fournir une fiche technique à l'utilisateur ainsi que les éléments liés à la sécurité du produit. De plus il doit s'engager à communiquer tout changement de formulation.
- La stabilité du détergent doit être connue.
- Le produit doit être biodégradable et correspondre à la législation sur les rejets.
- Le détergent ne doit pas présenter de caractère agressif vis-à-vis des surfaces à nettoyer.
- Le détergent doit être adapté au procédé de nettoyage mis en œuvre, par exemple un produit non moussant pour les nettoyages en place.
- Le détergent doit être conforme aux normes alimentaires.
- Le fabricant doit être capable de fournir une méthode pour la recherche de traces.

Toutefois, l'objectif du nettoyage étant d'éliminer toute trace de contaminants, il convient de ne pas introduire dans cette étape une nouvelle source de contamination qu'est le détergent, quand ce dernier n'est pas strictement nécessaire. (8)

1.6. Les Désinfectants

Désinfection : opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables, en fonction des objectifs fixés (Norme NF T72-101) (8)

Lorsque sont fixés des objectifs en matière de contamination microbienne, il faut mettre en œuvre un procédé antimicrobien. On distingue deux types de procédés :

- **La stérilisation**
- **La désinfection** mettant en jeu des désinfectants

Le choix du désinfectant se fait en fonction du besoin, le produit doit présenter une activité désinfectante. Elles permettent de définir l'activité désinfectante du produit en fonction des objectifs fixés:

- bactéricidie,
- fongicidie,
- virucidie,
- sporicidie.

Les autres critères de désinfection sont ceux déjà évoqués pour le choix d'un détergent. (8)

Si le nettoyage s'impose quelle que soit la forme pharmaceutique, la désinfection ne concerne que certains produits pour lesquels une qualité microbiologique est nécessaire. Après avoir sélectionné les méthodes de désinfection adaptées à l'objectif à atteindre, la validation de la désinfection commence par une première étape de validation en laboratoire, en contrôlant l'activité antimicrobienne sur des souches spécifiques du site, les plus résistantes ou les plus représentatives.

Lors de la validation en laboratoire, pour se rapprocher des conditions réelles, il faut faire varier les paramètres suivants :

- Temps de contact
- Température
- Souches isolées et/ou caractéristiques du site

A ce stade, l'efficacité du couple désinfectant/méthode est vérifiée, voir optimisée. L'efficacité peut alors être chiffrée en terme de réduction des concentrations microbiennes initiale et finale.

Cette première étape est complétée par la validation sur site. L'objectif de cette étape est d'évaluer les performances du procédé de désinfection sur les surfaces dans les conditions réelles d'application. L'efficacité du procédé de désinfection sera évaluée en mesurant la réduction de la population microbienne sur les surfaces. (10

2. La Validation des procédés de nettoyage

2.1. Définition de la validation du procédé de nettoyage

Valider un procédé de nettoyage, c'est démontrer, de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans les conditions préétablies, une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible. (1)

Selon les BPF, la validation du nettoyage est « *la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments* ». (5)

2.2. Les objectifs de la validation du nettoyage

La validation du nettoyage garantit que les procédés de fabrication sont mis en œuvre dans des locaux et avec du matériel propre.

Historiquement, la validation du nettoyage est née dans le domaine de l'industrie chimique dans un souci de sécurité, afin de diminuer les risques toxicologiques qui peuvent être provoqués par le passage d'un produit dans un autre. Par la suite, elle s'est étendue à l'ensemble de l'industrie pharmaceutique.

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 actions d'assurance qualité communément mises en œuvre. (1)

2.3. Les différents types de validation

Trois types de validation sont envisageables dans l'annexe 15 des BPF.

- **Validation prospective** : les phases de validation sont préalables à la mise sur le marché de nouveau produit. Il est admis que cette validation s'effectue sur trois nettoyages consécutifs
- **Validation concourante, simultanée ou concomitante** : de façon exceptionnelle, il peut être accepté que les phases de validation s'effectuent (ou se terminent) alors que le produit est déjà sur le marché. Par ailleurs la démarche reste la même que celle de la validation prospective.
- **Validation rétrospective** : sur des procédés dont on veut démontrer qu'ils sont stables, on peut utiliser les données historiques de routine pour la validation. Comme ces données sont souvent moins nombreuses que lors des essais de validation, on fera porter l'étude sur un plus grand nombre de nettoyages. Le texte préconise entre 10 et 30 nettoyages consécutifs.

Les validations prospectives et simultanées sont les plus fréquemment rencontrées. En raison de la difficulté à démontrer un état stable sur des périodes parfois longues (10 à 30 nettoyages peuvent représenter plusieurs années de production), de plus ces 10 à 30 lots doivent être consécutifs, de nombreuses entreprises ont décidé de s'interdire l'utilisation de la validation rétrospective. (3) (5)

2.4. Le contexte réglementaire

2.4.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont des notions obligatoires et essentielles à l'assurance de la qualité des produits de santé lors de leur fabrication. Elles sont établies par la commission européenne. Elles s'appliquent à la fabrication des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Les BPF constituent un référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques par les autorités de tutelle. En France, ces BPF constituent des recommandations d'applications obligatoires utilisées par

l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) lors des inspections.

Dans les BPF, chapitre 3 : Locaux et matériel, il est précisé que « *leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficace en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits* ». Il est également précisé qu'ils doivent être entretenus soigneusement, nettoyés et désinfectés.

Chapitre 4 : documentation, « *des procédures écrites et, le cas échéant, les comptes rendus des mesures prises et des résultats obtenus doivent être établis pour l'entretien, le nettoyage et la désinfection* ».

Chapitre 5 : Production, un paragraphe concerne la prévention des contaminations croisées pendant la fabrication. Il est indiqué que des mesures techniques et organisationnelles appropriées doivent être prises et permettre de limiter les contaminations croisées.

La ligne directrice 15 des BPF concerne la Qualification et la Validation.

- Le point 2 indique que toutes les activités de validation doivent être clairement définies et documentées dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents. Concernant la documentation « *un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou validation doit être élaboré* ».
- Le point 22 dit que « *les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée* ».
- Un paragraphe concernant la validation du nettoyage précise que « *les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage* ». Les limites fixées doivent pouvoir être atteintes et vérifiées. Les méthodes analytiques doivent être

validées et la limite de détection de la méthode doit être en accord avec la limite fixée. « *Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés* ». Il est également dit que « *s'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du pire cas qui tient compte des points critiques* ». (5)

2.4.2. Les cGMPs

Les current Good Manufacturing Practices sont l'équivalent des BPF aux Etats Unis. Tout comme ces derniers, les cGMPs décrivent les pratiques de production et les mesures à appliquer pour garantir la sécurité des produits de santé. Ces bonnes pratiques, sont des lois incluses dans le Code of Federal Regulation, sous le titre 21, chapitre 1, sous-chapitre C, partie 210 et 211 (21 CFR part 210, part 211). Ces documents sont utilisés par les inspecteurs de la FDA (Food and Drug Administration) lors de leurs inspections, pour donner ou renouveler un agrément à un établissement dans le but de vendre un médicament sur le sol américain.

Concernant le nettoyage les cGMPs exigent que: « *le matériel et les ustensiles doivent être nettoyés, entretenus et en fonction de la nature du médicament désinfectés et/ou stérilisés à des intervalles de temps appropriés afin de prévenir les dysfonctionnements ou contaminations qui modifieraient la sécurité, l'identité, la force, la qualité ou la pureté du produit médicamenteux au-delà d'autres exigences établies.* »(11)

2.5. Que doit-on valider?

Les nettoyages critiques doivent être validés :

- Nettoyage inter lot, entre deux produits,
- Spécifiquement les surfaces en contact avec le produit.

En revanche, la validation du nettoyage n'est pas obligatoire pour les murs, les sols, les extérieurs des contenants... qui sont considérés comme non critiques. Mais attention toute surface en contact indirect avec le produit mais dont la proximité représente un risque significatif de transfert de produit et donc de contamination devra être incluse dans la validation. (12)

2.6. Les prérequis à la validation du nettoyage

La validation du nettoyage ne peut se faire que sur des équipements préalablement qualifiés, comme cela est évoqué au point 22 des BPF : « *les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées* ». (12)

2.6.1. Qualification des équipements

2.6.1.1. Définition

Qualifier un matériel, c'est apporter la preuve documentée que celui-ci est installé et fonctionne de manière reproductible, conformément à des spécifications préétablies. (1). L'objectif final est de démontrer la fiabilité de fonctionnement, la maîtrise des résultats fournis. (13)

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)**

2.6.1.2. Qualification de Conception

Selon les BPF, cette étape est définie comme la « *vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés* ». (5)

Le but de cette étape, qui s'effectue au stade de projet, est, avant l'achat, de vérifier que le fournisseur a bien pris en compte tous les éléments définis dans le cahier des charges, en particulier sur le plan des BPF. Cette étape permet d'accepter, de refuser ou de demander des modifications sur le projet. Quand le projet correspond à la demande exprimée dans le cahier des charges, l'achat et la mise en place chez l'utilisateur peuvent être effectués. (3)

2.6.1.3. Qualification d'Installation

Selon les BPF, elle est définie comme la « *vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant* ». (5)

Cette étape s'applique à une installation ou système neuf ou après une modification importante. 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. Sur le terrain, les protocoles et les rapports de cette étape sont souvent sous forme de checklists. (3)

2.6.1.4. Qualification Opérationnelle

Selon les BPF, elle est décrite comme étant la « *vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation* ». (5)

La qualification opérationnelle a pour but de tester les performances « à vide » de l'équipement ou de l'installation. Attention le terme « à vide » doit se comprendre « sans

le produit à fabriquer », mais la présence du produit doit être simulée, le plus souvent avec de l'eau. A nouveau les critères d'acceptation sont donnés par les exigences du cahier des charges. (3)

2.6.1.5. Qualification de Performance

Selon les BPF, cette étape est décrite comme la « *vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit* ». (5)

Dans cette étape l'équipement est utilisé avec le produit. Les tests et les essais de conformités sont réalisés sur le produit, si ce dernier a les caractéristiques attendues, alors la qualification de performance est conforme. (3)

2.6.2. Qualification du personnel

La qualification du personnel est obligatoire selon les BPF : « *Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée* ». (5) La démarche de qualification du personnel consiste à déclarer ou à confirmer la capacité d'une personne à occuper un poste de façon autonome. (9)

De plus les opérateurs doivent avoir le niveau de formation théorique et pratique adéquat. Cette qualification est d'autant plus importante que le nettoyage comporte des étapes manuelles. Les opérateurs devront être formés, évalués et faire l'objet d'une requalification périodique (1) (9)

2.6.3. Qualification des locaux

Avant la validation, il faut s'assurer que les caractéristiques environnementales des locaux sont spécifiées et maîtrisées, par exemple la contamination particulaire, la température, la pression, l'hygrométrie... La configuration des locaux doit être définie. Les

points critiques et les surfaces difficilement accessibles doivent être précisés et documentés. (1)

2.6.4. Qualification du matériel et des agents de nettoyage

Qualifier un matériel de nettoyage, c'est prouver que ce matériel est adapté au mode de nettoyage, qu'il n'altère pas la surface à nettoyer, ne génère ni ne transfère de contaminants. Le matériel de nettoyage est sélectionné en fonction du niveau du risque pour le produit et l'environnement. Il doit être adapté aux surfaces à nettoyer, et si nécessaire réservé à l'usage exclusif d'un secteur bien déterminé.

Les agents de nettoyage doivent être achetés auprès de fournisseurs sélectionnés ou agréés par l'entreprise. Ceux-ci doivent transmettre pour les agents de nettoyage, en fonction de leur utilisation, la documentation suivante :

- la composition qualitative,
- les données de sécurité,
- le mode d'emploi,
- une méthode de dosage,
- une méthode de recherche des traces.

Les fournisseurs doivent aussi garantir la constance de la qualité des agents de nettoyage.

2.6.5. Les critères d'acceptation

Le critère d'acceptation (CA) est la limite définissant la contamination maximale résiduelle acceptable.

Selon les BPF, « *les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées* ». Les BPF ne fournissent pas de données chiffrées sur les exigences de nettoyage à atteindre. La fixation des normes est interne à chaque entreprise, en fonction du cas étudié. (5)

Les autorités canadiennes sont beaucoup plus précises dans le choix du critère d'acceptation :

- Chapitre 10.1 Les raisons invoquées par le fabricant pour choisir les limites de résidus de produits doivent être logiques et tenir compte des produits en cause et de leur dose thérapeutique. Les limites doivent être pratiques, accessibles et vérifiables.
- Chapitre 10.4 La contamination par des résidus de produits doit répondre à des critères définis, par exemple le plus rigoureux parmi les suivants :
 - pas plus de 0,1 % de la dose thérapeutique normale de tout produit ne peut être présent dans la dose quotidienne maximale du produit suivant;
 - pas plus de 10 ppm de tout produit ne peut être présent dans un autre produit;
 - aucune quantité de résidu ne doit être visible sur l'équipement une fois que le nettoyage a été effectué. Des études par ajouts dosés doivent déterminer la concentration à laquelle la plupart des ingrédients actifs sont visibles.
 - en ce qui concerne certains produits hautement sensibilisants ou très puissants, les limites doivent être inférieures au seuil de détection des meilleures méthodes d'analyse existantes. En pratique, cela peut vouloir dire qu'il faut utiliser des installations dédiées à ces produits. (9)

Pour chaque validation d'un procédé de nettoyage, il est important de déterminer quels sont les contaminants recherchés :

- Principes actifs
 - Contamination microbiologique
 - Traces de produits de nettoyage
 - Produit de dégradation des principes actifs
 - Excipients
 - Particules, souillures solides, fibres
- Fréquentment utilisés
- Rarement utilisés

Dans le cas d'une recherche de produit chimique les 3 critères d'acceptation les plus utilisés sont:

- **Le critère d'acceptation basé sur la dose thérapeutique journalière**
- **Le critère d'acceptation basé sur la toxicité**
- **Le critère d'acceptation basé sur un jugement de valeur : 10ppm.** A utiliser que si les 2 autres limites sont supérieures à cette limite. (2)

2.6.5.1. Critère d'acceptation basé sur la dose thérapeutique journalière

La **CCMT** (Contamination Croisée Maximale Tolérée) ou **MACO** (Maximum allowable carry over) en anglais, 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.

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

DTJ min = Dose thérapeutique journalière minimum (en mg)

DTJ max = Dose thérapeutique journalière maximum (en mg)

TL min = Taille de lot minimum (en mg)

La valeur du facteur de sécurité va dépendre du type de forme pharmaceutique dans lequel il y a un risque de contamination. Il suit le tableau suivant :

Forme thérapeutique	% de dose admissible 1/F
R et D	1/100000 – 1/10000
injectables	1/10000 – 1/5000
produits ophtalmiques	1/5000
produit à usage oral	1/1000
produits topiques	1/100 – 1/10

Tableau 4 : Valeur du facteur de sécurité en fonction de la forme pharmaceutique (2)

Ce critère d'acceptation est très largement utilisé car il tient compte des propriétés pharmacologiques des produits, mais aussi des risques liés à la voie d'utilisation (orale, injectable...). (2)

2.6.5.2. Critère d'acceptation basé sur la toxicité

Cette méthode est basée sur l'utilisation des données toxicologiques de l'animal. Elle est très utile pour les calculs des limites sur les matières à usage non pharmaceutique, tel que les détergents. Ce critère utilise la notion de Dose Journalière Acceptable et de Niveau Sans Effet Observé (**NOEL**)

$$\text{NOEL} = \text{DL50} \times 5 \times 10^{-4}$$

Le facteur (5×10^{-4}) est une constante basée sur un grand nombre de résultats publiés

DL50 = Dose létale 50 qui entraîne la mort de 50% des animaux traités

CCMT basée sur la toxicité :

$$\text{CCMT (mg)} = \frac{\text{NOEL} \times \text{N} \times \text{TL min du produit contaminé B (mg)}}{\text{Facteur de sécurité} \times \text{DTJ max du produit contaminé B (mg)}}$$

DTJ min = Dose thérapeutique journalière minimum (en mg)

DTJ max = Dose thérapeutique journalière maximum (en mg)

TL min = Taille de lot minimum (en mg)

N = Poids moyen d'un adulte : 70kg

2.6.5.3. Critère d'acceptation de 10ppm

Le critère empirique des **10ppm** est utilisé lorsque le résultat obtenu dans les calculs précédents est supérieur à cette limite. On accepte une limite ≤ 10 ppm du principe actif du produit A dans le produit B ($1 \cdot 10^{-5}$ du PA de A dans 1g de B). (2)

2.6.5.4. Critères pour la recherche de microorganismes

Des critères d'acceptation pour la contamination microbiologique doivent être utilisés lors d'une validation de nettoyage, principalement lorsque celle-ci présente une étape de désinfection. L'efficacité de cette désinfection sera donc évaluée par la mesure de la contamination microbienne.

Dans les BPF, des limites de contamination des surfaces en cours d'activité sont données en fonction de la classe d'air dans laquelle se trouve cette surface.

Classe	Echantillon d'air UFC/cm ²	Boîte de PETRI (diam 90mm) UFC/4h00	Gélose CONTACT (diam 55mm) UFC/plaque	Empreinte de gants (5doigts) UFC/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 5 : Limites de contamination des surfaces en cours d'activité (5)

Pour les produits non stériles on peut utiliser d'autres critères à condition qu'ils soient cohérents et argumentés. Par exemple en partant des données de la pharmacopée ou de l'AMM, on peut utiliser la formule suivante

$$C = \frac{(L - I) T \times s \times R}{S \times F}$$

C = Critère d'acceptation (en germes/boîte en UFC)

L = Limite du produit donnée dans la pharmacopée (en germe/g)

I = Charge microbiologique (en germe/g)

T = Plus petite taille de lot (en g)

s = surface d'une boîte de prélèvement (en cm²)

S = Surface totale des équipements (en cm²)

R = rendement de recouvrement (en % souvent < 40%)

F = facteur de sécurité (souvent = 1000) (2)

Dans la pratique, les industries utilisent couramment la limite de 1 UFC /cm². Toutefois, l'objectif final d'une validation est de définir des critères d'acceptation internes à partir d'une démonstration argumentée. (12)

2.6.6. Méthodes de prélèvement pour les surfaces et les équipements

Dans les BPF partie II Validation des nettoyages : « *L'échantillonnage doit inclure l'écouvillonnage, le rinçage ou une méthode alternative appropriée afin de détecter à la fois les résidus solubles et les résidus insolubles. Les méthodes d'échantillonnage utilisées doivent être capables de mesurer quantitativement les niveaux de contaminants résiduels sur la surface des équipements après leur nettoyage* ».

On distingue trois principales méthodes de prélèvement :

- **Prélèvement direct**
- **Prélèvement par rinçage**
- **Par placebo**

(2) et (14)

2.6.6.1. Contrôle visuel

Le contrôle visuel des équipements est une étape indispensable. Ce contrôle consiste à vérifier avec un éclairage suffisant qu'il n'y a pas de traces visuelles de résidus, ni de particules sur les équipements. Il doit être fait sur l'ensemble de l'équipement avec une attention toute particulière sur les zones de rétention.

Le contrôle visuel peut être suffisant pour les équipements dédiés à un produit. Pour les équipements multi produits, on pourra prélever uniquement une surface visuellement propre.

La plupart des principes actifs seraient visibles à environ $100\mu\text{g}/25\text{cm}^2$, mais cela dépend de la nature du principe actif, du fait qu'il soit coloré ou non, de la surface sur laquelle il se trouve et des conditions d'observation. (1)

2.6.6.2. Prélèvement direct

Le Prélèvement direct est réalisé sur une unité de surface définie, de nature et de taille déterminée. Il existe différentes méthodes de prélèvement : par contact, par essuyage, par swabbing, par écouvillonnage. Le prélèvement direct peut être réalisé à sec ou par imprégnation avec un solvant selon la solubilité du contaminant recherché. (2)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Conformité aux exigences de la FDA et recommandation des GMP • Meilleure connaissance de la répartition de la contamination dans l'équipement (cartographie de la contamination) • Possibilité de modélisation au laboratoire du taux de récupération • Concentration plus importante de l'échantillon permettant une détection analytique plus facile que dans le cas des eaux de rinçage. • Possibilité de récupérer des résidus qui nécessitent une action mécanique ou physique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Validation analytique plus lourde • Problème de représentation du plan d'échantillonnage • Réalisation difficile sur le terrain (accessibilité, reproductibilité, etc...)

Tableau 6 : Avantages et Inconvénients du prélèvement direct (2)



Figure 6 : Prélèvement Direct (12)

2.6.6.3. Prélèvement indirect par les solutions de rinçage

Cette méthode s'applique uniquement aux équipements et en particulier à ceux qui présentent des points difficilement accessibles ou dont le démontage est délicat. On distingue deux types de prélèvements indirects par solution de rinçage :

- **Rinçage supplémentaire**
- **Rinçage final**

Le **rinçage supplémentaire** est réalisé après un procédé complet de nettoyage. Il s'effectue par aspersion, trempage ou circulation, avec ou sans agitation. Le rinçage supplémentaire est parfois effectué à une température différente du procédé de nettoyage pour ne pas favoriser le développement microbien.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Volume réduit : amélioration de la sensibilité de la méthode• Augmentation du taux de récupération envisageable : choix de la nature du solvant possible en fonction de la solubilité des composés• Méthode alternative en cas d'impossibilité de prélever directement un équipement• Plus représentatif des surfaces à évaluer par rapport au prélèvement direct	<ul style="list-style-type: none">• Ce qui reste sur l'équipement est inconnu.• Difficulté de concilier le volume réduit et la représentativité de l'ensemble des surfaces• Modélisation du taux de récupération difficile• Eventuellement, nécessité d'ajouter un rinçage pour éliminer le solvant de prélèvement• Insuffisant seul pour la FDA : à compléter par un prélèvement direct, a minima sur les zones accessibles• Coût et sécurité dans le cas d'utilisation de solvant

Tableau 7 : Avantages et Inconvénients du prélèvement indirect par rinçage supplémentaire (2)

Le prélèvement par **rinçage final** correspond à un prélèvement dans le solvant de rinçage ou trempage. Il est très utile pour la recherche de résidus de détergents. Ce mode de prélèvement est à prioriser par rapport au rinçage supplémentaire.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Représentatif de l'ensemble des surfaces à évaluer • Prélèvements dans des surfaces inaccessibles (justification acceptable pour la FDA) • Bon complément du prélèvement direct pour avoir une représentativité globale • Automatisation possible (NEP) donc meilleure reproductibilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Ce qui reste sur l'équipement est inconnu • Dilution importante du contaminant • Insuffisant seul pour la FDA : à compléter par un prélèvement direct, a minima sur les zones accessibles • Difficulté pour connaître le volume exact du fluide de rinçage.

Tableau 8 : Avantages et Inconvénients du prélèvement indirect par rinçage final (2)

Dans le cas d'un prélèvement indirect sur les solutions de rinçage il est nécessaire de connaître le volume exact du solvant. De plus, ce type de prélèvement est insuffisant pour la FDA et doit être complété par une méthode directe. (2)

2.6.6.4. Méthode lot placebo

Cette méthode consiste à effectuer des prélèvements sur un placebo, sans produit actif, préparé dans les mêmes conditions et les mêmes équipements, nettoyés selon la méthode à valider. (1)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Pas de nouveau développement analytique lorsque la sensibilité le permet • Intérêt pour les contaminations hétérogènes des équipements 	<ul style="list-style-type: none"> • Coût • Non accepté seul pour les technologies « classiques » doit être en complément d'un prélèvement sur rinçage final • Risque important de dilution de la contamination dans le placebo.

Tableau 9 : Avantages et Inconvénients du prélèvement sur lot placebo (2)

2.6.6.5. Plan de prélèvement

Un plan d'échantillonnage doit être conçu pour mettre en évidence l'homogénéité comme l'hétérogénéité de la répartition d'une contamination sur la surface totale d'un équipement ou d'un local. C'est pourquoi il est nécessaire de déterminer un ou plusieurs points critiques car difficiles à nettoyer ou susceptibles de retenir des contaminants. (1)

Dans le plan de prélèvement, le nombre de points de prélèvement et leurs localisations doivent suivre les règles suivantes :

- Plus de prélèvement sur les points critiques en contact avec le produit
- Les prélèvements doivent couvrir géographiquement l'ensemble de l'équipement sans laisser de zones d'ombre
- Les points de prélèvement doivent être effectués sur différents matériaux (verre, inox, joints...) (2)

2.6.6.6. Principe du rendement de récupération

Lors de la validation du nettoyage, on recherche une fraction représentative de la contamination résiduelle par prélèvement. Après traitement du prélèvement, l'échantillon est dosé. La contamination résiduelle totale est calculée et comparée au critère d'acceptation. (3)

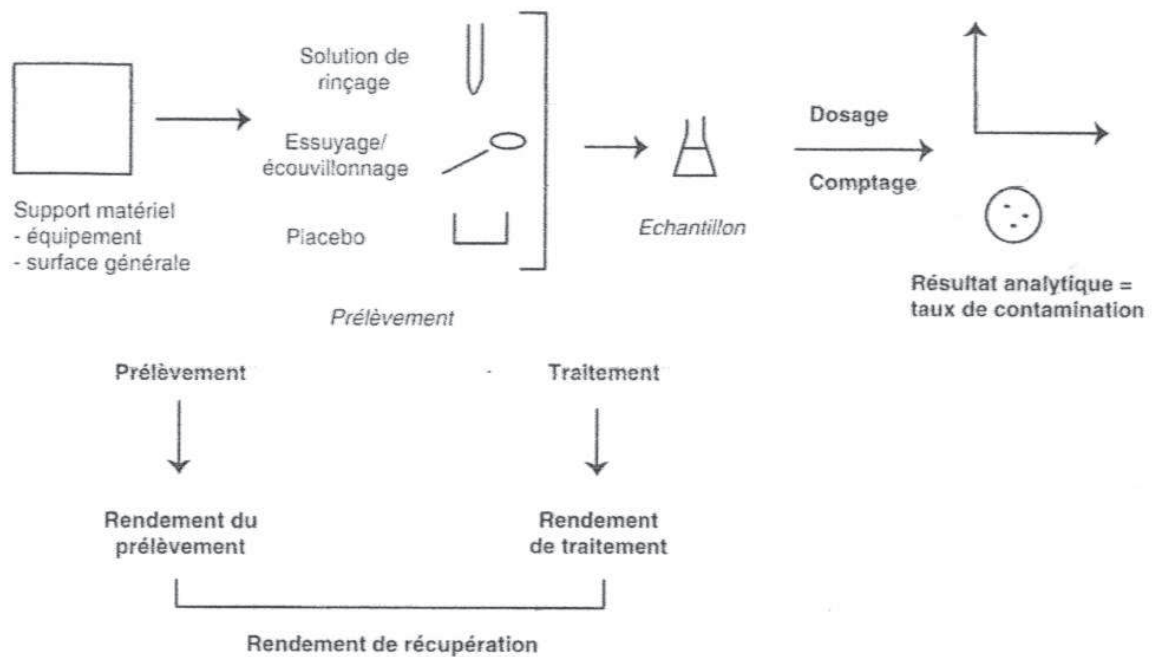


Figure 7 : Principe du rendement de récupération (3)

Le rendement de récupération doit être préalablement déterminé. L'évaluation du rendement de récupération est effectuée en laboratoire en se plaçant dans des conditions aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement. (1)

Pour valider le taux de récupération, des dépôts sont réalisés à 4 concentrations différentes. Au minimum, 3 essais doivent être effectués par quantité déposée par 2 techniciens différents. (2)

$$\text{Taux de récupération} = \frac{\text{Quantité récupérée} \times 100}{\text{Quantité déposée}}$$

2.6.7. Les méthodes analytiques

2.6.7.1. Critères de choix de la méthode

La méthode d'analyse est choisie selon les critères suivants :

- Sensibilité
- Seuil de détection
- Spécificité
- Linéarité
- Exactitude
- Répétabilité /reproductibilité

Les exigences relatives à la sensibilité et au seuil de détection dépendent des critères d'acceptation fixés. Ce choix dépend également de la facilité de mise en œuvre, du matériel disponible, du coût et de l'expérience acquise. (1)

2.6.7.2. Analyses physicochimiques

Tableau 10 : Comparaison des différentes analyses physicochimiques (2)

Avantages	Inconvénients
C.C.M (Chromatographie couche mince)	
-Spécifique, facilité de mise en œuvre, rapidité de mise en œuvre, coût faible	Manque parfois de sensibilité et de précision (chiffrage du résidu)
HPLC (Chromatographie en phase liquide à haute performance)	
Spécifique, Quantification précise	Nécessité de personnel qualifié Manque parfois de sensibilité Coût, Lourdeur de mise en œuvre
CPG (Chromatographie en phase gazeuse)	
Spécifique, Quantification précise	Nécessité de personnel qualifié, coût
COT (Carbone organique total)	
Très sensible	Non spécifique Applicable uniquement en solution aqueuse pour les produits organiques
Dosage enzymatique	
Spécifique, seuil de détection bas	Il faut trouver le bon kit de dosage

2.6.7.3. Analyses microbiologiques

Tableau 11 : Les caractéristiques des différentes méthodes de prélèvement (1)

Méthodes d'analyse	Caractéristiques								
	Méthodes de prélèvement			Fiabilité	Identification	Rapidité Résultat	Simplicité mise en œuvre	automatisation	coût
	Contact	écouvillonnage	Rinçage						
Incubation d'une gélose -boîte contact -film à réhydrater	X			+++	Oui	2-5j	+++	Non	+
	X		X	++	Oui		++		
Ensemencement direct	X	X		+++	Oui	14j	+++	Non	+
Filtration sur membrane			X	+++	Oui	7j	+++	Non	+
ATP-métrie		X	X	+	Non	3-5h	+++	Non	++
EPI fluorescence		X	X	++	Oui*	1-2j	++	Oui	+++
Test LAL			X	+++	Non	qqes h	++	Oui	++

+faible ++moyen +++élevé *pour quelques germes

Test LAL = Lysat d'amoeboytes de limule, permet la détection des endotoxines bactériennes.

Tableau 12 : Comparaison des différentes analyses microbiologiques (2)

Avantages	Inconvénients
Filtration sur membrane	
Méthode décrite par la pharmacopée européenne	Obtention des résultats sous 7 jours, uniquement pour les liquides
Ensemencement direct	
Méthode décrite par la pharmacopée européenne Convient aux échantillons liquides et solides	Obtention des résultats sous 14 jours minimum
Test LAL	
Méthode décrite par la pharmacopée européenne Il existe des méthodes quantitatives et qualitatives Complément aux méthodes de dénombrement de germes vivants	Intérêt limité aux formes stériles
ATP-métrie, bioluminescence	
Très rapide	Peu sensible, pas d'identification possible, pas de corrélation parfaite avec PE
Epifluorescence	
Méthode quantitative, certaines identifications possibles	Peu sensible, utilisable pour les échantillons très contaminés. Pas de corrélation parfaite avec PE.

2.6.7.4. Analyses particulières

Cette analyse a pour but l'évaluation quantitative de particules de diamètre défini sur une surface. On utilise pour cela un compteur particulaire à laser infrarouge.

2.7. La stratégie de validation

Les sites de production pharmaceutique se caractérisent par la diversité des produits fabriqués, des procédés mis en œuvre, des matériels utilisés et des procédures appliquées. Dans ce cadre, la mise en place de la validation du nettoyage laisse envisager des validations complexes longues, voire interminables et par conséquent très coûteuses.

Selon la politique d'entreprise, il peut être retenu de valider l'ensemble des procédés ou au contraire de simplifier la réalisation en appliquant une méthodologie de groupage. Ce concept est basé sur une réflexion préliminaire qui consiste à déterminer un (ou plusieurs) « pire des cas » au travers d'une analyse matricielle. De ce fait la réalisation de la validation est ensuite considérablement allégée du fait que tous les produits couverts par la même procédure de nettoyage sont implicitement validés.

Les étapes :

- **Première étape** de l'approche matricielle : consiste à relier les équipements avec les produits

Produits	Liste des équipements			
	Equip 1	Equip 2	Equip 3	Equip 4
Produit A	X			X
Produit B		X	X	X
Produit C	X		X	
Produit D		X		X
Produit E	X	X	X	

Tableau 13 : Première étape de la méthodologie de groupage (15)

- La **deuxième étape** consiste à déterminer le produit le plus difficile à éliminer. La « nettoyabilité » est le paramètre retenu pour évaluer et coter la difficulté à éliminer un produit sur une surface donnée. Lorsqu'une même procédure est

appliquée pour éliminer différents produits, il est possible de différencier ces produits entre eux en les classant suivant le critère de nettoyabilité. Une échelle est alors préalablement définie :

- 1 = très difficile à éliminer
 - 2 = difficile à éliminer
 - 3 = facile à éliminer
 - 4 = très facile à éliminer
- La **troisième étape** consiste à définir le ou les traceurs retenus pour la validation du nettoyage. Généralement le traceur suivi est le principe actif, mais le traceur peut parfois s'orienter vers un autre composant tel un excipient, un conservateur, un détergent. Dans tous les cas il faut justifier son choix. La matrice suivante indique, pour chacun des produits, le nom du traceur retenu ainsi que sa concentration dans la forme galénique considérée et sa solubilité. Concernant ce dernier paramètre, il s'agit de la solubilité du traceur dans le solvant de nettoyage retenu et pour une température donnée.

Produits	Nettoyabilité	Traceur	Solubilité (mg/ml)	Equip 1	Equip 2	Equip 3	Equip 4
Produit A	4	Mm	1	X			X
Produit B	2	Pp	0,1		X	X	X
Produit C	1	Xx	0,005	X		X	
Produit D	3	Yy	0,5	X		X	
Produit E	3	Rr	0,15	X	X	X	

Tableau 14 : Troisième étape de la méthodologie de groupage (15)

Choix du premier pire des cas :

Si la notion de nettoyabilité est retenue, le produit sélectionné est celui présentant la valeur la plus faible sur l'échelle de nettoyabilité. Pour chaque équipement le pire cas à prendre en compte lors de la validation est :

- le produit C pour les équipements 1 et 3
- le produit B pour les équipes 2 et 4

Si la solubilité est retenue, le traceur sélectionné est celui qui présente la solubilité la plus faible dans le solvant de nettoyage à la température de nettoyage

-le produit C pour les équipements 1 et 3

-le produit B pour les équipements 2 et 4

- La **quatrième étape** consiste à introduire la notion d'activité ou la toxicité du traceur. Pour cela on utilise la CCMT qu'on intègre dans une matrice:

Produits	Traceur	CCMT			
		Equipement 1	Equipement 2	Equipement 3	Equipement 4
Produit A	Mm	0,001			0,01
Produit B	Pp		0,25	0,30	0,20
Produit C	Xx	1,00		0,50	
Produit D	Yy	0,15		0,20	
Produit E	Rr	0,33	0,10	0,60	

Tableau 15 : Quatrième étape de la méthodologie de groupage (15)

Détermination du choix du second «pire cas » à prendre en compte lors de la validation, il s'agit :

- du produit A pour les équipements 1 et 4
- du produit E pour l'équipement 2
- du produit D pour l'équipement 3 (15)

2.7.1. Avantages et limites des méthodes de groupage :

Avantages :

- Réduire le nombre d'essais à réaliser lors des validations, en pratique, seuls les pires des cas sont suivis
- Mieux connaître les procédures d'un site, car la méthodologie de groupage oblige à faire un état des lieux précis des équipements et des produits.

- Harmoniser/uniformiser les procédés de nettoyage
- Diminuer le nombre de méthodes analytiques à valider
- Possibilité de ne pas valider la totalité d'un procédé de nettoyage lorsqu'un nouveau produit est introduit sur le site, si celui-ci ne correspond pas au pire des cas
- Gain de temps et d'argent

Limites :

- Faire du surnettoyage dans certains cas
- Difficulté à faire du groupage au niveau des équipements
- Revalider l'ensemble d'un procédé si le nouveau produit est plus critique que le « pire des cas » (15)

2.8. Les grandes étapes de la validation du nettoyage

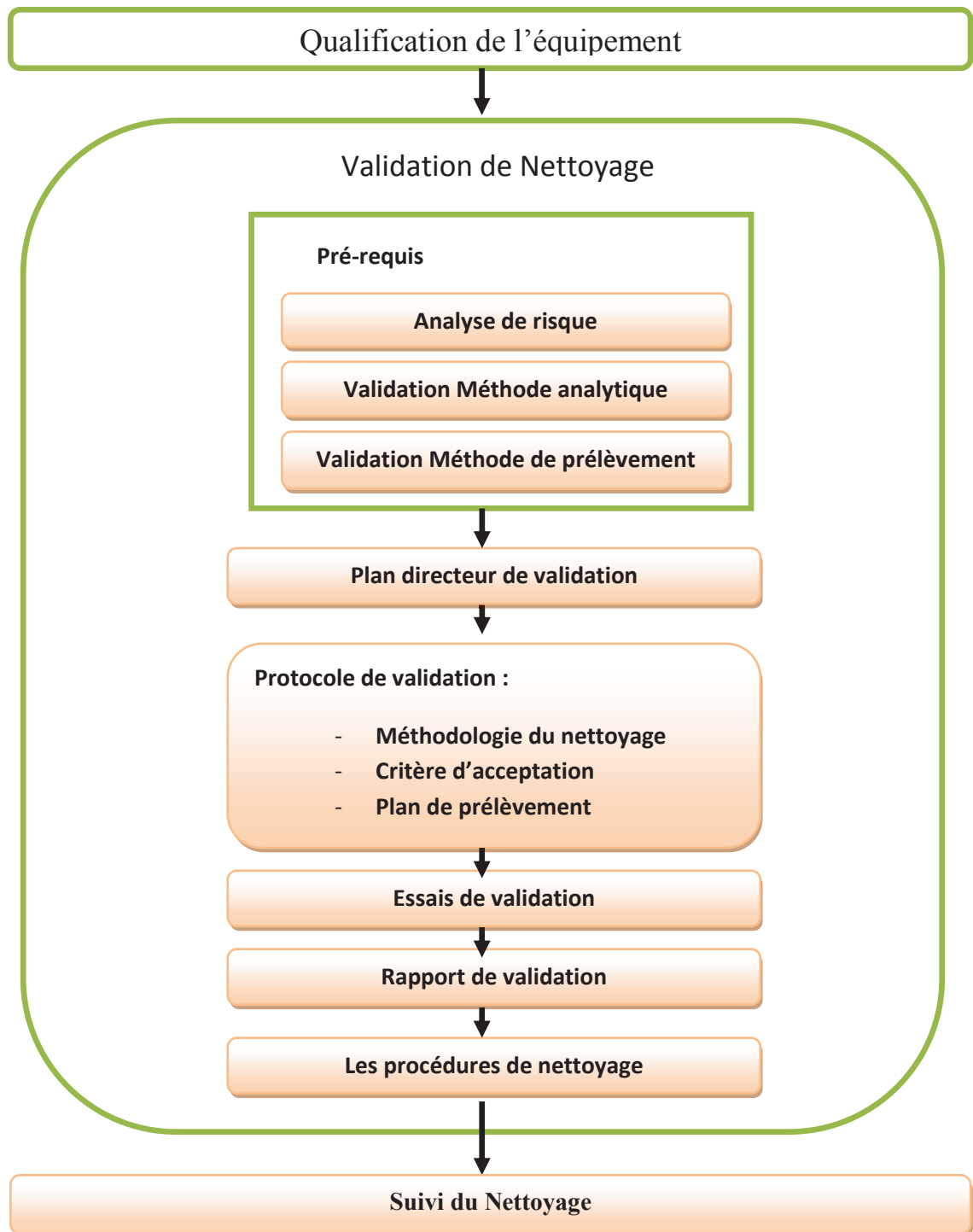


Figure 8 : Organigramme du déroulement d'un exercice de validation

2.8.1. Le PDV : Plan Directeur de Validation

Avant de mettre en œuvre une validation d'un nettoyage, il convient de mettre en place un Plan Directeur de Validation (PDV) rendant compte des principaux points suivants :

- Champ d'application de la validation,
- Définition des périmètres produits, procédés et équipements,
- Choix de la stratégie de validation : spécifique, méthode de groupage,
- Réalisation d'une analyse de risque pour déterminer les tests à réaliser,
- Support documentaires,
- Prérequis de qualification : équipement de fabrication, équipement de nettoyage...
- Support documentaire : procédures, protocoles...
- Formation du personnel intervenant,
- Responsabilités. (16)

2.8.2. Le Protocole de validation

Le protocole est écrit en accord avec la procédure générale de validation ; il est établi préalablement à la validation. Il doit préciser :

- Champ d'application de la validation,
- Définition des produits, procédés et équipements,
- Définition des limites d'acceptation,
- Choix des points de prélèvement,
- Sélection des méthodes de prélèvement (surface, rinçage...),
- Identification des méthodes analytiques,
- Détermination du rendement de récupération,
- Choix des temps critiques (durée avant nettoyage, durée de péremption...),
- Mode opératoire avec la description des tests à réaliser,
- Responsabilités,
- Planning. (16)

2.8.3. Le Rapport de validation

Le rapport de validation est établi après la validation. Ce document a pour fonction d'analyser les données brutes dans le but de prendre une décision ou de traduire une tendance. Le principe de la validation et les critères d'acceptation doivent être rappelés. Si la période de mise en œuvre, si les personnes en charge de la validation ou si les conditions opératoires ont été différentes de celles mentionnées dans le protocole, ces différences doivent être justifiées. Les résultats doivent être présentés de façon synthétique. Ils doivent donner lieu à une analyse. Celle-ci est discutée par rapport aux critères requis. Les conclusions du rapport doivent être claires et objectives. Elles doivent conduire à des propositions et des recommandations pour améliorer, changer ou entériner les procédures de nettoyage. (2)

2.8.4. Les temps critiques

Deux paramètres, souvent critiques, sont la plupart du temps omis dans les procédures de validation du nettoyage. Or la FDA et les BPF exigent que soient déterminés ces deux paramètres :

- Le temps de latence entre la fin de la production et le début du nettoyage également appelé **Temps Sale**
- Le temps de validité du nettoyage, également appelé **Temps Propre**

2.8.4.1. Temps sale

Ce paramètre, qui fixera le temps qui peut s'écouler entre la fin de la production et le début du procédé de nettoyage, apparaît comme extrêmement critique vis-à-vis de l'efficacité du nettoyage. En effet la souillure provoquée par la production, si elle n'est pas immédiatement éliminée ; va se transformer : assèchement, prolifération bactérienne... Cette transformation peut, de façon non négligeable, diminuer l'efficacité de la méthode de nettoyage. (17)

2.8.4.2. Temps propre

Ce paramètre définit quant à lui la validité du nettoyage. Définir ce temps de validité revient à déterminer combien de temps l'équipement est maintenu dans un état « propre ». En effet, tout équipement nettoyé sera forcément contaminé par des éléments exogènes (poussières et particules), ou par des éléments endogènes (bactéries, ou moisissures provenant d'une humidité résiduelle par exemple). Les conditions de stockage de l'équipement et la qualité du nettoyage effectué sont les paramètres qui détermineront cette durée de validité. (17)

2.8.5. Les procédures de nettoyage

Les procédures ont pour fonction de donner les informations nécessaires à la réalisation du nettoyage. Les points clés sont :

- l'objet : nettoyage des locaux, nettoyage des équipements,
- le niveau de propreté à atteindre : propreté visuelle, propreté chimique, propreté microbiologique, propreté particulière,
- décrire les équipements ou les surfaces à nettoyer,
- citer le matériel de nettoyage,
- citer les agents de nettoyage utilisés et les conditions d'emploi,
- citer le personnel et sa qualification et les responsabilités de chacun,
- citer les précautions particulières (sécurité, consignes...),
- décrire le mode opératoire proprement dit, préciser le type de nettoyage, manuel, NEP...
- durée des temps propre et sale,
- préciser les contrôles, vérifications, enregistrements. (1)

2.8.6. Suivi du nettoyage et revalidation

Le suivi permet de surveiller les procédés et les paramètres pour garantir le maintien du statut « sous contrôle » du procédé validé. Le suivi de la validation doit se réaliser suivant trois grands axes :

- Le contrôle des résultats : les suivis de routines, les résultats hors spécifications ou hors tendance
- Le contrôle des moyens humains et matériels par des audits réguliers sur le terrain
- Le suivi des changements

Il n'y a pas de nécessité de revalidations systématiques. Le suivi des paramètres critiques et des résultats des contrôles de routine permet de vérifier si le procédé est toujours sous contrôle. Une revalidation sera effectuée en cas de changement sur un paramètre critique ou dans le cas de résultats hors normes répétés.

Partie 2 : Analyse de risques

1. Gestion des risques et contexte réglementaire

1.1. Qu'est ce qu'un risque?

Il existe de nombreuses définitions du mot risque. Dans les dictionnaires, le mot risque est un « *Danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé* » (18), ou un « *Danger éventuel plus ou moins prévisible* » (19).

A partir de ces définitions, il apparaît que la notion de risque est donc liée à celle de danger, le danger étant ce qui peut produire des dommages dans le futur.

Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, les risques doivent être maîtrisés pour assurer la qualité des produits et la sécurité des patients, mais aussi pour des raisons réglementaires et économiques. On parle alors de la gestion ou du management des risques. (20)

1.2. La Gestion des risques

La gestion des risques qualité repose sur deux grands principes :

- **L'évaluation du risque qualité** basée sur la connaissance scientifique et qui est étroitement liée à la protection des patients,
- **La maîtrise des risques**, on entend par maîtrise le degré d'effort, de formalisation et de documentation qui doit être adapté en fonction du niveau du risque.

L'évaluation des risques qualité se fait au travers d'une analyse des risques. Cette analyse des risques va permettre d'identifier les paramètres critiques d'un procédé ou de l'équipement étudié. Un paramètre critique est défini comme un paramètre dont toute variation peut influencer notablement la qualité du produit.

La maîtrise des risques d'un procédé ou d'un équipement, c'est avoir étudié l'ensemble des paramètres critiques de celui-ci, avoir défini des limites à ces paramètres de manière à obtenir un produit reproductible et de qualité attendue.

Selon les autorités réglementaires, chaque étape d'un procédé de fabrication en milieu pharmaceutique doit être validée, maîtrisée et contrôlée. Les paramètres critiques des différentes étapes du procédé doivent être recherchés, maîtrisés et faire l'objet d'une surveillance.

Si les risques ont été étudiés et maîtrisés aux différents stades de fabrication des médicaments, le risque pour le patient sera alors minimisé. (21)

1.3. Le contexte réglementaire

L'analyse des risques est un processus qui consiste à identifier les risques, puis en évaluer leur criticité et d'en maîtriser leurs effets. De nombreux textes encadrent cette activité. Depuis les années 90, des méthodes d'analyse des risques ont été développées, de façon à répondre à l'évolution de la demande d'une meilleure maîtrise des risques, tant au niveau de l'entreprise qu'au niveau de la société. (20)

La norme ISO 9001 : Management de la Qualité, n'emploie pas spécifiquement le terme de « gestion des risques ». On y trouve une exigence de démonstration de « *l'aptitude des processus à atteindre les résultats planifiés* » (§8.2.3), mais aussi « *L'organisme doit déterminer les actions permettant d'éliminer les causes de non-conformités potentielles afin d'éviter qu'elles ne surviennent.* » (§8.5.3). (22). Or, si ce terme de risque n'est pas employé, ces deux exigences montrent que la maîtrise des risques est au cœur du management de la qualité. De plus, la maîtrise des risques est un thème très actuel s'imposant dans de nombreux domaines. Nous sommes à une époque où l'on accepte de moins en moins le risque, même si le risque zéro n'existe pas, nous souhaitons le réduire au maximum. Les industries pharmaceutiques utilisent peu l'ISO 9001, mais cette norme est très utilisée chez les fabricants de matières premières et de dispositifs médicaux. (23)

Dans les industries pharmaceutiques, c'est l'ICH Q9 Quality Risk Management qui est l'outil de référence pour la gestion des risques qualité. Il a été transcrit du droit européen et constitue l'annexe 20 des cGMPs. Ceci démontre une volonté des autorités réglementaires de faire de la gestion des risques une priorité pour les sites pharmaceutiques. Le guide ICH Q9 ne se contente pas de décrire le processus et les étapes de la gestion des risques, il cite également de nombreux outils adaptés pour chaque besoin. (24)

1.4. Les prérequis

Il existe des prérequis incontournables à une gestion des risques réussie.

- Définir un périmètre pour l'étude des risques concernés. La réflexion porte sur un site, sur un produit, sur un atelier ou sur un protocole opératoire particulier.
- Définir le niveau de détail nécessaire et suffisamment précis afin d'identifier et de coter les risques.
- Définir un objectif pertinent : hiérarchiser les risques, mener un premier tri, s'attacher aux risques techniques, aux risques organisationnels.
- Décrire précisément l'élément étudié et recueillir des données le concernant.
- Constituer un groupe de travail, comprenant des experts métiers, si possible un œil neuf, un arbitre.
- Choisir une méthode pertinente et adaptée. (24)

1.5. Les grandes étapes de l'analyse des risques

La notion de risque se réfère à un évènement qui peut arriver dans le futur, avec des conséquences dommageables pour le système qualité. Dans ce contexte, la démarche générale d'une analyse de risque est la suivante :

- Quels sont les dommages possibles?

- Quels sont les sources de danger et événements redoutés qui peuvent générer ces dommages ?
- Dans quelle(s) situation(s), cet événement redouté peut-il potentiellement se produire ?
- Quelles sont les causes qui sont à l'origine de l'apparition de ces situations dangereuses ?
- Existe-t-il des barrières permettant d'éviter l'évènement redouté ? (20)

Les **étapes de l'analyse de risque** sont donc les suivantes :

- **Etape 1** : Identifier les risques.
- **Etape 2** : Les analyser, c'est-à-dire étudier leurs conséquences et leur possibilité de survenue.
- **Etape 3** : Les évaluer et les hiérarchiser.
- **Etape 4** : Définir la stratégie à retenir pour traiter chacun d'eux : les accepter ou les tolérer, les éliminer, les réduire. (20)

Ces grandes étapes de la méthodologie sont décrites dans l'ICH Q9, avec le schéma suivant :

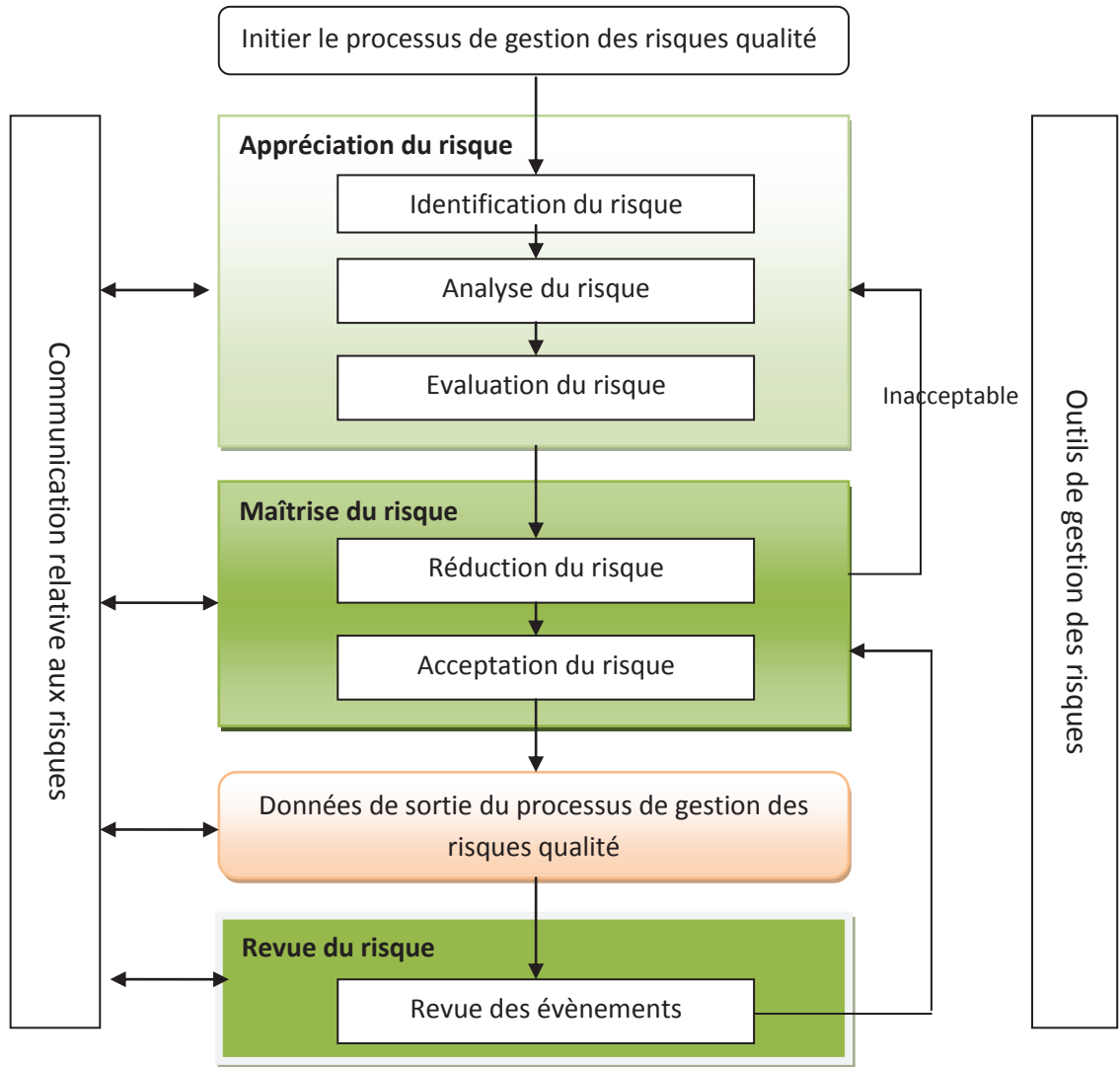


Figure 9 : Les grandes étapes de la méthodologie de gestion des risques qualité (25)

2. Les grilles de cotation

Avant d'utiliser les outils décrits dans l'ICH Q9, il est utile de connaître les grilles de cotation.

En effet, un risque se mesure par son occurrence, sa sévérité, sa détectabilité éventuelle. Les grilles de cotation sont à définir par l'entreprise.

2.1. Occurrence

On parle d'**Occurrence**, de **Fréquence**, ou de **Probabilité** en fonction de la méthode d'analyse des risques utilisée. Il est par contre important d'être très précis dans ces définitions. Chaque colonne représente un exemple de cotation ; il n'y a aucune corrélation entre deux colonnes. (24)

1	0,01%	Improbable: « même pas en rêve », ne s'est jamais produit dans notre industrie.	Un fois tous les dix ans
2	0,1%	Rare: s'est déjà produit dans notre industrie	Une fois par an
4	1%	Probable: s'est produit régulièrement dans notre entreprise	Une fois par mois
16	10%	Fréquent: s'est produit très régulièrement dans notre entreprise	Une fois par semaine

Tableau 16 : Cotation de l'Occurrence (24)

2.2. Sévérité

La **Sévérité** appelée aussi **Gravité** dépend de l'impact sur la santé publique. L'impact peut être sur différents paramètres :

- La Traçabilité
- La Conformité réglementaire, respect des spécifications
- L'Impact sur le patient
- L'Impact sur la chaîne pharmaceutique... (24)

Chaque colonne représente un exemple de cotation de la sécurité, il n’y a aucune corrélation entre deux colonnes.

1	Pas d’impact sur le patient	Aucun impact
4	Impact indirect sur le patient	Perte de produit
16	Impact direct réversible sur le patient	Arrêt de production
64	Impact direct irréversible sur le patient	Rejet de lot

Tableau 17 : Cotation de la Sévérité (24)

2.3. DéTECTABILITÉ

Ce critère est spécifique à l’outil AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et leur criticité).

1	>95%	Systematiquement détectable	Contrôle automatique à 100%
2	Entre 20 et 95%	Détection modérée	Contrôle statistique
4	<20%	Détection faible	Contrôle manuel à 100%
16	<1%	Indétectable « même pas en rêve »	Pas de contrôle

Tableau 18 : Cotation de la DéTECTABILITÉ (24)

2.4. Niveau de risque acceptable

Ces échelles étant définies, il reste à l’entreprise à positionner le curseur d’acceptation au-delà duquel le risque est jugé inacceptable en l’état.

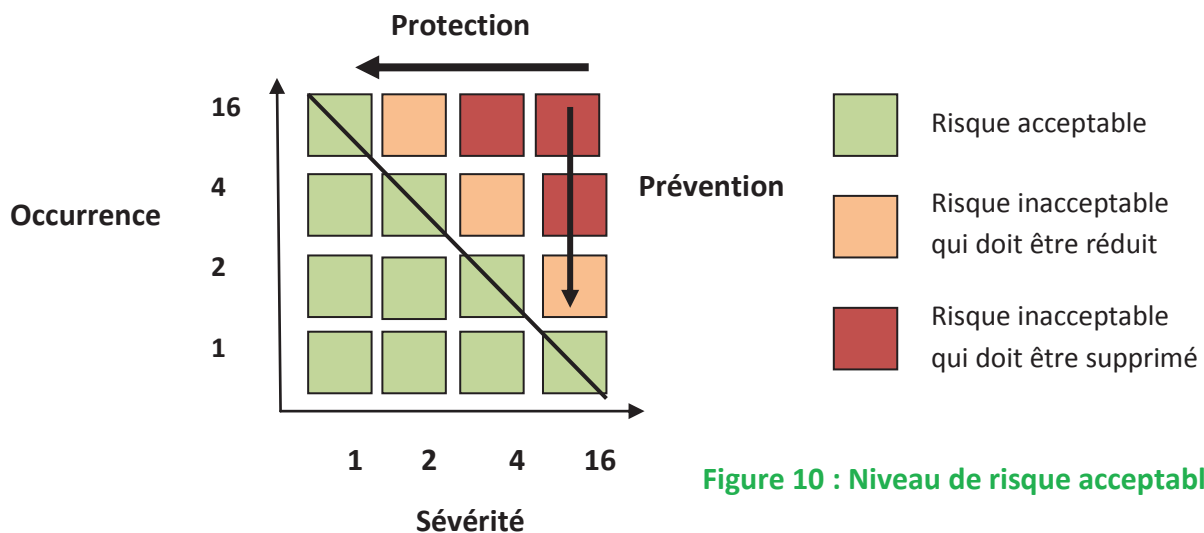


Figure 10 : Niveau de risque acceptable (24)

Pour maîtriser les risques, il faut soit les supprimer soit les réduire. Dans les entreprises de santé, la prévention est le moyen le plus pertinent et le plus utilisé pour réduire le risque. (24)

3. Les méthodes d'évaluation des risques

Le guide ICH Q9 ne se contente pas de décrire le processus et les étapes de la gestion des risques, il cite également de nombreux outils d'évaluation des risques. Ces outils sont à utiliser en fonction du périmètre de l'étude. L'APR (Analyse Préliminaire des Risques) est à visée macroscopique, il est par exemple particulièrement adapté à une évaluation de risques pour un site, un atelier. L'HAZOP (Hazard Operability Study), l'AMDEC et l'HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points) s'utilisent sur un périmètre plus restreint, tel qu'un procédé, un équipement, un local, une méthode. L'arbre de défaillance, quant à lui, est adapté à un système simple. (24)

3.1. Analyse préliminaire des risques

L'analyse préliminaire des risques (APR), parfois appelée aussi analyse préliminaire des dangers (APD) a été élaborée par l'armée américaine dans les années 1960. Ensuite elle a été utilisée par un certain nombre d'industries, notamment dans l'industrie chimique. (20)

3.1.1. Les objectifs de l'analyse préliminaire des risques

L'objectif est d'identifier les risques à maîtriser rapidement, de manière globale, et ce dès le début d'un projet. (24)

Cette méthode peut s'appliquer de façon globale sans nécessiter une connaissance détaillée de l'installation étudiée. C'est une première étape avant de se lancer dans des analyses plus détaillées. Le terme préliminaire signifie qu'elle peut être utilisée :

- dans une phase préliminaire de développement d'un nouveau système, au stade de la conception,
- comme une étape préliminaire d'une analyse de risque pour identifier les risques et déterminer leur importance. (20)

3.1.2. Mise en œuvre de l'analyse préliminaire des risques

La démarche générale commence par une observation et une description du système étudié. Cette description doit contenir les informations utiles sur les éléments composant le système et sur ce qu'il fait. Ensuite l'équipe en charge de l'étude identifie d'abord les dangers en se basant sur des check-lists, l'expertise ou le retour d'expérience.

A ce stade, on dispose d'une liste de dangers. Pour chacun d'eux, on recherche le ou les événements redoutés qui sont relatifs à ce danger, en précisant souvent la situation dangereuse associée. On analyse ensuite les dommages possibles avant d'évaluer la gravité du risque. (20)

Ainsi on distingue 8 étapes :

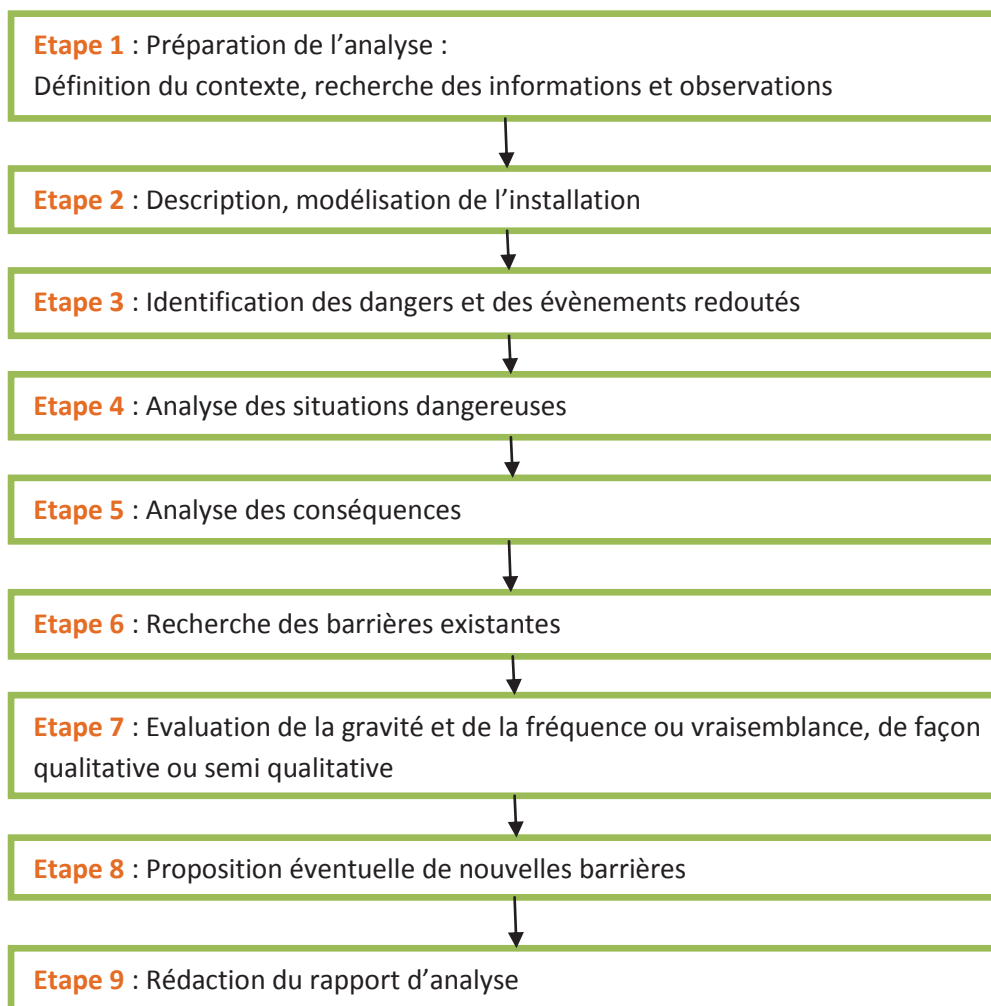


Figure 11 : Les étapes de l'analyse préliminaire des risques

Après chaque analyse préliminaire des risques, un rapport est rédigé (étape 9 de l'analyse). Ce rapport est souvent présenté sous forme de tableau récapitulatif, de la façon suivante :

Danger	Situations Dangereuses	Conséquences	Barrières existantes	Fréquence F	Gravité G	Résultat F x G	Nouvelle Barrière

Tableau 19 : exemple de rapport d'une Analyse préliminaire des risques

3.1.3. Avantages et inconvénients de l'analyse préliminaire des risques

Cette méthode, facile à mettre en œuvre, permet de sélectionner rapidement les situations dangereuses, inacceptables en l'état. L'usage d'une liste prédéfinie des situations dangereuses permet d'assurer l'homogénéité des analyses menées. Cet outil est particulièrement utile en phase de conception alors que les circonstances ne permettent pas une analyse approfondie. Cependant, les situations ne figurant pas dans la liste ne sont pas prises en compte, d'où l'intérêt d'une mise à jour régulière.

L'analyse préliminaire des risques peut être une aide à la conception des locaux, à l'identification des processus qui seront à analyser dans le détail. (24)

3.2. Analyse des déviations par la méthode HAZOP

3.2.1. Les objectifs de la méthode HAZOP

La méthode HAZOP (HAZard and OPerability studies) a été développée en 1963 pour l'industrie chimique. Cette méthode a pour objectif l'identification des risques et l'étude de leur protection en s'appuyant sur l'analyse systématique de toutes les déviations possibles des différents paramètres d'un système. (20)

3.2.2. Principe général

Le principe de l'HAZOP consiste, en premier lieu, à identifier toutes les dérives potentielles des principaux paramètres de fonctionnement d'une installation. Le recensement de ces diverses dérives est effectué de manière systématique par l'association de « mots guides » comme par exemple : « Pas de », « Plus de », « moins de », à chacun des paramètres de l'installation. Bien souvent les paramètres de fonctionnement examinés sont la température, la pression, le débit ainsi que le temps...

Puis la seconde étape de l'HAZOP consiste, d'une part, à déterminer les causes et les conséquences possibles de chacune des dérives décelées, et d'autre part, à identifier

les moyens existants pour prévenir ou détecter ces dérives. Le groupe de travail chargé de mettre en œuvre la méthode HAZOP peut ainsi émettre des recommandations d'amélioration des mesures existantes ou définir des mesures à mettre en place pour rendre l'exploitation de l'installation plus sûre. (26)

3.2.3. Mise en œuvre de la méthode HAZOP

La mise en œuvre d'une étude HAZOP s'articule autour de trois étapes principales : une phase préparatoire, une phase d'analyse et enfin une phase d'enregistrement et de suivi des travaux.

Phase 1 : Préparation

La phase préparatoire d'une étude HAZOP commence par la formation de l'équipe de travail. La composition de l'équipe de travail est en effet un élément déterminant pour la réussite de la mise en œuvre de la méthode HAZOP.

Puis une fois l'équipe formée, la seconde étape de la phase préparatoire consiste à réunir toute la documentation technique relative à l'installation examinée. En effet, la mise en œuvre d'une étude HAZOP implique nécessairement de disposer d'un certain nombre d'informations techniques sur le procédé analysé. En particulier, une des conditions préalables à la réalisation de l'étude est de posséder une représentation précise et complète de l'installation étudiée.

Phase 2 : Analyse

La phase d'analyse est la phase durant laquelle l'équipe de travail examine l'installation en appliquant la méthode HAZOP. La mise en œuvre de la méthode HAZOP peut se dérouler sur une ou plusieurs sessions de travail selon la complexité de l'installation en procédant selon les étapes chronologiques suivantes :

- L'équipe établit une liste des « mots guides ». Les principaux mots guides utilisés lors d'une étude HAZOP ainsi que leurs significations sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Mot-guide	Signification
Pas de	Négation totale
Plus de, Trop de	Augmentation quantitative d'une quantité ou d'un paramètre du procédé
Moins de, Pas assez de	Diminution quantitative d'une quantité ou d'un paramètre du procédé
Inverse	Opposé logique de l'objectif du procédé
Plus long	La durée d'une opération du procédé est plus longue
Plus court	La durée d'une opération du procédé est plus courte
Plus tôt	Une opération du procédé se produit avant le moment prévu
Plus tard	Une opération du procédé se produit après le moment prévu

Tableau 20 : Les principaux mots guides et signification (26)

- L'équipe établit la liste des paramètres de fonctionnement de l'installation à examiner.
- L'animateur désigne un premier paramètre à analyser. Le premier mot guide de la liste est appliqué (par exemple, « Pas de »). La combinaison du mot guide et du paramètre conduit ainsi à identifier une première dérive potentielle de l'installation.
- Après identification de la dérive, l'équipe vérifie si la dérive est crédible.
- Elle en recherche le cas échéant, les causes et les conséquences potentielles.
- L'équipe recherche l'existence de mesures de prévention ou de détection de la dérive.
- L'équipe décide si les mesures de sécurité doivent être mises en place ou si des améliorations doivent être apportées aux mesures existantes.

Une fois toutes ces étapes réalisées, l'équipe applique un second mot guide au paramètre examiné. Puis, lorsque tous les mots guides de la liste ont été épuisés, l'animateur désigne le second paramètre de l'installation devant être examiné. Une étape HAZOP est achevée lorsque toutes les combinaisons paramètre et mots guide ont été analysées par le groupe de travail.

Phase 3 : Enregistrement et suivi

Cette dernière étape de la méthode HAZOP a un rôle primordial. En effet, l'application méthodique et rigoureuse de la méthode HAZOP génère de nombreux résultats, propositions et recommandations, dont il est impérativement nécessaire, pour ne pas perdre le bénéfice des travaux réalisés, d'assurer l'enregistrement d'une part et le suivi des propositions et recommandations d'autre part.

Ainsi, à l'issue de chaque session de travail, un compte-rendu est établi. Ce compte-rendu permet de faire une synthèse de tous les résultats générés par les discussions du groupe de travail. Généralement, les résultats d'une session de travail sont synthétisés dans un tableau qui se présente de la manière suivante :

Mot-guide	Paramètre	Dérive	Causes	Conséquences	Mesures de prévention et de détection existantes	Propositions d'amélioration

Tableau 21 : Tableau de synthèse d'une analyse HAZOP (26)

La prévention et la rigueur investies dans cette phase d'enregistrement sont essentielles, en particulier dans le cas où l'étude HAZOP doit être temporairement interrompue, puis reprise ultérieurement par une équipe différente. (26)

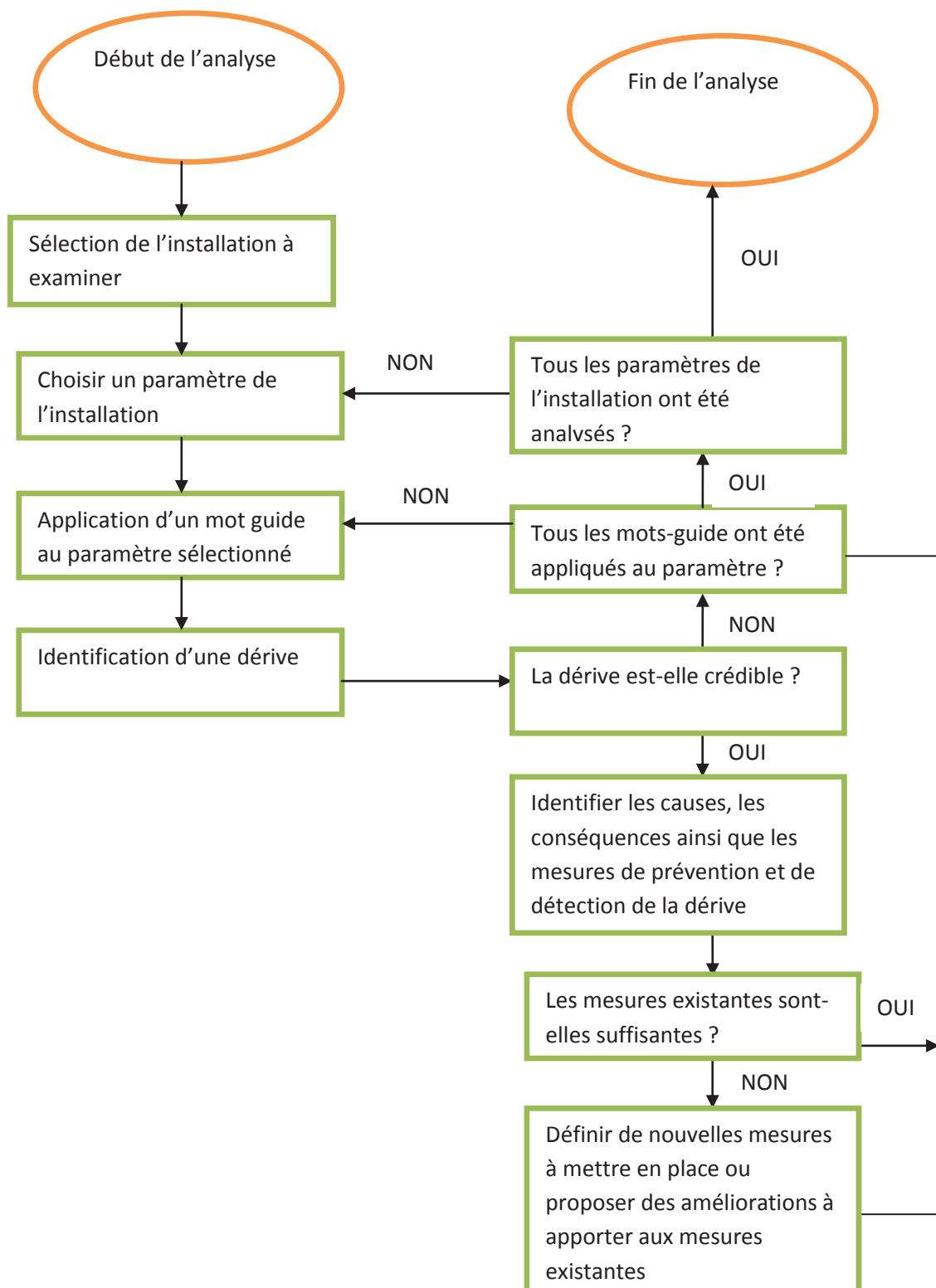


Figure 12 : Déroulement d'une analyse HAZOP (26)

3.2.4. Avantages et Inconvénients de la méthode HAZOP

L'HAZOP est une méthode accessible et facile à mettre en œuvre, rigoureuse et logique, exhaustive grâce à ces mots guide. Elle ne s'applique cependant qu'à des paramètres mesurables donc elle est très utilisée pour les équipements, les lignes de fabrication... Cependant l'HAZOP ne permet pas de hiérarchiser les risques, elle peut donc nécessiter un outil complémentaire. Il faut préciser également qu'elle ne permet pas d'étudier deux paramètres simultanément. (24)

3.3. HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points)

3.3.1. Les objectifs de l'HACCP

Cet outil a été développé pour traiter des risques de contamination microbiologique dans l'industrie alimentaire. Il est à présent utilisé dans l'ensemble des secteurs de santé et s'applique plus largement à l'identification et à la maîtrise des risques de contamination physique, chimique et microbiologique. (24)

3.3.2. Mise en œuvre de la méthode HACCP

La méthode HACCP est basée sur 7 principes :

- Analyse des dangers
- Détermination des CCP (Critical Control Points)
- Etablir les limites critiques pour chaque CCP
- Etablir un système de surveillance pour chaque CCP
- Etablir des mesures correctives
- Etablir des procédures de vérification
- Etablir un système d'enregistrement et de documentation (27)

Cette méthode se décompose en 12 étapes :

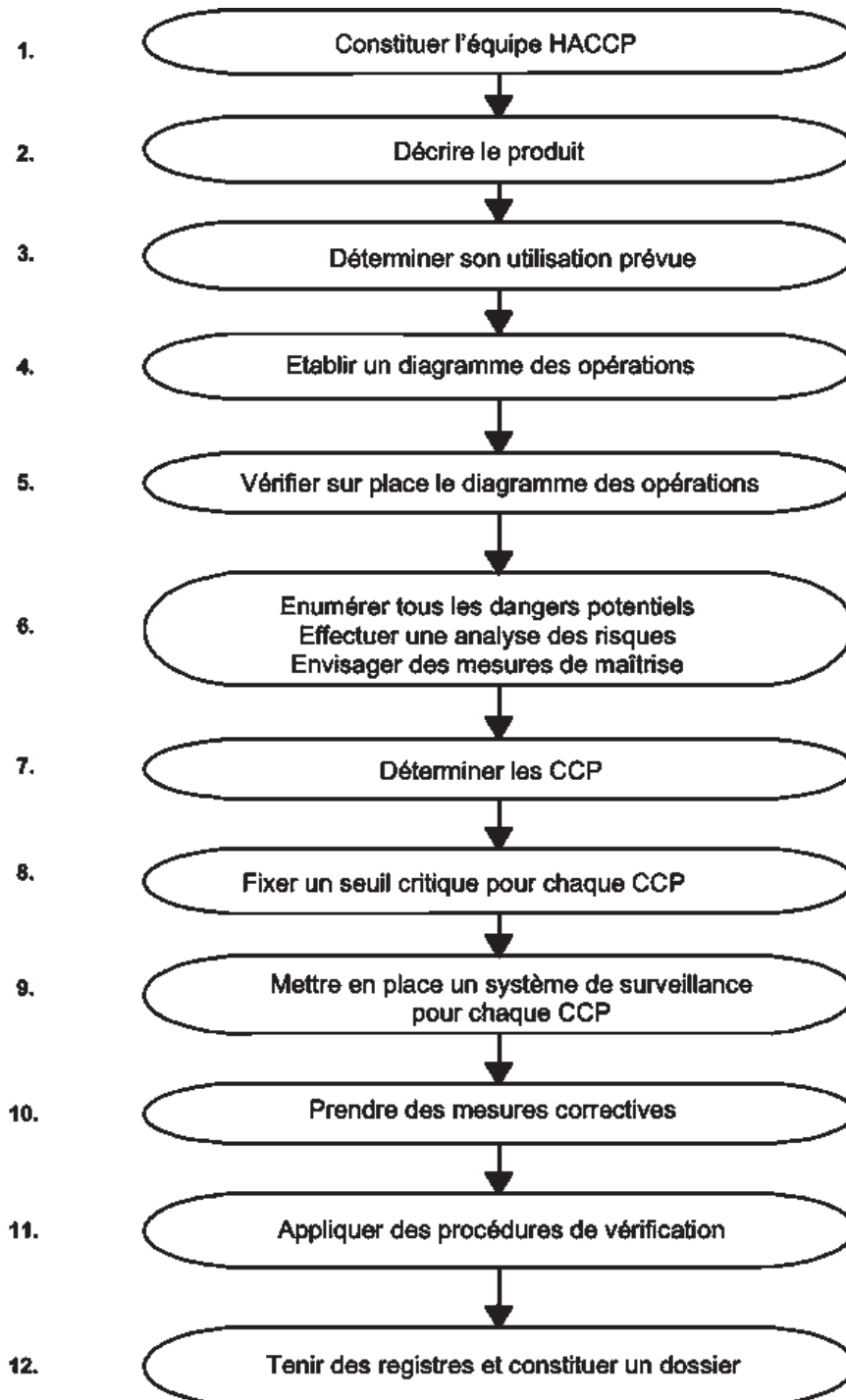


Figure 13 : Les 12 étapes de l'HACCP

Etape 1 : Constituer l'équipe HACCP

Cette équipe se compose d'un animateur avec des compétences en HACCP et d'une équipe pluridisciplinaire. Il est important que cette équipe ait suivi une formation interne sur l'analyse des risques et la méthode HACCP. Un calendrier de travail devra être instauré pour que cette analyse se déroule rapidement.

Etape 2 : Décrire le produit, il faut prévoir une fiche de spécifications avec :

- Statut réglementaire du produit
- Composition
- Caractéristiques physico- chimiques
- Durée de conservation
- Conditions de stockage
- Conditionnement

Etape 3 : Identification de l'usage prévu

- Identifier : les conditions normales d'utilisation, les conditions anormales prévisibles, les populations cibles et les populations à risque.
- Compléter la fiche de spécification du produit avec : mode d'emploi et restrictions.

Etape 4 : Etablir le diagramme de fabrication

- Définir les étapes opérationnelles de production, de la réception des matières premières à l'expédition du produit fini, le plus souvent sous forme de diagramme.
- Formaliser le diagramme en mentionnant toute matière entrant dans le processus de fabrication.

- Etablir le schéma des flux sur le site, pour identifier les zones de travail, identifier les possibilités de contamination croisée.

Etape 5 : Confirmer le diagramme sur le site

En réalisant des interviews des opérateurs et en s'appuyant sur la documentation déjà en place.

Etape 6 : Enumérer les dangers potentiels à chaque étape, faire une analyse des risques, définir les mesures de maîtrise

Identifier tous les dangers possibles, en s'aidant : de l'historique des problèmes et réclamations clients, des observations faites à la réalisation du diagramme de fabrication, des produits qui existent sur le site...

Etapes de fabrication	Dangers

Tableau 22 : Etape 6 de l'HACCP, Identification des dangers

Puis identifier les dangers potentiels à chaque étape et faire une recherche des causes. On utilise, le plus souvent, les 5 M pour trouver les causes des dangers.

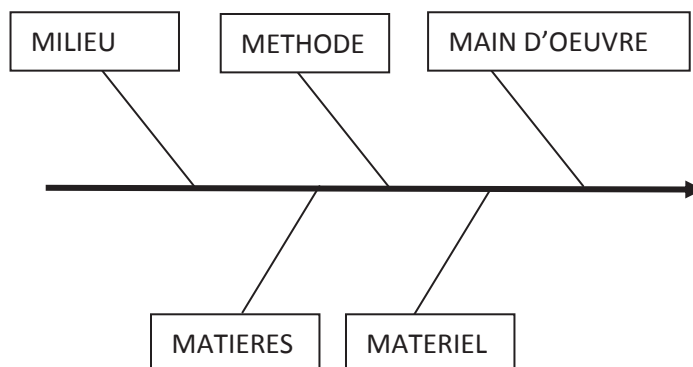


Figure 14 : Les 5M

Généralement on distingue les dangers physiques, chimiques et microbiologiques, mais d'autres dangers peuvent être identifiés.

Etapas de fabrication	Dangers	5M				
		Matière	Main d'œuvre	Méthode	Milieu	Matériel

Tableau 23 : Etape 6 de l'HACCP, Utilisation des 5M

Puis il faut identifier les mesures de maîtrise : les procédures, les bonnes pratiques d'hygiène et de fabrication, la formation du personnel...

Etapas de fabrication	Dangers	5M					Mesures de maîtrise
		Matière	Main d'œuvre	Méthode	Milieu	Matériel	

Tableau 24: Etape 6 de l'HACCP, Identification des mesures de maîtrise

Ensuite, en utilisant une cotation, on score la Fréquence (F), la Gravité (G) et la Probabilité (P) pour chaque danger. Le plus souvent ces critères sont cotés de 1 à 4.

Etapas de fabrication	Dangers	5M					Mesures de maîtrise	F	G	P
		Matière	Main d'œuvre	Méthode	Milieu	Matériel				

Tableau 25 : Etape 6 de l'HACCP, Cotation des critères

Etape 7 : Déterminer les points critiques pour la maîtrise (CCP)

Il faut d'abord coter le risque en calculant la criticité. Cette criticité se calcule de la façon suivante.

Criticité = Gravité x Fréquence x Probabilité

$$C = (1 \text{ à } 4) \times (1 \text{ à } 4) \times (1 \text{ à } 4)$$

Etapas de fabrication	Dangers	5M					Mesures de maîtrise	F	G	P	Criticité
		Matière	Main d'œuvre	Méthode	Milieu	Matériel					

Tableau 26 : Etape 7 de l'HACCP, Cotation de la criticité

Etape 8 : Etablir des limites critiques pour chaque CCP

On détermine un seuil critique pour distinguer l'acceptabilité et la non acceptabilité d'un produit. Lorsque le score dépasse une limite prédéfinie, il faut utiliser l'arbre décisionnel ci-dessous pour déterminer si l'étape de fabrication comporte des points critiques pour la maîtrise : Critical Control Points ou CCP.

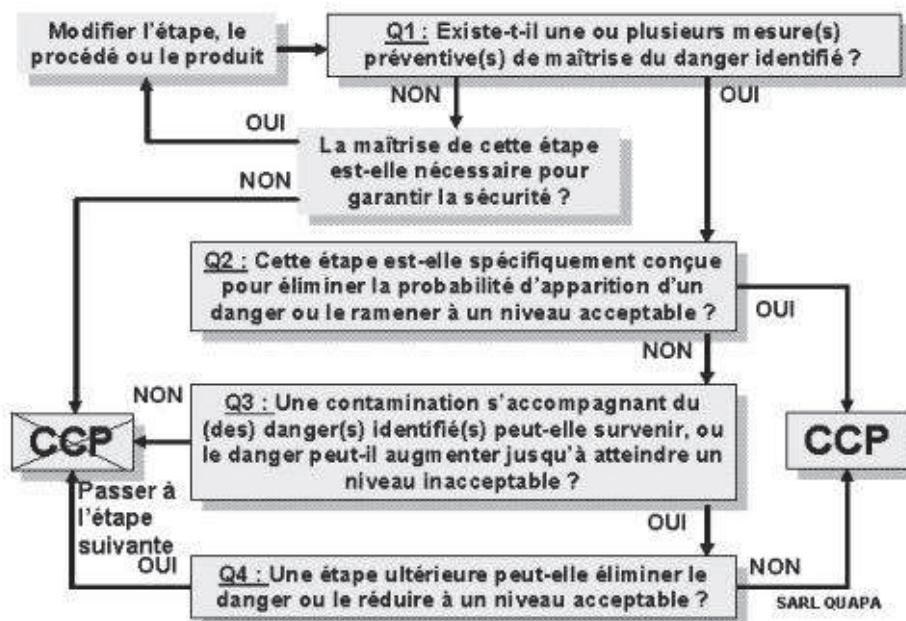


Figure 15 : Arbre décisionnel pour la détermination des CCP (28)

Etape 9 : Etablir un système de surveillance pour chaque CCP

Pour cela il faut rédiger des procédures et assurer la formation du personnel...

Etape 10 : Etablir les actions correctives

En cas de dépassement d'un seuil critique, il faut mettre en place une mesure corrective.

Etape 11 : établir des procédures de vérification

L'application de méthodes, procédures, tests et autres évaluations, en plus de la surveillance, pour déterminer la conformité avec le plan HACCP :

- Vérifier qu'on fait ce qu'on écrit
- Vérifier que ce que l'on fait est efficace

Etape 12 : établir un système d'enregistrement et de documentation (27) (29)

3.3.3. Avantages et inconvénients de la méthode HACCP

Cette méthode ayant fait ses preuves dans l'industrie agro-alimentaire ; elle présente l'avantage d'être décrite et reconnue par les autorités de tutelle. Elle peut permettre d'éliminer des points de contrôle non critiques. Attention à ne pas éliminer des points de contrôle réglementaires.

L'HACCP est un outil particulièrement intéressant pour une évaluation des risques de contamination sur un procédé. (24)

3.4. AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et leur criticité)

3.4.1. Les objectifs de l'AMDEC

Cet outil est probablement le plus connu et le plus utilisé dans les industries de santé. Il a pour but d'identifier des dysfonctionnements potentiels, ou « modes de défaillance » et de les coter pour les hiérarchiser. (24)

L'AMDEC répond à 4 questions :

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

Tableau 27 : Les quatre questions de base de l'AMDEC (30)

L'AMDEC est une méthode d'analyse des risques à priori, comme l'Analyse préliminaire des risques. Cependant, à la différence de l'APR, elle n'a pas pour objectif de rechercher les événements redoutés pouvant entraîner des dommages, mais celui d'examiner tous les modes de défaillance d'un système, qu'ils produisent des dommages ou seulement des dysfonctionnements. Puis pour chaque événement redouté, leurs effets sont analysés, les causes recherchées, leur criticité évaluée.

Les effets d'une défaillance sont de tout type, et pour la plupart ils n'entraînent pas des dommages sur une cible mais plutôt une interruption de la mission du système, ou une incapacité à répondre aux besoins pour lesquels il a été conçu.

3.4.2. Mise en œuvre de la méthode AMDEC

La méthode AMDEC est une méthode exhaustive pour analyser l'effet de toutes les défaillances de tous les éléments d'un système.

Les étapes de l'analyse AMDEC sont les suivantes :

- Préparation de l'analyse : définition du contexte, recherche des informations et observations
- Description, modélisation de l'installation
- Application de la procédure AMDEC :
 - Identification des modes
 - Recherche des effets
 - Recherche des causes
 - Evaluation de l'occurrence
 - Evaluation de la gravité
- Bilan de l'analyse et des mesures à prendre, rédaction du rapport d'analyse

Etape 1 : Préparation de l'analyse

Cette phase fait partie de la définition du contexte du processus de gestion des risques. Elle comprend :

- la définition des objectifs de l'analyse,
- la planification de l'analyse,
- la définition des limites du système analysé et du niveau de détail,
- la constitution du groupe de travail, impliquant éventuellement des experts pour certains éléments,
- une échelle adaptée des indices de gravité et de fréquence.

Etape 2 : Modélisation du système

Après avoir défini le contexte, et avant de commencer l'analyse AMDEC, il est nécessaire de modéliser l'installation étudiée. L'approche qui est souvent utilisée est une analyse fonctionnelle, de façon à :

- comprendre comment et pourquoi l'entité fonctionne,
- fournir une représentation du système qui permettra de rechercher de façon systématique les modes de défaillance.

Etape 3 : Application de la procédure d'analyse

Une fois que l'installation a été modélisée, on examine les différents éléments en suivant la démarche suivante :

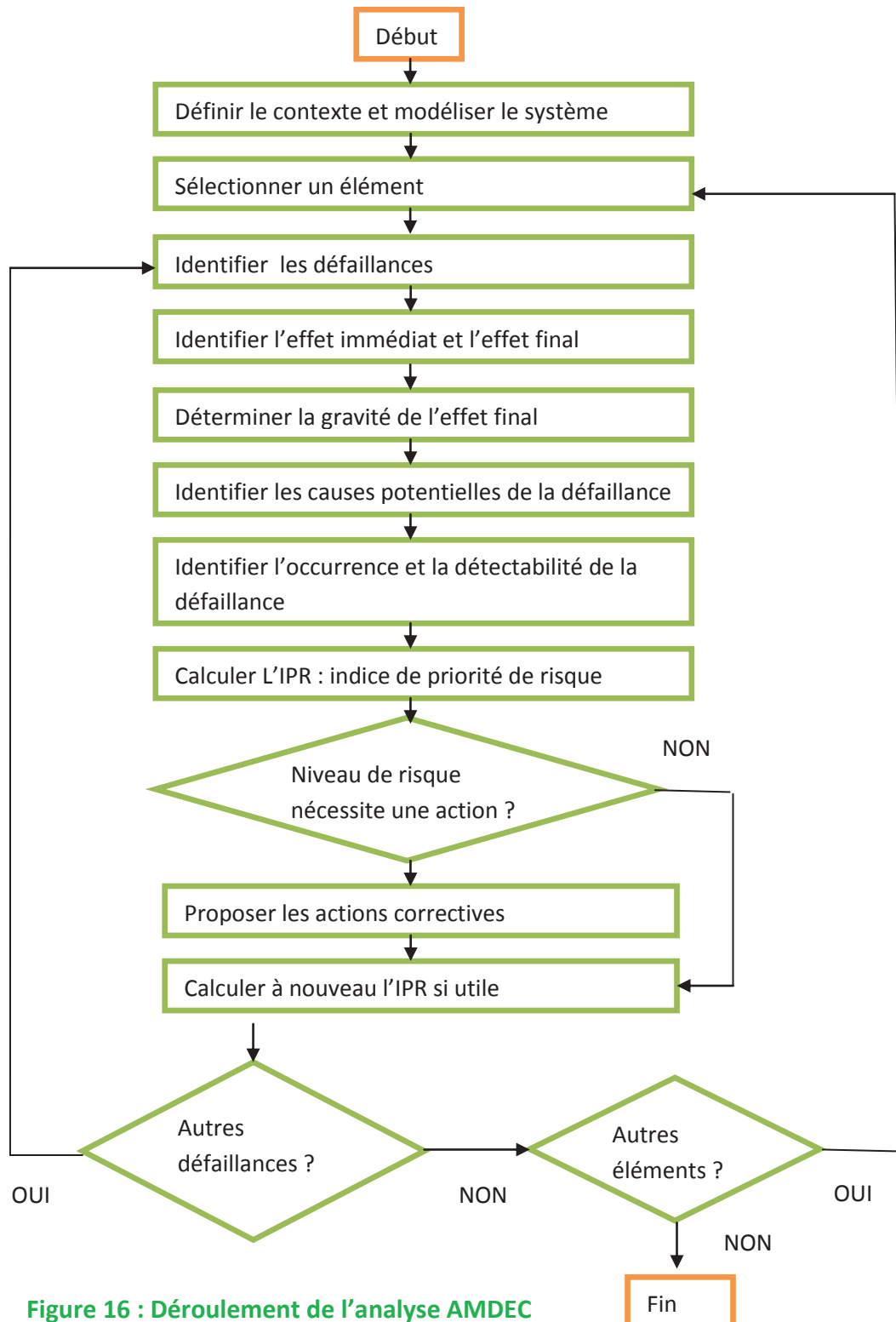


Figure 16 : Déroulement de l'analyse AMDEC

Etape 4 : Bilan de l'analyse et des mesures à prendre

L'analyse AMDEC permet de mettre en évidence les modes de défaillance critique d'un système. Dans le rapport final d'analyse, un résumé des effets pourra être proposé.

Les résultats peuvent être compilés dans le rapport à l'aide du tableau suivant :

Modes de défaillance	Effets possibles de la défaillance	G	Causes possibles de défaillance	O	Plan de surveillance actuel ou envisagé	D	IPR	Actions correctives	Résultats				
									G	O	D	IPR	

Avec **G** : Cotation de la gravité

O : Cotation de l'occurrence

D : Détectabilité

IPR : indice de priorité de risque, $IPR = G \times O \times F$

Tableau 28 : Tableau AMDEC (30)

Par ailleurs, le rapport établit la liste des mesures à prendre. Dans les cas les plus simples, les actions peuvent être proposées directement. Dans les cas plus complexes, comme le cas de défaillance entraînant des dommages importants, une évaluation plus précise sera menée. Une fois les actions déterminées et hiérarchisées, celles-ci doivent être mises en place. (20)

3.4.3. Avantages et inconvénients de la méthode AMDEC

Le point fort de cette méthode est une analyse globale de toutes les défaillances potentielles d'un système/procédé. L'AMDEC permet la quantification des risques et donc leur hiérarchisation. Tous les risques sont pris en compte, y compris les risques mineurs. C'est un outil d'amélioration continue polyvalent. Il est cependant difficilement applicable aux systèmes complexes, et très consommateur de ressources. (24)

3.5. L'Arbre de défaillance

L'arbre de défaillance est un modèle qui permet de mettre en évidence des combinaisons logiques de défaillances qui peuvent entraîner l'évènement principal auquel on s'intéresse, appelé évènement sommet. Cet évènement est, en général, un évènement créant des dommages importants. On utilise l'approche par arbre de défaillance pour analyser en détail les combinaisons d'évènements de base pouvant conduire à cet évènement, évaluer la probabilité d'apparition de celui-ci et à la mise en place de mesures préventives et curatives. Sa représentation graphique a une forme d'arbre. (20)

3.5.1. Les objectifs de l'arbre de défaillance

L'analyse par l'arbre de défaillance est une méthode de type déductif : en partant d'un évènement donné, il s'agit d'identifier toutes les combinaisons pouvant conduire à cet évènement. Cette analyse se fait en remontant de cause en cause jusqu'à arriver à des évènements considérés comme élémentaires qui ne seront pas expliqués.

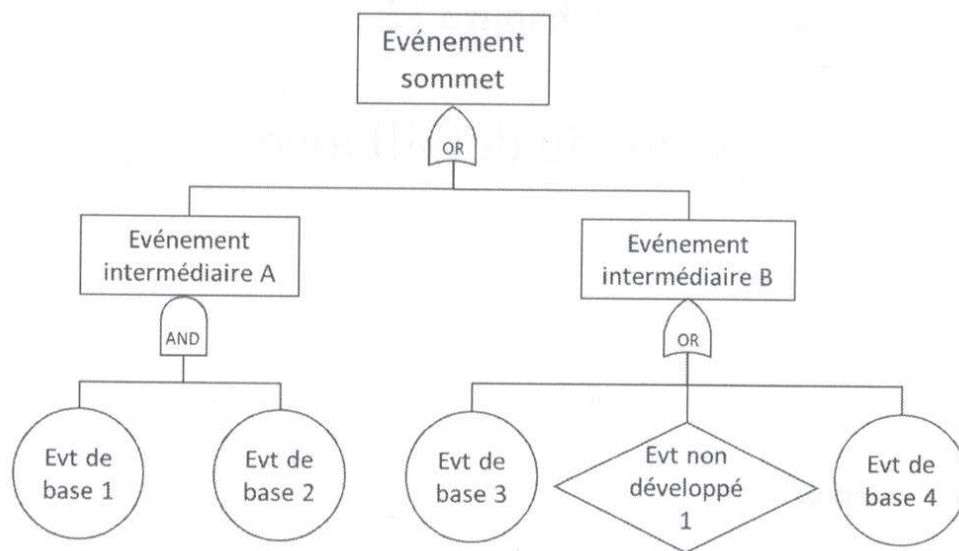


Figure 17 : Représentation de l'arbre de défaillance (20)

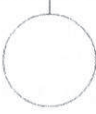



Symbole	Nom	Signification
	Evénement de base	Cet événement est un événement élémentaire qui ne nécessite pas d'être explicité.
	Evénement intermédiaire	Cet événement est généré par une connexion.
	Evénement non développé	Cet événement n'est pas élémentaire, mais n'est pas développé car il est au-delà du cadre de l'étude ou on manque d'information.
	Evénement de base externe	Cet événement est supposé se produire pendant le fonctionnement normal du système.

Tableau 29 : Les différents types d'évènements (20)

Les causes sont connectées par un opérateur logique à l'évènement en cours d'analyse. Dans la plupart des cas, cet opérateur est un OU ou un ET logique. Lorsque l'arbre a été construit, il offre une vue graphique synthétique permettant de comprendre rapidement dans quelles conditions l'évènement sommet peut avoir lieu. L'arbre de défaillance permet de représenter qualitativement les conditions d'occurrence d'un évènement. Cependant, il peut aussi être utilisé pour calculer la probabilité d'apparition de l'évènement sommet. (20)

3.5.2. Mise en œuvre de l'Arbre de défaillance

La méthodologie pour construire un arbre de défaillance est la suivante :

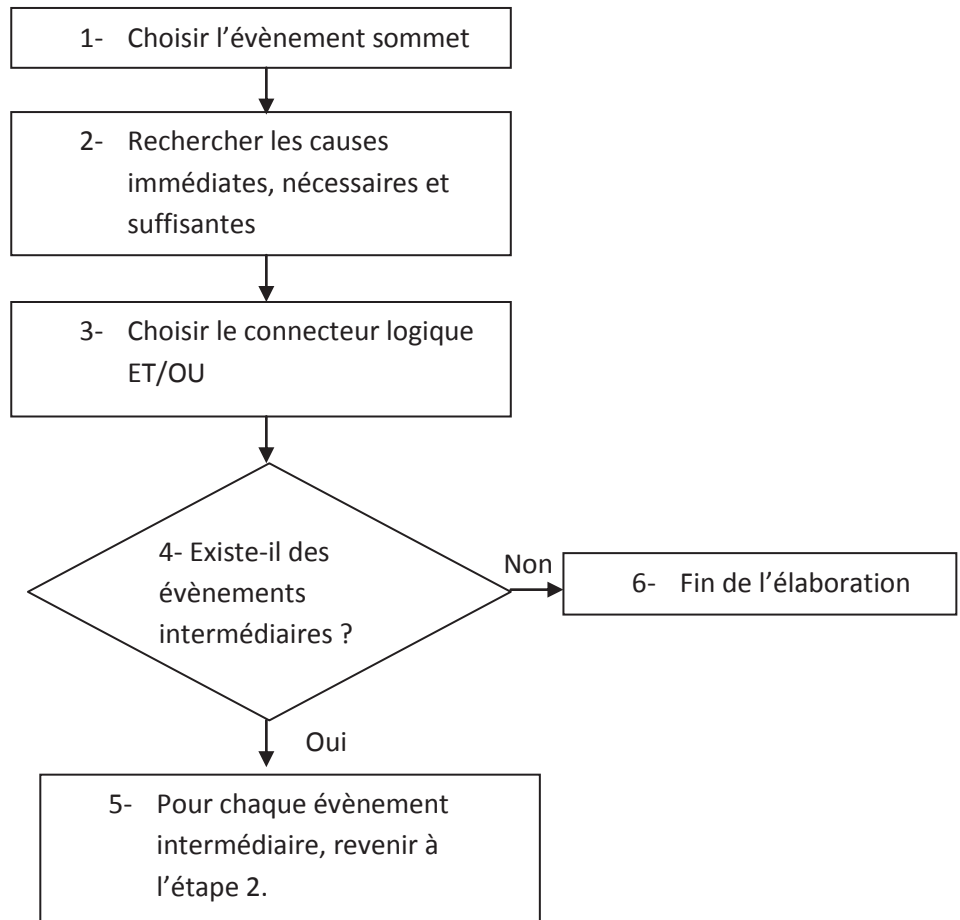


Figure 18 : Démarche pour la construction d'un arbre (20)

- **Etape 1** : consiste à choisir un évènement sommet que l'on va chercher à expliquer. Celui-ci est en général fourni par une analyse APR préalable.
- **Etape 2** : consiste en la recherche des causes de l'évènement en cours d'étude. A la fin de cette recherche, on classe chaque cause, comme évènement de base, évènement intermédiaire ou évènement non développé.
- **Etape 3** : consiste à définir le connecteur logique ET/OU reliant les causes à l'évènement analysé.
- **Etape 4** : consiste à examiner s'il existe des causes classées comme évènement intermédiaire. Dans le cas contraire, l'analyse est terminée.

- **Etape 5** : On sélectionne un évènement intermédiaire, et on répète la procédure à partir de l'étape 2 pour rechercher toutes les causes. On choisit toujours d'expliciter un des évènements intermédiaires les plus proches du sommet, de façon à développer de façon homogène toutes les branches de l'arbre de défaillance. (20)

3.5.3. Avantages et inconvénients de l'arbre de défaillance

Le plus souvent, un arbre de défaillance est construit après une analyse de risque de type APR ou AMDEC. La construction de l'arbre permet donc d'organiser l'information existante en faisant apparaître les liens logiques détaillés entre les évènements, et de compléter éventuellement l'analyse. (20)

4. Vers une cartographie des risques

Bien entendu, l'analyse des risques vient à déboucher sur des actions d'amélioration. La synthèse de l'analyse doit être mise en forme pour procurer aux décideurs un instrument d'aide à la décision, l'un de ces instruments est la cartographie des risques.

L'outil classique de visualisation des défaillances se présente sous la forme d'un tableau à double entrée sur la base de la Fréquence et de la Gravité.

	Fréquence	
Gravité	Faible	Forte
Forte	(D)	(B)
Faible	(A)	(C)

Tableau 30 : Cartographie des risques avec 4 catégories (31)

Dans ce tableau des risques on distingue 4 catégories :

Catégorie A : Fréquence et gravité faibles, pas d'action particulière sur ce type de risque, en pratique ils sont ignorés

Catégorie B : Fréquence et Gravité fortes, il s'agit de situations extrêmes dans lesquelles aucune société ne devrait se trouver engagée. Ces risques relèvent d'un traitement de suppression. Il ne faut pas s'engager dans un projet lorsqu'un risque de cette nature est identifié.

Catégorie C : Fréquences fortes, gravité faible, c'est un risque à réduire car fréquent, ces risques provoquent en général des pertes financières de par leur fréquence, mais sont sans danger pour le patient. Ces risques devront être réduits, il est nécessaire d'utiliser des données historiques pour analyser les causes et évaluer l'impact des mesures de prévention envisagées

Catégorie D : Fréquence faible, Gravité forte, c'est la zone où le risque se prête mal à la prévision et où sa réalisation entraîne des conséquences catastrophiques pour l'entreprise. Ces risques ne doivent pas parce qu'ils sont rares, être pris à la légère d'autant plus que l'entreprise dispose de peu de données pour mettre en place des mesures préventives. (31)

Ce tableau est une matrice des risques. Cette cartographie peut être complexifiée selon les besoins.

Cette cartographie est très utile dans le cadre de la gouvernance du management des risques, car il permet de mettre en place un processus d'amélioration ciblé. Cet outil est aussi très utilisé en phase de développement d'un projet.

5. But de l'analyse des risques

Il n'est pas toujours approprié ni toujours nécessaire d'employer un processus formel de gestion des risques. Des procédés de gestion des risques basés sur des outils empiriques et/ou des procédures sont également acceptables.

La mise en place d'une gestion des risques qualité permet :

- D'objectiver l'évaluation d'une situation.
- De rationaliser les efforts sans pour autant s'affranchir d'obligations réglementaires.
- De prendre les décisions de manière argumentée.

L'utilisation d'un bon outil est essentielle à la réussite de toute gestion des risques.

(24)

Partie 3 : Applications de l'analyse de risques

1. Les Aérosols

1.1. Description d'un Aérosol

L'aérosol est défini comme étant une forme pharmaceutique conçue pour délivrer des agents thérapeutiques dans les voies respiratoires. En pratique on distingue 2 types d'aérosols :

- **Aérosols avec gaz propulseur**
- **les Poudres à Inhaler**



Figure 19 : Aérosols avec gaz propulseur



Figure 20 : Poudres à Inhaler

Ces médicaments sont des formes inhalées utilisées dans le traitement de nombreuses maladies respiratoires telles que l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la grippe...

Dans cette thèse seul l'aérosol avec un gaz propulseur sera étudié. Cet aérosol contient un ou plusieurs principes actifs dissous ou en suspension dans un gaz propulseur, le 134a (le 134a est un hydrofluoroalcane : $\text{CF}_3\text{-CFH}_2$). Le gaz propulseur et les principes actifs sont contenus sous pression dans une cartouche en aluminium. Cette cartouche est surmontée d'un applicateur en plastique (polyéthylène) et d'une valve qui permet de libérer la bonne quantité de principe actif. A ce dispositif peut être ajouté un compteur

de dose. Lors de l'émission d'une dose, le gaz propulseur se vaporise et entraîne avec lui les particules d'actif.

Il s'agit d'une forme pharmaceutique complexe. En effet la modification de l'un de ces composants : principe actif, gaz propulseur, valve, cartouche aura une incidence sur la performance globale du médicament.

L'aérosol permet la distribution d'une dose thérapeutique précise directement dans le système respiratoire pour obtenir l'effet clinique désiré et ainsi de réduire la quantité de principe actif nécessaire en comparaison à la voie orale.

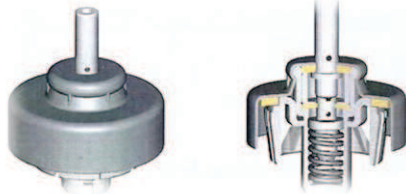


Figure 21 : Coupe d'une valve

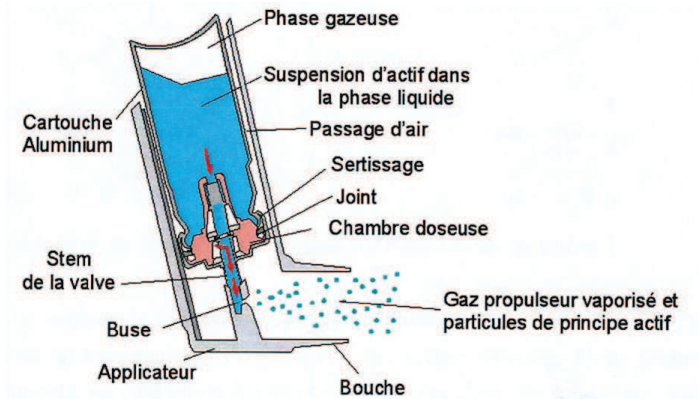
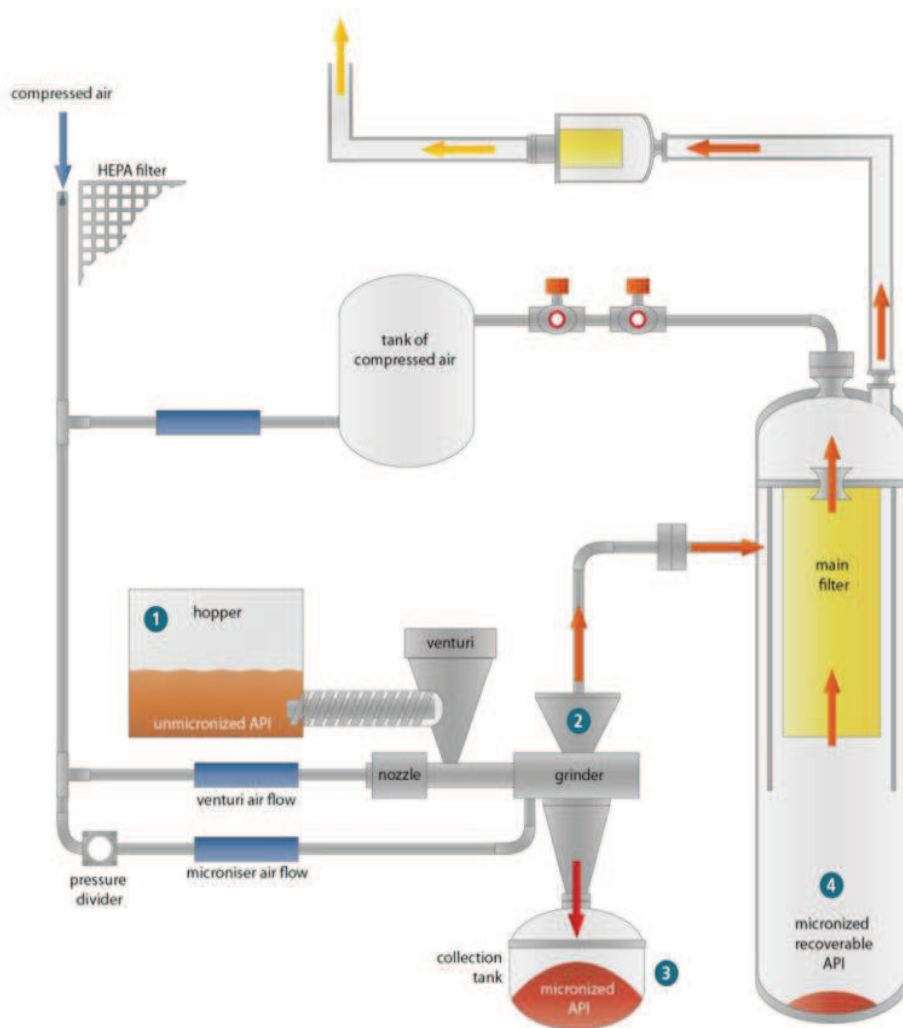


Figure 22 : Schéma d'un Aérosol

1.2. Les différentes étapes du procédé de fabrication

Micronisation :

Il s'agit d'un processus de réduction de taille particulaire, elle permet d'obtenir des particules dont la taille est idéalement comprise entre 1 et 5 μm . Le broyage à jet d'air comprimé est le procédé utilisé. L'apport d'énergie conduit les particules à s'entrechoquer entre elles et à réduire leurs tailles.



1. Chargement de la poudre dans la trémie

2. Projection de la poudre via le Venturi dans la chambre de micronisation (jet d'air à 10 bars) : les particules sont accélérées par l'air de micronisation apporté par 8 buses, provoquant le choc des particules entre elles, et donc leurs réductions

3. Collection : les particules (<10µm) viennent se déposer dans le collecteur

4. Récupération des fines : Les plus fines particules (<5µm) s'échappent par un orifice au centre de la chambre vers un filtre pour être re-cristallisées.

Figure 23 : Le procédé de micronisation

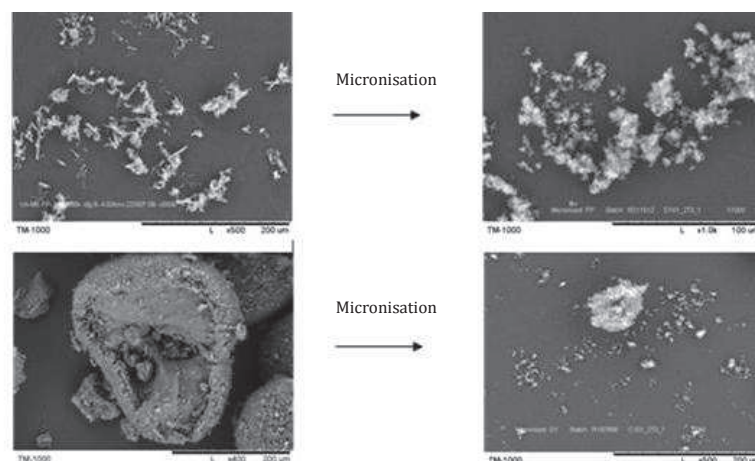


Figure 24 : Images au microscope électronique de principes actifs avant et après micronisation

L'Étuvage :

L'étape de micronisation conduit à la formation d'amorphes à la surface des particules. Le but de l'étape d'étuvage est de recristalliser cet amorphe. La poudre est déposée sur des plateaux dans l'étuve et chauffée à 25°C et plus de 60% HR pendant quelques heures.

Le Remplissage :

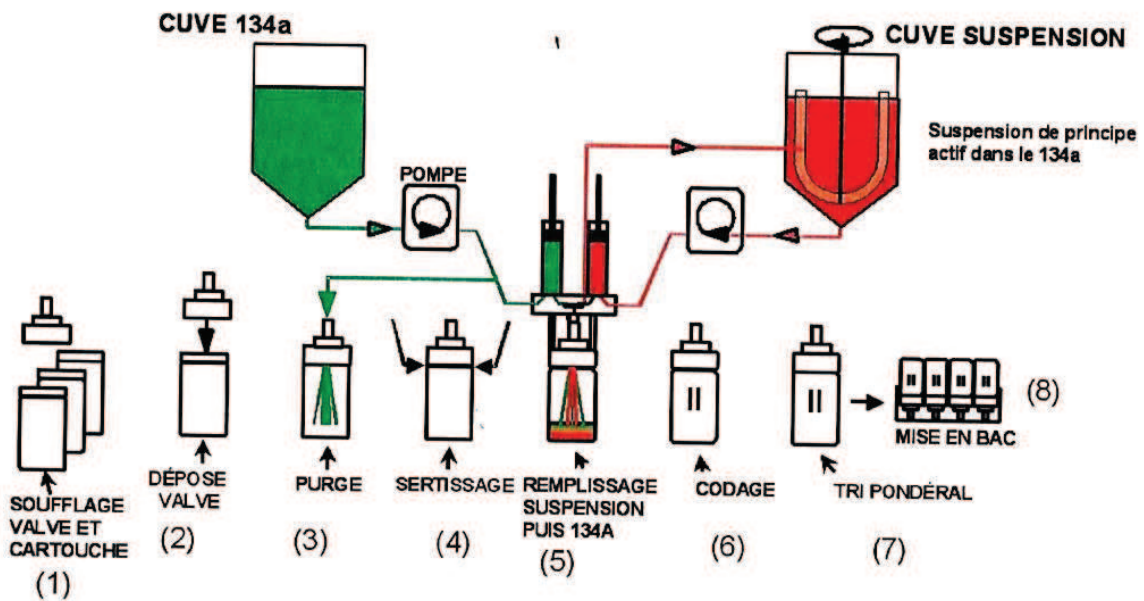


Figure 25 : Procédé de Remplissage MDI

- (1) Les cartouches et les valves sont soufflées par un jet d'air.
- (2) La valve est déposée sur la cartouche.
- (3) L'intérieur est purgé par un jet de gaz propulseur 134a.
- (4) La valve est fixée sur la cartouche par sertissage.
- (5) Remplissage de la cartouche avec la suspension de principe actif puis le gaz propulseur 134a.
- (6) Les cartouches sont identifiées par un code barre.
- (7) Les cartouches subissent un tri pondéral.
- (8) Les cartouches sont mises en bac et stockées au magasin afin d'être conditionnées.

2. Utilisation de l'analyse de risque dans le cadre du nettoyage d'une nouvelle molécule

2.1. Contexte

Une nouvelle molécule sur le site, qu'on appellera NEW, doit être micronisée pour des essais cliniques. Cette étape de fabrication a lieu dans un isolateur, pour limiter à la fois la contamination du produit et les contacts entre les opérateurs et la molécule micronisée.

Cette thèse explique comment l'analyse des risques a été utilisée dans le cadre du nettoyage des équipements de fabrication de la molécule New.

Pour comprendre la suite, il est important d'expliquer le contexte, Le microniseur utilisé pour la molécule NEW est un équipement récent, aucun nettoyage n'est validé sur cet équipement. En 2013 des essais de micronisation du lactose ont été effectués, le microniseur avait été nettoyé suite aux essais, mais aucune recherche de contamination n'avait été effectuée. La micronisation de la molécule NEW intervient donc un an après les essais du lactose. De plus, deux mois après les essais de micronisation de la molécule NEW, une validation du procédé de micronisation du principe actif Salmétérol, ainsi que la validation du nettoyage sont programmées.

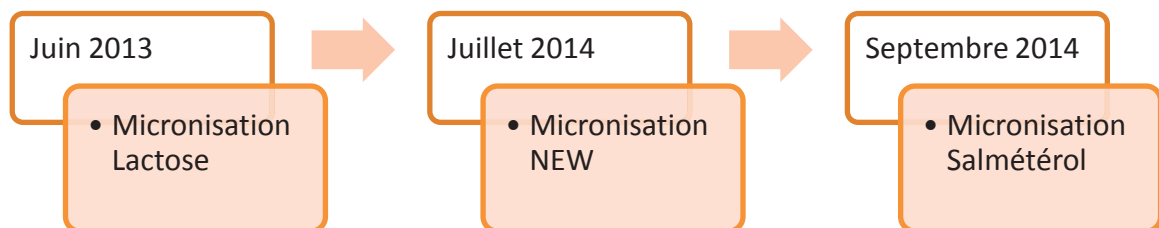


Figure 26 : Historique des essais de micronisation

2.2. Stratégie de validation et Analyse des risques du projet

Dans le cadre du projet de micronisation de la molécule NEW, une analyse des risques a été effectuée avec la technique de l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effets, et leur Criticité).

Cette analyse se divise en quatre parties :

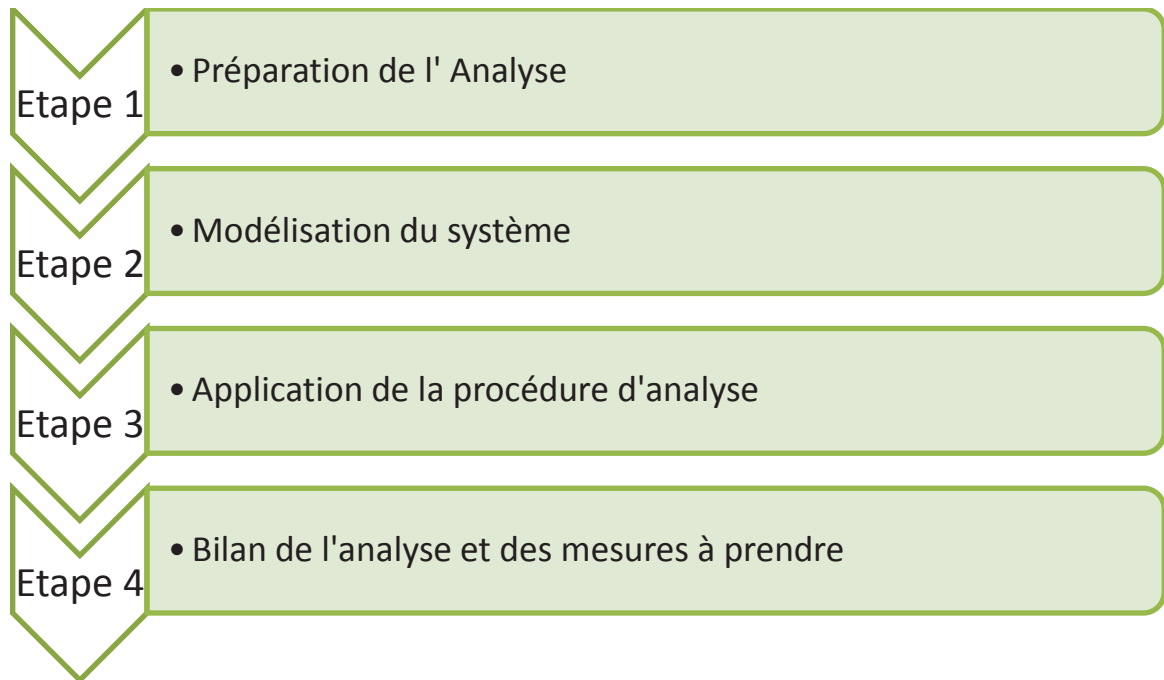


Figure 27 : Les différentes étapes de l'AMDEC

2.2.1. Etape 1 : Préparation de l'analyse

Définir les objectifs de l'analyse

L'analyse a pour but de déterminer la stratégie de nettoyage de la molécule New

Constitution du groupe de travail

Un expert procédé micronisation

Un expert nettoyage

Responsable assurance qualité opérationnelle

Stagiaire

Détermination des échelles de cotation

Tableau 31 : Cotation de la **Sévérité**

Cotation	Interprétation
1	Aucun impact
4	Perte de produit
16	Arrêt de production
64	Rejet de lot

Tableau 32 : Cotation de la **Fréquence**

Cotation	Interprétation
1	Improbable : ne s'est jamais produit dans notre industrie.
2	Rare : s'est déjà produit dans notre industrie
4	Probable : s'est produit régulièrement dans notre entreprise
16	Fréquent : s'est produit très régulièrement dans notre entreprise

Tableau 33 : Cotation de la **DéTECTABILITÉ** :

Cotation	Interprétation
1	Systematiquement détectable
2	Détection modérée
4	Détection faible
16	Indétectable

2.2.2. Etape 2 : Modélisation du système

Le microniseur est formé de trois modules, articulés entre eux :

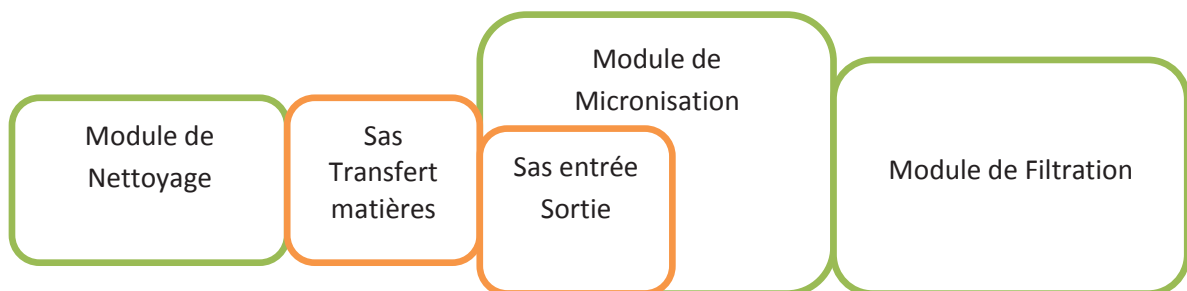


Figure 28 : Modélisation du microniseur

2.2.3. Etape 3 : Application de la procédure d'analyse

Avec **G** : Cotation de la Gravité

F : Cotation de la Fréquence

D : Détectabilité

IPR : indice de priorité de risque, **IPR = G x F x D**,

Tout risque dont l'IPR est supérieur ou égal à 32 fera l'objet de mesures correctives car jugé non acceptable en l'état.

Modes de défaillance	Effets possibles de la défaillance	G	Causes possibles de défaillance	F	Plan de surveillance et de contrôle actuel	D	IPR	Actions correctives	Résultats			
									G	F	D	IPR
Essais de micronisation de la molécule NEW alors que les équipements sont contaminés par le lactose	Contamination croisée de la matière NEW micronisée Contamination microbienne car le lactose peut être un support pour une contamination microbienne	4	Nettoyage insuffisant après les essais de micronisation du lactose	4	Pas de vérification du nettoyage après les essais lactose en 2013.	4	64	Vérification du nettoyage avant les essais de micronisation de NEW, attente de résultats conformes pour démarrer les essais. Critères d'acceptation définis	4	4	1	16
Flux propre/sale non respecté	Contamination croisée de la matière NEW micronisée Contamination microbienne	4	Mauvaise identification et séparation du matériel propre et sale	2	Contrôle de la contamination du matériel et Identification	2	16	/	/	/	/	/
Humidité et Température dans isolateur non conformes	Présence de produits de dégradation Contamination microbienne	4	Sondes de contrôle défectueuses	2	Contrôle régulier des sondes	2	16	/	/	/	/	/

Modes de défaillance	Effets possibles de la défaillance	G	Causes possibles de défaillance	F	Plan de surveillance et de contrôle actuel	D	IPR	Actions correctives	Résultats			
									G	F	D	IPR
Mauvaise étanchéité des sas	Contamination particulaire Humidité résiduelle	4	Usure d'un joint	2	Contrôle de l'humidité et de la pression à l'intérieur de l'isolateur	1	8	/	/	/	/	/
Ligne contaminée après un nettoyage efficace	Contamination particulaire Contamination microbienne	4	Nombre de jour après nettoyage trop élevé, car temps propre non validé	4	La durée du temps propre est suivie sur le registre de ligne	2	32	Réalisation d'un nouveau nettoyage juste avant les essais de micronisation si ligne laissée propre plus de 24h.	4	2	2	16
Nettoyage non efficace	Contamination microbienne Produits de dégradation Contamination croisée	4	Ligne laissée sale entre la fin de la micronisation et le nettoyage pendant une durée trop élevée	4	La durée du temps sale est suivie sur le registre de ligne	2	32	Le nettoyage se fera dans les 24h après les essais de micronisation	4	2	2	16
	Contamination microbienne Contamination en principe actif	4	Fréquence de nettoyage trop faible Taille de campagne trop importante	4	DéTECTABLE dans le registre de ligne	2	32	La fréquence sera vérifiée et documentée dans le rapport	4	2	2	16
	Contamination microbienne Contamination en principe actif	4	Méthodologie de nettoyage non adaptée	16	Vérification du nettoyage avant les essais de micronisation (définie dans un point précédent de l'analyse)	1	64	NEW est plus soluble dans le mélange éthanol/eau que la Fluticasone Dipropionate (FP). La méthode de nettoyage de FP sera utilisée. Critères d'acceptation définis	4	2	1	8

Modes de défaillance	Effets possibles de la défaillance	G	Causes possibles de défaillance	F	Plan de surveillance et de contrôle actuel	D	IPR	Actions correctives	Résultats			
									G	F	D	IPR
Nettoyage non conforme non détecté	Contamination microbienne Contamination en principe actif	4	Les points contaminés ne sont pas vérifiés	4	Les points choisis sont définis selon l'historique	4	64	Dédier les pièces les plus à risque Le choix des points est fait selon une analyse de risque qui est intégrée dans le protocole	4	4	1	16
Pas de possibilité de statuer sur la conformité du nettoyage de certains équipements	Contamination microbienne Contamination en principe actif	4	Pas de méthode de prélèvement de surface applicable sur certains matériaux	4	Vérification de points proches	2	32	Utilisation de scaphandre, surgants et chaussettes dédiés à usage unique	4	1	2	8
Apport de contamination durant le prélèvement	Contamination microbienne	4	Comportement non approprié des préleveurs	2	Toute contamination de la ligne sera vue lors de l'analyse des prélèvements	1	8	/	/	/	/	/
Apport de contamination durant le nettoyage	Contamination microbienne Contamination en principe actif Contamination Particulaire	4	Habillage des opérateurs non adapté	2	Vérification du nettoyage avant les essais de micronisation (définie dans un point précédent de l'analyse)	1	8	/	/	/	/	/

Tableau 34 : Application de l'AMDEC au projet de nettoyage des équipements de micronisation de NEW

2.2.4. Etape 4 : Bilan de l'analyse et des mesures à prendre

Cette analyse des risques a permis de déterminer les paramètres à vérifier lors du nettoyage du microniseur, elle donne donc la stratégie de la validation. Comme prévu dans les BPF « *Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation* ».

Suite à l'AMDEC,

- Une vérification de la contamination en lactose du microniseur sera réalisée avant les essais de micronisation de la molécule NEW.
- Un nettoyage doit être effectué dans les 24h en amont des essais de micronisation. De même suite aux essais de micronisation un nettoyage doit être effectué dans les 24h.
- La fréquence des nettoyages sera vérifiée et documentée dans le rapport
- Des critères d'acceptation pour la recherche de Lactose et la recherche de NEW seront définis dans le protocole
- Certaines pièces dont la matière est non prélevable seront à usage unique ou à usage dédié.
- Le choix des points de prélèvement doit être basé sur une analyse des risques.

2.3. Le Protocole de vérification pour le nettoyage des équipements de fabrication de la molécule NEW

2.3.1. Objectif du protocole

La molécule étant nouvelle sur le site, il n'y a donc pas de méthodologie de nettoyage connue et s'agissant d'essais cliniques, une vérification du nettoyage et non une validation a été réalisée. Le protocole de vérification a pour but de :

- Vérifier la conformité du nettoyage de l'équipement microniseur avant la réalisation des essais de micronisation de NEW. En effet après des essais de

micronisation du lactose en juin 2013, la conformité du nettoyage n'avait pas été vérifiée. Un nettoyage du microniseur est effectué avant la réalisation des essais de micronisation de NEW.

- Vérifier la conformité du nettoyage de l'équipement microniseur suite aux essais de micronisation de NEW et avant les prochains essais de micronisation du Salmétérol.

2.3.2. Les paramètres vérifiés

Pour les nettoyages ayant lieu avant et après les essais de micronisation de NEW, les paramètres suivants sont contrôlés :

- vérification visuelle de la propreté,
- recherche de traces de lactose sur les surfaces pour le nettoyage avant les essais, et la recherche de traces de NEW pour le nettoyage après les essais,
- recherche de contamination microbienne.

2.3.3. Critères d'acceptation pour la contamination chimique

2.3.3.1. Pour le nettoyage réalisé après les essais de micronisation du lactose :

TESTS A REALISER	PROCEDURE DE CONTROLE	FREQUENCE	POINTS DE PRELEVEMENTS ECHANTILLONNAGE	CRITERE D'ACCEPTATION
Contrôle visuel	Enregistrement	Après le nettoyage	Contrôle visuel à réaliser dans l'isolateur de nettoyage et l'isolateur de micronisation une fois ceux-ci nettoyés ⁽¹⁾	Absence de traces
Recherche Lactose sur surface	Méthode Laboratoire N°	Après le nettoyage	Prélèvements des pièces du microniseur à réaliser dans l'isolateur de nettoyage et l'isolateur de micronisation une fois ceux-ci nettoyés ⁽¹⁾ .	Lactose ≤ 2,5mg ⁽²⁾

Tableau 35 : Critères d'acceptation pour la contamination chimique après les essais de micronisation du lactose

(1) Dans le cas où un contrôle visuel serait non conforme il faut re-nettoyer la pièce en question ainsi que les isolateurs.

(2) Pour le lactose, aucune information sur la dose thérapeutique journalière n'est disponible car c'est un excipient, par conséquent une limite de 10ppm (partie par million) est considérée comme quantité maximale admissible de contaminant, ce qui donne le calcul suivant, pour une taille d'essai de NEW de 250000mg :

$$CCMT = 10 \times 200000 / 10^6 = \mathbf{2,5 \text{ mg}}$$

La limite de contamination sera donc spécifiquement appliquée en fonction de l'enchaînement du premier lot d'essai de NEW.

Dans le cas du lactose la toxicité n'est pas utilisée pour calculer le critère d'acceptation car cette matière est considérée comme non toxique, donc on ne connaît pas de façon précise la valeur de la DL50.

2.3.3.2. Pour le nettoyage réalisé après les essais de micronisation de NEW:

La CCMT est calculée pour la configuration d'enchaînement de NEW vers le Salbutamol Sulfate et le Salmétérol Xinafoate, molécules qui seront micronisées en routine sur le microniseur, pour une taille de lot minimum de 1500g. En effet, la taille du premier lot micronisé ne doit pas être inférieure à 1.5kg après un nettoyage impliquant un changement de produit. Cette obligation est tracée dans une procédure de fabrication.

Les calculs ont été réalisés de la façon suivante :

- En utilisant les doses thérapeutiques (DTJ)

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

- En utilisant les données de toxicologie (NOEL)

$$CCMT \text{ (mg)} = \frac{\text{NOEL} \times \text{N} \times \text{TL min du produit contaminé B (mg)}}{\text{Facteur de sécurité} \times \text{DTJ max du produit contaminé B (mg)}}$$

Pour l'enchaînement NEW vers le Salbutamol Sulfate :

- En utilisant les doses thérapeutiques (DTJ)

$$\text{CCMT (mg)} = \frac{0,1 \times 1500000}{1000 \times 1,5} = 100 \text{ mg}$$

- En utilisant les données de toxicologie (NOEL)

$$\text{CCMT (mg)} = \frac{10 \times 70 \times 1500000}{1000 \times 1,5} = 700000 \text{ mg}$$

Pour l'enchaînement NEW vers le Salmétérol Xinafoate:

- En utilisant les doses thérapeutiques

$$\text{CCMT (mg)} = \frac{0,1 \times 1500000}{1000 \times 0,2} = 750 \text{ mg}$$

- En utilisant les données de toxicologie (NOEL)

$$\text{CCMT (mg)} = \frac{10 \times 70 \times 1500000}{1000 \times 0,2} = 5250000 \text{ mg}$$

Compte tenu des résultats obtenus ce sont les calculs de CCMT en utilisant les doses thérapeutiques qui seront retenus car plus restrictifs.

Enchaînement des principes actifs	CCMT (en mg)
NEW ⇒ Salbutamol Sulfate	100
NEW ⇒ Salmétérol Xinafoate	750

TESTS A REALISER	PROCEDURE DE CONTROLE	FREQUENCE	POINTS DE PRELEVEMENTS ECHANTILLONNAGE	CRITERE D'ACCEPTATION
Contrôle visuel	Enregistrement	Après le nettoyage	Contrôle visuel à réaliser dans l'isolateur de nettoyage et l'isolateur de micronisation une fois ceux-ci nettoyés	Absence de traces et d'humidité
Recherche de traces sur les surfaces	Méthode de laboratoire N°	Après le nettoyage	Prélèvements des pièces du microniseur en contact direct avec le produit à réaliser dans l'isolateur de nettoyage et l'isolateur de micronisation une fois ceux-ci nettoyés.	NEW ≤ 100 mg

Tableau 36 : Critères d'acceptation pour la contamination chimique après les essais de micronisation de NEW

La méthodologie analytique permettant le dosage de NEW sur les surfaces des équipements ainsi que la méthode de prélèvement ont été validées avant la réalisation du nettoyage.

2.3.4. Critère d'acceptation pour la contamination microbiologique

L'isolateur permet de protéger le principe actif des contaminations extérieures notamment la contamination microbiologique. Il peut être assimilé à une classe A, de ce fait le critère d'acceptation pour la contamination microbiologique est de 1 UFC/ cm².

2.3.5. Détermination de la méthodologie de nettoyage de NEW

2.3.5.1. Etudes des caractéristiques physico-chimiques des molécules

Contaminants	Formule brute ou dénomination	Toxicité	Solubilité dans l'eau	Solubilité dans l'alcool	Mode d'élimination préconisé	Mode d'élimination utilisé
Lactose	$C_{12}H_{24}O_{12}$	Pas toxique suite à l'ingestion : LD50 : >10g/kg Toxicité par inhalation : pas d'étude de réalisée	Facilement mais lentement soluble dans l'eau (10 à 30ml pour 1g à T° de 15 à 25°C)	Pratiquement insoluble dans l'alcool (1g dans plus de 10L d'alcool à T° de 15°C à 25°C)	Eau	Eau chaude + Eau purifiée
NEW	$C_xH_xF_xN_xO_x$	Toxique par injection, inhalation, contact avec la peau et par contact avec les yeux. NOAEL (Not Observed Effect Level) 20mg/kg/jour (chez le chien) 10mg/kg/jour (chez le rat)	Pratiquement insoluble dans l'eau (< 1mg/ml)	Pratiquement insoluble dans l'alcool absolu (< 1mg/ml)	Alcool 70% (≈ 6.25 mg/ml)	Eau Chaude + Alcool 70%

Tableau 37 : Les caractéristiques physico-chimiques des molécules

2.3.5.2. Choix d'utilisation des détergents et désinfectants

Sur le site, la stratégie est de ne pas utiliser de détergent sur les équipements qui sont en contact direct avec le produit. En effet la présence de détergent représente un risque chimique et toxique pour le patient lorsqu'il n'est pas correctement éliminé. De plus ils sont souvent polluants pour l'environnement.

En revanche, une étape de désinfection est indispensable durant le nettoyage. La matière micronisée est destinée à être inhalée, l'utilisation de désinfectant permet d'éviter toute contamination microbienne. Le désinfectant devra être à usage alimentaire, c'est pour cela que seul l'alcool à 70% et absolu sont utilisés sur le site.

2.3.5.3. La méthodologie de nettoyage utilisée

La solubilité de NEW dans l'alcool à 70% est proche de celle d'une autre molécule micronisée sur le site : la Fluticasone Propionate. La même méthodologie de nettoyage est donc utilisée, comprenant des étapes supplémentaires à l'alcool à 70%.

Dans le microniseur il existe deux types de nettoyage :

- un **nettoyage en place** de l'isolateur, automatisé
- un **nettoyage manuel** d'un certain nombre de pièces

Nettoyage en place des isolateurs après les essais de micronisation de NEW

La méthodologie suivante est appliquée :

PRODUIT UTILISE	METHODOLOGIE	MATERIEL UTILISE
ALCOOL 70%	NETTOYER	JET
ALCOOL 70%	NETTOYER	UNISSETTES et RECIPIENT type SEAU
ALCOOL 70%	NETTOYER	JET
NETTOYAGE EN PLACE	<ol style="list-style-type: none">1. Pulvérisation à l'éthanol2. Nettoyage par pulvérisation à l'eau chaude sanitaire3. Rinçage par pulvérisation à l'eau purifiée4. Séchage à l'azote de la tuyauterie5. Désinfection par pulvérisation à l'éthanol6. Séchage à l'azote de l'isolateur	BUSES ISOLATEUR

Tableau 38 : Les étapes du nettoyage en place

- **Nettoyage manuel des pièces après micronisation de NEW**

Liste des Pièces nettoyées manuellement	PRODUIT UTILISE	METHODOLOGIE	MATERIEL UTILISE
Vis sans fin Agitateur Sortie trémie	Eau de ville chaude	Laisser tremper (utilisation du bac à ultrasons si besoin)	/
Entretoise (plaquette jonction trémie)	Eau de ville chaude	Nettoyer	chiffonnettes à usage unique Brosse et goupillon nylon
Partie basse Venturi Cône Venturi (petit cône)	Eau purifiée	Rincer	/
Buse Venturi réglable	Alcool à 70%	Pulvériser	Pulvérisateur
Disque inférieur Disque supérieur Couronne de micronisation	/	Essuyer	chiffonnettes à usage unique
Tube Venturi Inox Classifieurs supérieurs et inférieurs Inox Grand cône Coulisseau (Raccord cuve) Bague de serrage (sur le classifieur) Raccords évacuation des fines (tuyauterie d'échappement des fines) Pelle Spatule Cuillère Becher Clef (montage trémie)	Air comprimé filtré	Sécher	Soufflette

Tableau 39 : Les étapes du nettoyage manuel

2.3.6. Détermination des points de prélèvement

2.3.6.1. Nettoyabilité des équipements et des locaux

Afin d'identifier les équipements et les locaux propices à une contamination particulière, microbienne ou aux contaminations croisées, une étude de criticité de nettoyabilité est définie en fonction de la nature du matériau, de l'accessibilité pour le nettoyage et de l'intensité de la contamination. Cette criticité permet de définir un indice de nettoyabilité.

Les points retenus pour la recherche de contamination microbienne et de principes actifs sont également détaillés dans une analyse des risques avec le rational du choix associé :

Certains points sont retenus car ils sont considérés comme représentatifs des équipements qui composent le microniseur et ses isolateurs (micronisation et nettoyage).

D'autres points retenus représentent des points critiques pour leur fort indice de cotation de nettoyabilité.

2.3.6.2. Définition des cotations pour chaque critère

La cotation du risque est évaluée en fonction de plusieurs paramètres :

- la matière de la surface de l'équipement,
- l'état de la surface : lisse, rugueuse, poreuse,
- l'accessibilité de la surface,
- l'intensité de la contamination microbienne,
- l'intensité de la contamination par le produit.

Tableau 40 : Cotation des critères pour l'analyse des risques

Note	Critères	Etat de surface du matériau	Accessibilité au nettoyage	Intensité de la contamination	
				microbienne	par rapport au produit
Note 1 (facile à nettoyer) Inox 316 L Plexiglas Verre Plastique		Lisse	Accessible (démontable)	Peu contaminé	Pas de contact
Note 2 (difficile à nettoyer) PTFE Butyl Caoutchouc Linoléum Néoprène / Bioprène Aluminium Acier laqué Résine polyuréthane Téflon Polypropylène Nitrile		Poreux	Peu accessible (Non démontable)	Contaminé	Contact indirect
Note 3 (très difficile à nettoyer) Mélaminé Silicone Peinture vinyle Kétron		Rugueux	Inaccessible	Très contaminé	Contact direct

Les pièces en contact direct produit (C=3) sont pointées en rouge dans le texte pour faciliter la lisibilité. Le choix des points retenus ou non retenus est détaillé uniquement pour les pièces en contact direct avec le produit. Pour les pièces en contact indirect ou sans contact avec le produit, le rational est détaillé uniquement si la cotation indique un risque potentiel de contamination.

(E) : Etat de surface du matériau

(A) : Accessibilité de la zone au nettoyage

(M) : Intensité de la contamination microbiologique

(C) : Intensité de la contamination par rapport au produit

(IN) : Indice de Nettoyabilité

Tableau 41 : Extrait de l'analyse de risque des points de prélèvement des pièces du microniseur pour le projet NEW

Zones contaminées	Nature du matériau	(E)	(A)	(M)	(C)	(IN) IN=ExAxMxC	Rational de la cotation	Points à prélever pour recherche de contamination microbienne et rational	Points à prélever pour recherche de traces de principes actifs et rational
Equipements du microniseur 5									
Alimentation									
Trémie	Inox	1	1	1	3	3	Surfaces lisses, en contact direct avec le produit, peu manipulées par les opérateurs pendant la micronisation	Point non prélevé car faible risque de contamination microbiologique.	X : Point représentatif des pièces de la catégorie "Alimentation". Cette pièce est utilisée à la fois pour le NEW et le Lactose
Bol doseur	Inox	1	1	1	3	3			Pièce avec indice C important et en contact direct mais autre point avec cotation identique voire plus élevée retenue
Vis sans fin	Inox	1	1	1	3	3			X : Point représentatif des pièces de la catégorie "Alimentation". Cette pièce est utilisée à la fois pour le NEW et le Lactose
Agitateur	Inox	1	1	1	3	3			Pièce avec indice C important et en contact direct mais autre point avec cotation identique voire plus élevée retenue
Sortie trémie	Inox	1	1	1	3	3			
Partie basse Venturi	Inox	1	1	1	3	3			
Cône Venturi (petit cône)	Inox	1	1	1	3	3			
Buse Venturi réglable	Inox	1	2	1	3	6			X : Point représentatif des pièces de la catégorie "Alimentation" et avec la cotation IN la plus forte sur cette catégorie.

Zones contaminées	Nature du matériau	(E)	(A)	(M)	(C)	(IN) IN=ExAxMxC	Rational de la cotation	Points à prélever pour recherche de contamination microbienne et rational	Points à prélever pour recherche de traces de principes actifs et rational
Couvercle trémie	Plexiglas	1	1	2	1	2	Surfaces lisses, sans contact direct avec le produit, couvercle utilisé uniquement pour poser les masses lors de la pesée mais pas utilisé en cours de production.	X : Point représentatif des pièces de la catégorie "Alimentation" et avec la cotation M la plus forte sur cette catégorie.	/
Microniseur									
Corps du broyeur et Fond du broyeur	Inox	1	1	1	2	2	Surfaces lisses, en contact indirect avec le produit, peu manipulées par les opérateurs pendant la micronisation	/	/
Disque inférieur	Inox	1	1	1	3	3	Surfaces lisses, en contact direct avec le produit, peu manipulées par les opérateurs pendant la micronisation. Les disques ont été utilisés pour les essais de micronisation du lactose mais sont dédiées par la suite aux NEW.	Point non prélevé car faible risque de contamination microbiologique.	Pièce avec indice C important et en contact direct mais autre point retenu avec cotation identique ou plus élevée.
Disque supérieur	Inox	1	1	1	3	3			
Couvercle de broyeur	Inox	1	1	2	2	4	Surfaces lisses, en contact indirect avec le produit, manipulées par les opérateurs pendant la micronisation	X : Point représentatif des pièces de la catégorie "Microniseur", en contact indirect mais avec la cotation M la plus forte sur cette catégorie.	Non prélevé car en contact indirect
Bras Support broyeur	Inox	1	1	1	1	1	Surfaces lisses, sans contact avec le produit, peu manipulées par les opérateurs pendant la micronisation	/	/

Zones contaminées	Nature du matériau	(E)	(A)	(M)	(C)	(IN) IN=ExAxMxC	Rational de la cotation	Points à prélever pour recherche de contamination microbienne et rational	Points à prélever pour recherche de traces de principes actifs et rational
Couronne de micronisation C013	Inox	1	1	1	3	3	Surfaces lisses, en contact direct avec le produit, peu manipulées par les opérateurs pendant la micronisation. La couronne de micronisation a été utilisée pour les essais de micronisation du lactose elle sera dédiée par la suite au NEW.	Point non prélevé car faible risque de contamination microbiologique.	Pièce avec indice C important et en contact direct mais autre point avec cotation identique voir plus élevée retenue.
Tube Venturi Inox	Inox	1	2	1	3	6	Surfaces lisses, en contact direct avec le produit, peu manipulées par les opérateurs pendant la micronisation	Point non prélevé car faible risque de contamination microbiologique.	X : Point représentatif des pièces de la catégorie "Microniseur" et avec la cotation IN la plus forte sur cette catégorie. Cette pièce est utilisée à la fois pour le NEW et le Lactose
Classifieurs supérieurs et inférieurs Inox	Inox	1	1	1	3	3	Surfaces lisses, en contact direct avec le produit, peu manipulées par les opérateurs pendant la micronisation. Les classifieurs ont été utilisés pour les essais de micronisation du lactose ils seront dédiés par la suite au NEW.	Point non prélevé car faible risque de contamination microbiologique.	Non prélevé : Pièce avec indice C important et en contact direct mais autres points avec cotation identique voire plus élevée retenus. De plus ces pièces deviendront dédiées au NEW
Grand cône	Inox	1	1	1	3	3	Surfaces lisses, en contact direct avec le produit, peu manipulées par les opérateurs pendant la micronisation. Le grand cône a été utilisé pour les essais de micronisation du lactose il sera dédié par la suite au NEW.		
Coulisseau (Raccord cuve)	Inox	1	1	1	3	3	Surfaces lisses, en contact direct avec le produit, peu manipulées par les opérateurs pendant la micronisation		

Zones contaminées	Nature du matériau	(E)	(A)	(M)	(C)	(IN) IN=ExAxMxC	Rational de la cotation	Points à prélever pour recherche de contamination microbienne et rational	Points à prélever pour recherche de traces de principes actifs et rational
Bague de serrage (sur le classifieur)	Inox	1	1	2	1	2	Surface lisse, sans contact avec le produit, manipulés par les opérateurs entre chaque run de micronisation	Pièce de taille réduite et cotation faible	/
Cuve de micronisation									
Couvercle cuve	Inox	1	1	2	3	6	Surface lisse, en contact direct avec le produit, manipulée par les opérateurs pendant la micronisation	X : Point représentatif des pièces de la catégorie "Cuve de micronisation" et avec une cotation intermédiaire (M = 2 contaminé) sur cette catégorie.	X : Point représentatif des pièces de la catégorie "Cuve de micronisation" et avec la cotation IN la plus forte sur cette catégorie. Cette pièce est utilisée à la fois pour le NEW et le Lactose
Cuve de réception	Inox	1	1	1	2	2	Surface lisse, en contact indirect avec le produit (un sac dans la cuve réceptionne la matière micronisée), peu manipulée par les opérateurs pendant la micronisation.	/	/
Vanne de vidange de la cuve (eau)	Inox	1	2	3	1	6	Surface lisse, sans contact produit car présence d'un sac dans la cuve, pouvant être contaminé microbiologiquement en cas de mauvais séchage.	X : Point représentatif des pièces de la catégorie "Cuve de micronisation" et avec la cotation M la plus forte sur cette catégorie.	Non prélevé car pas de contact produit

2.3.6.3. Instructions et techniques de prélèvement

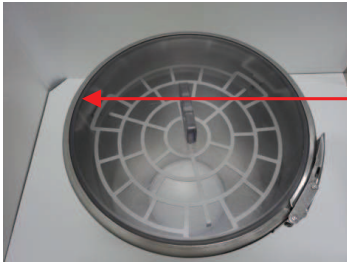
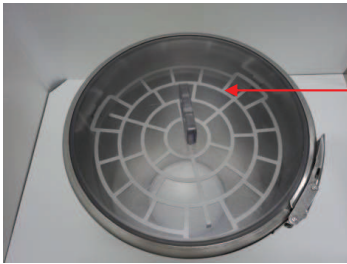
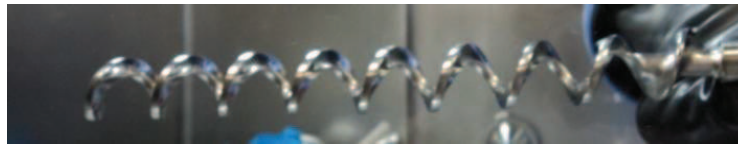


Le protocole donne aussi les instructions pour les prélèvements. La première étape consiste à un contrôle visuel. Seule une surface propre peut être prélevée, on parle de contrôle visuel conforme. La surface à prélever doit être exempte de traces de produit mais aussi de traces d'eau.

Les points conformes visuellement sont donc prélevés selon le protocole qui donne à la fois la surface à prélever mais aussi la technique de prélèvement. Dans le cas du microniseur et de l'isolateur toutes les surfaces sont accessibles pour le prélèvement, seuls des prélèvements directs seront effectués. Pour rappel les prélèvements indirects sont utilisés dans le cas où toutes les surfaces des équipements ne sont pas accessibles. Ici on utilise la technique de l'écouvillonnage. Le plus souvent un gabarit est utilisé pour prélever une surface précise.

Tableau 42 : Extrait de la Fiche de contrôle visuel des points définis durant l'analyse de risques

Points de prélèvement	Surface (cm ²) à prélever	Dénomination	Matériau	Contrôle visuel (C/NC)
S1	100	Trémie	Inox	
B2	100	Couvercle Trémie	Plexiglas	
S3	56	Vis sans fin creuse	Inox	
S4	24	Buse venturi	Inox	
S5	48	Tube venturi (Ø 7.2mm)	Inox	
B6	100	Couvercle du broyeur	Inox	
S7	75	Coulisseau	Inox	
B8+S8	100	Couvercle cuve réception	Inox	
B9	Toute la pièce	Vanne de vidange cuve de réception	Inox	
B10	79.8	Spatule	PTFE	
S11	100	Becher	Inox	
S12	100	Support Filtre	Inox	
B13+S13	100	Guide Filtre	PTFE	

Tableau 43 : Extrait du protocole décrivant la méthodologie des prélèvements

Points de prélèvement	Dénomination	Méthodologie	Photos
PIECES DU MICRONISEUR 5			
S1	Trémie	Prélever l'intérieur à l'aide du gabarit	
S2	Couvercle Trémie	Prélever sur le couvercle de la trémie face interne à l'aide du gabarit	
S3	Vis sans fin creuse	Prélever la moitié de la pièce	
S4	Buse venturi	Prélever toute la partie externe conique + cylindrique avant collerette	
S5	Tube venturi (Ø 6.0mm)	Prélever la totalité de la pièce (surface interne)	

Conclusion

L'activité de nettoyage et sa validation font partie intégrante des procédés de production. Le nettoyage permet l'élimination des contaminations particulières, chimiques et microbiologiques, il garantit la sécurité du patient.

La mise en place de la validation du procédé de nettoyage passe par des étapes préliminaires importantes notamment par la réalisation d'une analyse de risques. Il existe de nombreux outils pour la réalisation de cette analyse, les plus adaptés à la validation du nettoyage étant l'AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et leur criticité) et HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points). Comme l'exigent les BPF, l'analyse de risque va permettre de déterminer le périmètre de la validation, d'identifier les essais à réaliser et les paramètres à vérifier. Dans cette thèse, une AMDEC a été utilisée dans le cadre d'un procédé de nettoyage des équipements de fabrication d'un nouveau produit. Elle a permis d'identifier les paramètres à valider mais elle a aussi été utilisée pour le choix des points de prélèvement pour la recherche de contamination.

L'utilisation de l'analyse de risques en plus de répondre à des exigences réglementaires, permet d'acquérir une meilleure maîtrise du procédé de nettoyage. En effet l'analyse de risque s'accompagne d'un travail de prospection sur le terrain et d'un travail d'analyse de nombreuses données scientifiques et historiques.

L'analyse de risques pour être aboutie nécessite une charge de travail qui est importante au départ d'un projet, mais qui lorsqu'elle est bien exécutée permet de réduire très largement le nombre d'essais à réaliser lors de la validation. La gestion des risques qualité est un domaine d'avenir, amené à se développer dans de nombreux domaines dont la validation du nettoyage.

Bibliographie

- 1- LABAN.F, CAUWET.M, CHAMPAULT.V
Validation des procédés de nettoyage, Rapport de la commission SFSTP
STP Pharma Pratiques 6 (1) 5-40, 1996
- 2- TANU.C, DEVES.P
Validation des nettoyages – stages formation professionnelle, IFIS 2012
- 3- Guide de l’ultra-Propreté
6^{ème} édition, BCMI, 2008_2009
- 4- Reconnaissance des fibres textile
www.atp.org consulté le 28/09/14
- 5- Bonnes Pratiques de Fabrication
Ministère du travail, de l’emploi et de la santé,
Publié en mars 2014, N°2014/1bis
- 6- fr.wikipedia.org, consulté le 28/09/14
- 7- VANHOOYDONCK J.P
Validation de nettoyage : un point clé des BPF
STP Pharma Pratique 10 (5) 266-269, 2000
- 8- LABAN F, et al,
Choix et qualification des produits détergents et désinfectants sans l’optique
d’une validation d’un procédé de nettoyage et/ou de désinfection
STP Pharma Pratiques 9 (3) 251-257, 1999
- 9- Guide- 2008 : Directive sur la validation des procédés de nettoyage émis le 1^{er}
janvier 2008
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui>
consulté le 30/05/14
- 10- F.DURAND, S.PITARD
Validation des Procédés de désinfection,
STP Pharma Pratiques 10 (5) 287-291, 2000

11- Guidance for industry : Process validation : General Principle and Practices
US Department of Health and Human services,
Food and Drug Administration, 2011

12- LABAN F
Les journées GMP : Validation des procédés de nettoyage,
9-10 avril 2013

13- EUZEN A
Guide de qualification d'un équipement dans les industries de la santé
STP Pharma Pratiques 9 (3) 212-224, 1999

14- STP Pharma Pratiques- volume 15 N°1- janvier- février 2005

15- M.BOUSQUET-BEDU, A-DUMANT
Site pharmaceutique multiproduits : méthodes de groupage en vue de simplifier la
validation de nettoyage
STP Pharma Pratiques 10 (5), 2000

16- ELISSONDO B
La validation des procédés, un défi méthodologique
Info Pharma Magazine, n°4 Septembre Octobre 2003

17- JUPIN C
La validation du nettoyage des équipements de production : aspect
réglementaire et généraux, méthodologie et application dans l'industrie
pharmaceutique
Thèse Pharmacie, université de Reims, 2012

18- Dictionnaire Larousse,
<http://www.larousse.fr/>, consulté le 20/09/14

19- Dictionnaire Le Petit Robert
2012

20- FLAUS J-M
Analyse des risques des systèmes de production industriels et de services
Lavoisier, 2013.

- 21- FORMET M
Application de l'analyse de risque aux projets de validation dans les industries pharmaceutiques et apparentées
Stage inter-entreprise Cefira, 2014
- 22- EN ISO 9001, Système de management de la qualité-Exigences, 2008
- 23- ERNOUL R,
Le grand livre de la qualité : management par la qualité dans l'industrie, une affaire de méthodes
AFNOR éditions, 2013
- 24- LABILLE C et al
Gestion des risques qualité dans les industries de la santé
STP Pharma Pratiques, volume 19, N°5, 369-397. 2009
- 25- ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
Q9 : Quality Risk Management, 2005
- 26- BOILLIN F
Mise en place de la méthode HAZOP au sein d'un atelier de fabrication
Master 2 PIF2P, université de pharmacie de Grenoble, 2014
- 27- SABATIER P,
La méthode HACCP,
Master 2 CQAQMV, université de Grenoble, 2014
- 28- QUAPA : qualité des Produits Alimentaires
La méthode HACCP,
www.quapa.com/methode_haccp.htm, consulté le 22/09/2014
- 29- MATT V
HACCP/ISO22000/IFS,
Master 2 CQAQMV, université de Grenoble
- 30- LANDY G
AMDEC guide pratique
AFNOR, 2007

31- GAULTIER-GAILLARD.S et LOUISOT.JP

Diagnostic des risques : Identifier, analyser et cartographier les vulnérabilités
AFNOR éditions, 2014.

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LEDOUX Chloé

Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 126 pages

RESUME

Lors de la production d'un médicament, sa qualité, son innocuité et son efficacité doivent être garanties. Il est donc important d'éliminer les contaminants chimiques, microbiologiques et particulaires qui sont apportés par l'environnement ou le procédé de fabrication lui-même. La validation du procédé de nettoyage permet de démontrer son efficacité et sa reproductibilité. Cette validation constitue une étape clé de la maîtrise de la contamination.

Lors de la réalisation d'une validation du nettoyage, l'analyse de risques peut être utilisée. En effet il existe de nombreux outils de l'analyse des risques qui sont des outils de gestion, d'évaluation et de maîtrise des dangers. Désormais, l'utilisation de l'analyse de risques, durant la validation du procédé de nettoyage, fait partie des exigences de l'ANSM et la FDA.

Dans cette thèse, des exemples d'applications d'outils d'analyses de risques sont décrits dans le cadre d'une fabrication de médicaments aérosols.

MOTS CLES : Validation – Nettoyage – Aérosols – Analyse de risques

JURY

Président : Mr VERITE Philippe

Membres : Mr KERZABI Nabil

Mme VIDAL Nadine

Mr GUERBET Michel

DATE DE SOUTENANCE : 27 octobre 2014